

ЗАЛУЧЕННЯ ЛАТЕРАЛЬНОГО СЕПТУМА У РЕАКЦІЮ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НА ГОСТРУ АЛКОГОЛЬНУ ІНТОКСИКАЦІЮ

О.В. Чайковська

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Мета роботи – встановити роль латерального септума (LS) у реакції мозку на гостру алкогольну інтоксикацію (ГАІ) на основі зміни його електричної активності та реакції локальної нітрергічної системи.

Матеріали та методи. Робота проведена на самцях щурів лінії Wistar ($n = 8$ для дослідження електричної активності мозку і $n = 8$ для дослідження гістохімічної характеристики нітрергічної системи LS). Досліджено зміни потужності спектрів локального польового потенціалу та динаміку нейронного шуму, а також зміну кількості NOS-позитивних клітин у зоні LS при моделюванні ГАІ інтраперитонеальним введенням розчину етанолу (2 г/кг).

Результати. Встановлено збільшення потужності для дельта, тета, бета-2, гамма частотних смуг та зони ультрашвидких осциляцій, при зниженні потужності бета-1 ритму LS у відповідь на ГАІ. Також спостерігалось збільшення нейронного шуму для всього досліджуваного діапазону частот. Дослідження окремих частотних зон виявило зниження нейронного шуму в дельта, тета і бета частотних смугах порівняно з фоновою активністю. При цьому фіксувалось, індуковане етанолом, наростання аритмічної активності в діапазоні гама частот і для зони ультрашвидких осциляцій. Гостра алкогольна інтоксикація призвела до активації субпопуляції дрібних і середніх нейронів LS, кількість яких зросла з 3.15 ± 0.31 клітин на зріз до 7.06 ± 0.67 клітин на зріз ($P = 0.0122$).

Висновок. Алкоголь-індуковані зміни осциляторної активності і нейронного шуму LS, що супроводжувалися супутньою активацією нітрергічної системи, дозволяють включити LS в нейромережу, яка опосередковує реакцію мозку на ГАІ.

Ключові слова:

латеральний септум, етанол, локальний польовий потенціал, осциляторна активність, нейронний шум, нітрергічна система, щури.

Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, № 4 (78). С. 99 - 104.

DOI:10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.13

E-mail: chaikovska.olga@vnmu.edu.ua

ВОВЛЕЧЕНИЕ ЛАТЕРАЛЬНОГО СЕПТУМА В РЕАКЦИЮ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ОСТРУЮ АЛКОГОЛЬНУЮ ИНТОКСИКАЦИЮ

О.В. Чайковская

Цель работы – установить роль латерального септума (LS) в реакции мозга на острую алкогольную интоксикацию (ОАИ) на основе изменения его электрической активности и реакций локальной нитрергической системы.

Материалы и методы. Работа проведена на самцах крыс линии Wistar ($n = 8$ для исследования электрической активности мозга и $n = 8$ для исследования гистохимических характеристик нитрергической системы LS). Исследовались изменения мощности спектров локального полевого потенциала, динамика нейронного шума, а также изменения количества NOS-позитивных нейронов в зоне LS при моделировании ОАИ интраперитонеальным введением раствора этанола (2 г/кг).

Результаты. Фиксировали увеличение мощности для дельта, тета, бета-2, гамма частотных зон и области ультрабыстрых осцилляций, при снижении бета-1 ритма LS в ответ на ОАИ. Также наблюдали нарастание нейронного шума для всего исследуемого спектра. Анализ отдельных частотных областей показал снижение нейронного шума в дельта, тета и бета частотном диапазоне в сравнении с фоновой активностью. При этом наблюдали индуцированное этанолом нарастание аритмической активности для гамма частотного диапазона и области ультрабыстрых осцилляций. ОАИ вызвала активацию субпопуляции мелких/средних нейронов LS, количество которых увеличилось с 3.15 ± 0.31 клеток на срез до 7.06 ± 0.67 клеток на срез ($P = 0.0122$).

Вывод. Алкоголь-индуцированные изменения осциляторной активности и нейронного шума LS, которые сопровождались активацией нитрергической системы, позволяют включить LS в состав нейросети, опосредующей реакцию мозга на ОАИ.

Ключевые слова:

латеральный септум, этанол, локальный полевой потенциал, осциляторная активность, нейронный шум, нитрергическая система, крысы.

Клиническая и экспериментальная патология 2021. Т.20, № 4 (78). С. 99 - 104.

Key words:

lateral septum, ethanol, local field potential, oscillatory activity, neural noise, nitreergic system, rats.

Clinical and experimental pathology 2021. Vol.20, № 4 (78). P. 99 - 104.

INVOLVEMENT OF LATERAL SEPTUM INTO THE CENTAL NERVOUS SYSTEM REACTION ON ACUTE ALCOHOL INTOXICATION

O.V. Chaikovska

The objective of this study - to determine how lateral septum (LS) is involved into the brain reaction on acute alcohol intoxication (AAI) based on the changes in its electrical activity and reaction of local nitreergic system.

Material and methods. Wistar rats ($n=8$ for electrophysiology and $n=6$ for histochemistry of nitreergic system) were used for the study. Changes in the spectral power of the local field potential, neural noise dynamics, as well as changes in the number of NOS-positive cells in LS for the model of AAI by intraperitoneal injections of ethanol solution (2 g/kg) were studied.

Results. An increase in power for delta, theta, beta-2, gamma frequency bands, and ultrafast oscillations as well as suppression of beta-1 rhythms was observed as a response of LS to AAI. Furthermore, we have detected an increase in neural noise for all frequency range. Inspection of specific frequency bands showed a decrease in neural noise for delta, theta, and beta bands as compared with spontaneous levels. In addition to that, ethanol-induced reduction in neural noise was measured for gamma frequency range and ultrafast oscillations. AAI resulted in activation of a population of medium/small-sized LS neurons the number of which increased from 3.15 ± 0.31 cells per slice to 7.06 ± 0.67 cells per slice ($P = 0.0122$).

Conclusion. Our findings on the ethanol-induced changes in oscillatory activity and neural noise dynamics in LS coupled with activation of the nitreergic system allowed us to incorporate LS in the neural circuit engaged in the brain reaction to AAI.

Вступ

Алкоголізм або розлади вживання алкоголю (AUDs, alcohol use disorders) – це хронічне захворювання, пов'язане з переходом від ситуативного вживання алкоголю до залежності з епізодами рецидивів навіть після періодів тривалої абстиненції, незважаючи на негативні наслідки вживання на якість життя індивідуума [1]. Розвиток алкогольної залежності характеризується поведінковим зсувом від рекреаційного вживання до стійкої звички. Він пов'язаний переважно з адаптивними нейропластичними змінами, в яких бере участь низка зон мозку, таких як зони префронтальної кори (PFC), лімбічної системи та системи винагороди [2]. Ці зміни формуються і закріплюються в циклі залежності, або циклі Мура, який є загальним механізмом формування не тільки алкогольної залежності, але й багатьох інших [3]. Цикл Мура включає три послідовні стадії: I – стадію гострої інтоксикації, II – стадію відміни/негативного афекту та III – стадію жаги/рецидиву. Латеральний септум (LS) – є однією з ключових зон лімбічної системи та системи винагороди. LS отримує і надсилає проєкції до практично всіх ділянок, які включені у цикл формування залежності – вентральної ділянки покришки (VTA), прилеглого ядра (NAcc), амігдали, гіпокампа, опорного ядра термінальної смужки (BNST), стріатума, PFC та ін. [4]. LS, ймовірно, бере участь у всіх трьох стадіях формування залежності: як релейна станція лімбічної системи, як інтегратор мотивації, емоцій, цілеспрямованої поведінки, стресових реакцій [5, 6, 7]. Система оксиду азоту (NO), або ніттергична система, є однією з важливих нейромодуляторних систем мозку. У ряді досліджень показано, що ніттергична система залучена у формування залежності і зміна її активності впливає

на поведінкові аспекти вживання психотропних речовин [11, 12].

Мета роботи

Встановити роль латерального септума (LS) у реакції мозку на гостру алкогольну інтоксикацію (ГАІ) на основі зміни його електричної активності та реакції локальної ніттергичної системи.

Матеріали та методи дослідження

Робота виконана на щурах лінії Wistar експериментально-біологічної клініки інституту фізіології ім. О. О. Богомольця масою 200-250 г, віком 3-3,5 місяці, яких утримували у стандартних умовах віварію. У дослідженні електричної активності LS використано 8 тварин, для фіксації гістохімічної активності – 8 тварин.

Електрофізіологічні дослідження: методом імплантованих електродів досліджували електричну активність мозку в зоні LS у діапазоні 0.5 – 200 Гц, який був розбитий на частотні зони, характерні для гризунів: дельта (0.5-4 Гц), тета (тета-1 – 8-12 Гц, тета-2 – 4-8 Гц), бета (бета-1 – 12-16 Гц, бета-2 – 16 – 30 Гц), низькі гама (30-65 Гц), високі гама (65-90 Гц) та ультрашвидкі осциляції (90-200 Гц). З сигналу локального польового потенціалу (local field potential (LFP)) були обраховані спектри методом швидкого перетворення Фур'є та спектральна густина потужності відповідних зон для спонтанної активності та активності на фоні ГАІ. Для моделювання нейронного шуму використано робастна лінійна регресія. Параметр нахилу апроксимованої кривої β містив необхідну інформацію про поведінку нейронного шуму, де збільшення нахилу модельованої прямої інтерпретується як зменшення нейронного шуму, а зменшення нахилу, відповідно,

як наростання нейронного шуму.

Гістохімічні дослідження: NO-позитивні структури LS ідентифікували методом забарвлення на НАДФН-діафорузу, яка колокалізується з NO-синтазою.

Усі обрахунки проводили в середовищі Matlab, Mathworks. Для статистичного аналізу електрофізіологічних даних використано тест Манна-Уїтні, для оцінки даних гістохімічного дослідження – тест Краскела-Уолліса [8, 9, 10].

Дослідження проведені в науково-дослідній лабораторії експериментальної нейрофізіології кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Усі експерименти виконані з дотриманням основних положень “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1986) та Директиви Ради Європи 2010/63 EU щодо експериментів на тваринах.

Дослідження проводили в рамках науково-дослідної роботи No 0121U112773 «Електрична активність та гістохімічна характеристика латерального септума при гострій алкогольній інтоксикації в експерименті».

Результати та їх обговорення

Спектр LFP LS як для спонтанної активності, так і під час ГАІ мав степеневий розподіл. ГАІ суттєво змінила сумарну спектральну потужність у всіх досліджуваних частотних зонах, призвівши до активації осциляторної активності за всіма смугами,

окрім бета-1 частотної ділянки, де ми спостерігали зменшення спектральної потужності порівняно з фоною активністю. Збільшення активності з відповідним збільшенням потужності осциляцій спостерігали для дельта на 90.75% ($P < 0.05$), тета-2 на 7.31% і тета-1 на 10.45% ($P > 0.05$), бета-2 на 72.02% ($P < 0.05$), низьких гама на 13.58% ($P < 0.05$), високих гама на 27.51% ($P < 0.05$) і ультрашвидких осциляцій на 51.49% ($P < 0.05$). Зменшення потужності на 50.97% зареєстровано в бета-1 частотній смузі ($P < 0.05$). Частотно-часовий аналіз виявив, що ці зміни стабільні впродовж усього запису і до вихідного рівня не поверталися. Детально характеристики спектрів LFP LS описані в літературі [9].

Щодо динаміки нейронного шуму в ділянці LS, то під час ГАІ спостерігали його наростання порівняно з фоною активністю для всього досліджуваного спектру, що проявилось збільшенням регресійного коефіцієнта β на 16.3%, ($P < 0.05$) для діапазону 0.5-200 Гц. При цьому ми спостерігали зменшення нейронного шуму у дельта смузі на 28.8% ($P < 0.01$), на 4.0% ($P > 0.05$) для тета і на 6.9% ($P < 0.05$) для бета частотної смуги. У гама частотній ділянці етанол призвів до збільшення нейронного шуму на 9.2% ($P < 0.05$). Ця закономірність зберігалася і для ультрашвидких осциляцій, де ми також спостерігали збільшення нейронного шуму на 36.9% ($P < 0.05$).

Реакції електричної активності LS на ГАІ підсумовано у вигляді схеми з наочною візуалізацією змін, що фіксувалися для обох типів електричної активності LS – осциляторної і нейронного шуму (Рис.1).

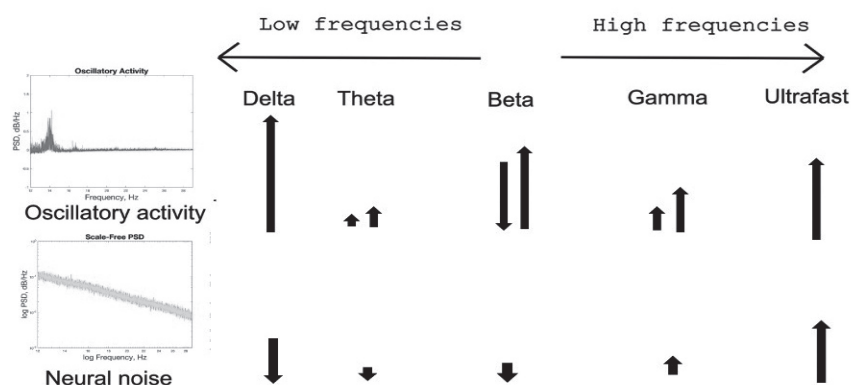


Рис. 1. Зміна осциляторної активності (oscillatory activity) і нейронного шуму (neural noise) латерального септума на фоні гострої алкогольної інтоксикації. Стрілками «вверх» показано збільшення потужності для осциляцій і наростання нейронного шуму (зменшення коефіцієнтів нахилу β регресійних моделей); стрілками «низ» – зменшення потужності для осциляцій і зменшення рівня нейронного шуму (збільшення коефіцієнтів нахилу β регресійних моделей) відповідно.

Поряд зі змінами в електричній активності ГАІ індукувала зміни в нітратергічній нейротрансмітерній системі LS, що проявлялося як активація субпопуляції середніх/дрібних нейронів, кількість яких зросла на фоні введення етанолу і становила 7.06 ± 0.67 клітин на зріз порівняно з фоновим рівнем 3.15 ± 0.31 клітин

на зріз, ($P = 0.0122$). Також на фоні ГАІ спостерігалось збільшення інтенсивності забарвлення нервових волокон в ділянці LS. Отримані гістологічні дані разом із даними електрофізіологічних досліджень переконливо підтверджують участь LS у ранній реакції на алкоголь.

Ця гіпотеза знаходить також підтвердження у дослідженнях інших авторів, які описують негайну реакцію LS на ГАІ та інші психотропні речовини. Наприклад, експерименти Portino з колегами показали підвищену метаболічну активність мозку щурів при ГАІ. Вони описують корельовану функціональну активацію зон лімбічної системи, у структуру якої входить LS, у відповідь на алкоголь [13]. Також виявлено активацію генів раннього реагування в LS у часовому проміжку 30 хв у відповідь на гостре введення морфіну [14]. У цій же роботі, у тому ж часовому проміжку показана активація інших основних зон лімбічної системи, участь яких у розвитку адикцій вважається ключовою – VTA, прилеглого ядра, амігдали та ін.

Однією з найважливіших функцій LS є те, що ця зона бере участь у створенні асоціацій стимул-винагорода-контекст, що є ключовим для реактивації поведінкових стереотипів, які формуються при розвитку будь-якої залежності, включаючи алкогольну. Саме ці зв'язки вважають такими, що відповідають за запуск рецидивів, індукованих презентацією/зустріччю з відповідним контекстом.

Отримані нами дані та дані щодо інших зон, які задіяні в індукції нейропластичних змін при формуванні залежностей [2, 3, 4], дають можливість побудувати схему ймовірної нейромережі за участі LS, яка активується у відповідь центральної нервової системи на ГАІ (Рис. 2).

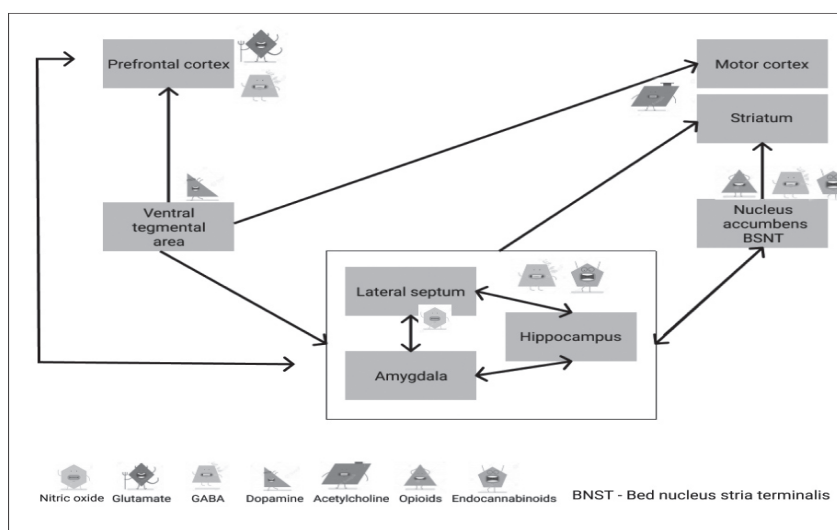


Рис. 2. Блок-схема нейромережі, яка активується у відповідь на гостру алкогольну інтоксикацію:

Prefrontal cortex – префронтальна кора, Motor cortex – моторна кора, Striatum – стріатум, VTA – вентральна ділянка покривки, NAcc – прилегле ядро, BNST – опорне ядро термінальної смужки, LS – латеральний септум, Hippocampus – гіпокамп, Amygdala – амігдала; Nitric oxide – оксид азоту, Glutamate – глутамат, GABA – гама-аміномасляна кислота, Dopamine – дофамін, Acetylcholine – ацетилхолін, Opioids – опіоїди, Endocannabinoids – ендоканабіноїди.

В описаній нейромережі основними структурами, які забезпечують підкріплюючу і гедоністичну дію алкоголю, є VTA для дофамін-залежного підкріплення та NAcc/BNST для дофамін-незалежного підкріплення, які опосередковуються ГАМК, опіоїдною і ендоканабіноїдною нейромередіаторними системами. VTA також активує префронтальну кору, яка відповідає за імпульсний контроль та прийняття рішень щодо відповідного контексту, який супроводжує вживання алкоголю та виконавчі функції, впливаючи на баланс збудження-гальмування, що опосередковується відповідно глутамат-ГАМК сигналігом. При цьому на ранній стадії інтоксикації вірогідно активується комплекс LS-амігдала-гіпокамп (через ГАМК, NO і ендоканабіноїдний сигналінг), який відповідає за емоційний фон і закріплення відповідного контексту – зовнішніх/внутрішніх стимулів та створення асоціативних зв'язків. Визначну роль тут явно відіграє NO-сигналінг, включення якого ми спостерігали на ранній стадії реакції на алкоголь. Після цього інтегрована інформація передається до стріатуму

та моторних зон, які надалі стануть субстратом формування нейропластичних змін, при яких епізодичне вживання переходить у стійку звичку.

Висновки

Зміни осциляторної активності, динаміки нейронного шуму та активація NO-синтазних нейронів латерального септума підтверджують гіпотезу про залучення цієї ділянки мозку в ранню реакцію центральної нервової системи на гостру алкогольну інтоксикацію не лише в якості релейної станції лімбічної системи, але й на рівні локальних нейронних мереж як самостійної структури. Це дало змогу включити LS в нейромережу раннього реагування центральної нервової системи на гостру алкогольну інтоксикацію.

Перспективи подальших досліджень

Отримані дані дають підставу вважати, що LS також бере участь в інших стадіях формування залежності. Встановлення особливостей його

активності та ролі для стадій відміни і рецидиву допоможе доповнити існуючу модель розвитку залежності.

Список літератури

1. Black DW, Grant JE. DSM-5® guidebook: the essential companion to the diagnostic and statistical manual of mental disorders. Amer Psychiatric Pub; 2014. 543 p.
2. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(8):760-73. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8
3. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):217-38. doi: 10.1038/npp.2009.110
4. Deng K, Yang L, Xie J, Tang H, Wu GS, Luo HR. Whole-brain mapping of projection from mouse lateral septal nucleus. *Biol Open* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 05];8(7):bio043554. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6679409/pdf/biolopen-8-043554.pdf> doi: 10.1242/bio.043554
5. Sheehan TP, Chambers RA, Russell DS. Regulation of affect by the lateral septum: implications for neuropsychiatry. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004;46(1):71-117. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.04.009
6. Koolhaas JM, Everts H, de Ruiter AJ, de Boer SF, Bohus B. Coping with stress in rats and mice: differential peptidergic modulation of the amygdala-lateral septum complex. *Prog Brain Res*. 1998;119:437-48. doi: 10.1016/s0079-6123(08)61586-1
7. Wirtshafter HS, Wilson MA. Locomotor and Hippocampal Processing Converge in the Lateral Septum. *Current Biology*. 2019;29(19):3177-92. doi: 10.1016/j.cub.2019.07.089
8. Чайковська ОВ, Довгань ОВ, Рокунець ІЛ, Нечипорук ВМ, Власенко ОВ. Гістохімічні характеристики NO-синтазної системи латерального септуму на фоні гострої алкогольної інтоксикації та при блокаді NNOS у щурів. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021;25(3):369-75 doi: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-03
9. Chaikovska OV. Effect of acute alcohol intoxication on scale-free neural activity in the lateral septum in rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2021;12(3):403-7. doi: 10.15421/022155
10. Chaikovska OV, Rokunets IL, Dovhan OV, Vlasenko OV. Effects of Acute Ethanol Intoxication on Local Field Potentials in the Rat Lateral Septum. *Neurophysiology*. 2021;53(1):30-40.
11. Adams ML, Sewing BN, Chen J, Meyer ER, Cicero TJ. Nitric oxide-related agents alter alcohol withdrawal in male rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995;19(1):195-9. doi: 10.1111/j.1530-0277.1995.tb01492.x
12. Gonzaga NA, Batistela MR, Padovan D, de Martinis BS, Tirapelli CR, Padovan CM. Ethanol withdrawal induces anxiety-like effects: Role of nitric oxide synthase in the dorsal raphe nucleus of rats. *Alcohol*. 2016;52:1-8. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.02.001
13. Porrino LJ, Williams-Hemby L, Whitlow C, Bowen C, Samson HH. Metabolic mapping of the effects of oral alcohol self-administration in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(1):176-82.
14. Ziółkowska B, Gieryk A, Solecki W, Przewłocki R. Temporal and anatomic patterns of immediate-early gene expression in the forebrain of C57BL/6 and DBA/2 mice after morphine administration. *Neuroscience*. 2015;284:107-24. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.09.069

References

1. Black DW, Grant JE. DSM-5® guidebook: the essential companion to the diagnostic and statistical manual of mental disorders. Amer Psychiatric Pub; 2014. 543 p.
2. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(8):760-73. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8
3. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):217-38. doi: 10.1038/npp.2009.110
4. Deng K, Yang L, Xie J, Tang H, Wu GS, Luo HR. Whole-brain mapping of projection from mouse lateral septal nucleus. *Biol Open* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 05];8(7):bio043554. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6679409/pdf/biolopen-8-043554.pdf> doi: 10.1242/bio.043554
5. Sheehan TP, Chambers RA, Russell DS. Regulation of affect by the lateral septum: implications for neuropsychiatry. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004;46(1):71-117. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.04.009
6. Koolhaas JM, Everts H, de Ruiter AJ, de Boer SF, Bohus B. Coping with stress in rats and mice: differential peptidergic modulation of the amygdala-lateral septum complex. *Prog Brain Res*. 1998;119:437-48. doi: 10.1016/s0079-6123(08)61586-1
7. Wirtshafter HS, Wilson MA. Locomotor and Hippocampal Processing Converge in the Lateral Septum. *Current Biology*. 2019;29(19):3177-92. doi: 10.1016/j.cub.2019.07.089
8. Chaikovska OV, Dovhan OV, Rokunets IL, Nечипорук ВМ, Власенко ОВ. Гістохімічні характеристики NO-синтазної системи латерального септуму на фоні гострої алкогольної інтоксикації та при блокаді NNOS у щурів. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021;25(3):369-75 doi: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-03 (in Ukrainian)
9. Chaikovska OV. Effect of acute alcohol intoxication on scale-free neural activity in the lateral septum in rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2021;12(3):403-7. doi: 10.15421/022155
10. Chaikovska OV, Rokunets IL, Dovhan OV, Vlasenko OV. Effects of Acute Ethanol Intoxication on Local Field Potentials in the Rat Lateral Septum. *Neurophysiology*. 2021;53(1):30-40.
11. Adams ML, Sewing BN, Chen J, Meyer ER, Cicero TJ. Nitric oxide-related agents alter alcohol withdrawal in male rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995;19(1):195-9. doi: 10.1111/j.1530-0277.1995.tb01492.x
12. Gonzaga NA, Batistela MR, Padovan D, de Martinis BS, Tirapelli CR, Padovan CM. Ethanol withdrawal induces anxiety-like effects: Role of nitric oxide synthase in the dorsal raphe nucleus of rats. *Alcohol*. 2016;52:1-8. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.02.001
13. Porrino LJ, Williams-Hemby L, Whitlow C, Bowen C, Samson HH. Metabolic mapping of the effects of oral alcohol self-administration in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(1):176-82.
14. Ziółkowska B, Gieryk A, Solecki W, Przewłocki R. Temporal and anatomic patterns of immediate-early gene expression in the forebrain of C57BL/6 and DBA/2 mice after morphine administration. *Neuroscience*. 2015;284:107-24. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.09.069

Інформація про автора:

Чайковська О.В. – аспірантка кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

Orcid ID: 0000-0002-6489-6040;

Сведения об авторе:

Чайковская О.В. – аспирантка кафедры нормальной физиологии Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова, г. Винница, Украина.

Information about the autor:

Chaikovska Olga – PhDstd, Department of Human Physiology of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 04.10.2021 р.

Рецензент – проф. Качук С.С.

© О.В. Чайковська, 2021

