

УДК 612.821:599.323.4:616.89-008.441.13

DOI: 10.31651/2076-5835-2018-1-2025-1-37-46

Ольга Анатоліївна Коваленко

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Olga_Kovalenko1@knu.uaORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2044-4660>

Микола Юхимович Макаrchук

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

makarchuk_mykola@knu.uaORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0982-3463>

НАБУТА ПОВЕДІНКА ЩУРІВ З РІЗНОЮ АЛКОГОЛЬНОЮ МОТИВАЦІЄЮ ПРИ ПОЄДНАННІ ПРОЦЕСІВ АЛКОГОЛІЗАЦІЇ Й НАВЧАННЯ

Анотація. Постійними та закономірними корелятами розвитку алкогольної залежності є поведінкові зміни, які спричинені впливом етанолу на нервову тканину. **Метою** даної роботи було дослідити зв'язок між когнітивними процесами та формуванням і розвитком алкогольної залежності у молодих щурів-самців. Здатність щурів до навчання оцінювали методом радіального лабіринту, рівень алкогольної мотивації щурів визначали за наданням переваги етанолу у двопляшковому тесті. **Результати.** Показано, що хронічна алкоголізація щурів знижує швидкість і якість навчання, що проявляється в порушенні стану довготривалої й особливо робочої пам'яті і, як наслідок, в збільшенні кількості помилок. Проте попри загальний негативний вплив алкоголю, навчання після алкоголізації спричиняє більш виражене порушення пам'яті. Когнітивні тренування сприяли функціональним змінам у мозку підвищуючи його стійкість до стресорів. Щури, які не надавали перевагу алкоголю, мали вищу швидкість навчання та менший рівень помилок, що може бути пов'язано з меншою активністю систем позитивного підкріплення. **Висновки.** Більш виражений вплив етанолу на набуту поведінку щурів, які не надають перевагу алкоголю, можна пояснити їх меншою ферментативною адаптованістю до метаболізму етанолу, слабшими нейроадаптивними процесами й більшим дисбалансом між гальмівною і збудливими системами мозку.

Ключові слова: алкогольна залежність; навчання; когнітивні функції; нейроадаптація; щури.

Постановка проблеми. Аналіз останніх публікацій. Алкоголь є широко вживаною психоактивною речовиною, яка впливає на роботу нервової системи [1]. Відомо, що хронічне вживання етанолу може впливати на виконання когнітивних завдань, зокрема робочу пам'ять, але дані літератури щодо тривалості, механізмів і напрямку змін не є однозначними [2-5]. Когнітивні порушення в осіб, які страждають на хронічний алкоголізм, виявляються у 50-70% випадків, а в 10% випадків вони мають виражений характер, що досягає ступеня деменції [6]. Вважається, що деменція, пов'язана з алкоголізмом, становить від 5 до 10% всіх випадків деменції, особливо в осіб молодого віку [7].

Хронічне або епізодичне надмірне вживання алкоголю може викликати порушення пам'яті, уваги, виконавчих функцій та нейропластичності. Алкоголь впливає на центральну нервову систему (ЦНС) через модифікацію нейромедіаторної активності, зокрема шляхом пригнічення функції глутаматергічних NMDA-рецепторів та підвищення активності ГАМК-рецепторів [8]. Спричиняє зниження рівня нейротрофного фактора мозку (BDNF) та нейротрофіну 3 (NT-3), які мають важливе значення для нейропластичності та функцій пам'яті [9]. Це призводить до короткотривалих змін у когнітивних процесах, таких як порушення робочої пам'яті та зниження швидкості обробки інформації.

Довготривале зловживання алкоголем порушує функціональну взаємодію між префронтальною корою та гіпокампом, необхідну для протікання процесів робочої пам'яті та реалізації виконавчих функцій [10]. Алкоголь спричиняє структурні зміни в мозку, включаючи атрофію кори великих півкуль, гіпокампа та порушення синаптичної пластичності [6]. Окрім того, у наших попередніх дослідженнях виявлено, що схильні до вживання алкоголю щури демонструють вищу емоційність та тривожність, що негативно впливає на їхню здатність до навчання та дослідницьку активність [11].

Попри це, низка досліджень демонструє, що навчання та когнітивна стимуляція можуть компенсувати деякі негативні наслідки алкоголю. Тренування робочої пам'яті значно покращує вербальну робочу пам'ять в осіб із розладом вживання алкоголю, що свідчить про те, що когнітивні тренування можуть бути можливими модуляторами негативних наслідків дії алкоголю на нервову систему [12].

У схильних до алкоголізму щурів алкоголь може виступати в якості адаптогену, який компенсує поведінкові дефіцити, викликані дисбалансом в системах мозкової регуляції, та мати виражений анксиолітичний ефект [13-14].

Сам процес навчання викликає нейропластичні зміни в клітинах мозку, включаючи ріст дендритів, зміцнення та утворення нових синапсів, генерацію нових нейронів, особливо в гіпокампі, що має вирішальне значення для навчання та пам'яті, забезпечуючи субстрат для когнітивної стійкості [15-16]. Навчання може модулювати вивільнення нейромедiatorів, чутливість рецепторів і синаптичну пластичність, відновлюючи баланс у нейротрансмісії, який був порушений впливом етанолу [17]. Ці адаптації підвищують стійкість нейронів і компенсують спричинені етанолом можливі пошкодження. Окрім того, навчання та когнітивні процеси можуть посилити антиоксидантний захист, сприяти мітохондріальному біогенезу та оптимізувати енергетичний метаболізм, зменшуючи викликане етанолом пошкодження та покращуючи виживання нейронів [15]. Також навчання та когнітивна стимуляція можуть модулювати запальні механізми захищаючи від індукованого етанолом нейрозапалення [17]. В такому випадку навчання можна розглядати як один з методів, які використовуються в боротьбі з наслідками нейродегенеративних порушень у людини, зокрема таких як когнітивно-реабілітаційна терапія.

Для розробки підходів до корекції емоційних та когнітивних розладів при алкогольній залежності та профілактики рецидивів патологічного потягу до вживання етанолу потрібен аналіз розвитку алкогольної залежності з урахуванням індивідуальних особливостей алкогольної мотивації й врахуванням можливості корекції через методи, що використовуються для подолання наслідків нейродегенеративних порушень. **Метою даної роботи** було дослідити зв'язок між когнітивними процесами та формуванням і розвитком алкогольної залежності.

Матеріали та методи дослідження. Усі процедури з лабораторними тваринами було погоджено Комісією з біоетики ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (протокол № 3 від 3 квітня 2023 року) і виконано відповідно до «Загальноетичних 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 жорсткого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006).

Дослідження були проведені в умовах хронічного експерименту на 254 білих нелінійних щурах-самцях віком від трьох до п'яти місяців з масою тіла на початку дослідження 180-220 г. Тварини утримувалися у віварії ННЦ «Інститут біології та медицини» за природного режиму освітлення та стандартного харчового раціону.

На початку експерименту для розподілу щурів на збалансовані групи оцінювали вроджену поведінку за допомогою тесту «відкрите поле» [18]. Критеріями поділу на групи обрано здатність до навчання в радіальному лабіринті (РЛ) та рівень алкогольної мотивації. Здатність до навчання оцінювали методом радіального лабіринту до або після алкоголізації. Дослідження проводилось в 2 етапи.

Етап дослідження I – умовний рефлекс в радіальному лабіринті виробляли у щурів до хронічної алкоголізації;

Етап дослідження II – умовний рефлекс у радіальному лабіринті виробляли у щурів після хронічної алкоголізації.

Хронічну алкоголізацію тварин проводили впродовж 48 днів в два етапи до (експеримент I) чи після (експеримент II) вироблення умовного рефлексу (УР) в РЛ. На I етапі визначали схильність щурів до етанолу за допомогою «двохпляшкового» методу. Тварин, які не мали до цього контакту з етанолом, саджали на 14 діб в індивідуальні клітки. Протягом цієї фази тварини впродовж 24 годин мали вільний вибір між 15 % розчином етанолу та водою. Величину індивідуального обсягу споживаного алкоголю за одиницю часу (г/кг/добу) та процентне співвідношення спожитого алкоголю до обсягу всієї рідини обчислювали один раз на день. Оскільки вроджена схильність до вживання алкоголю пов'язана з рівнем поведінкових реакцій [11], тому цей крок дозволив врівноважити щурів у IV, V та VI групах на основі поведінкових особливостей, а також врівноважити рівень спонтанного вживання алкоголю до початку 30-денної примусової алкоголізації. На II етапі проводили примусову алкоголізацію шляхом введення тваринам етанолу як єдиного джерела рідини впродовж місяця. Через 30 днів для оцінювання індивідуального рівня вживання алкоголю кожному тварину на 4 дні саджали в індивідуальну клітку з двома поїлками (одна з водою, інша з 15 % розчином етанолу). Про формування експериментального алкоголізму судили, враховуючи наступні показники: 1) індивідуальний об'єм випитого спирту за одиницю часу (не менш ніж 5 г/кг за добу); 2) відсоткове співвідношення випитого розчину спирту до об'єму всієї рідини (не менш ніж 60 %). Після встановлення вихідного рівня вживання води та розчину етанолу тварин поділили на щурів з високою алкогольною мотивацією «схильних» і щурів з низькою алкогольною мотивацією «несхильних» [19-20]. Протягом періоду алкоголізації проводили тестування в РЛ щурів з метою підтримання виробленої навички. Після завершення алкоголізації додатково проводили перевірку поведінки щурів в РЛ.

Після закінчення навчання в радіальному лабіринті та алкоголізації щури на етапах дослідження I та II були розділені на 6 груп (рис. 1).

Етап дослідження I:

I група – «ДН контрольна» - інтактні щури, що добре навчались в лабіринті (n=17);

II група – «ПН контрольна» - інтактні щури, що погано навчались в лабіринті (n=28);

III група – «ДН, схильні» - щури, що під час алкоголізації надавали перевагу етанолу і добре навчались в лабіринті (n=19);

IV група – «ПН, схильні» - щури, що під час алкоголізації надавали перевагу етанолу і погано навчались в лабіринті (n=21);

V група – «ДН, несхильні» - щури, що під час алкоголізації надавали перевагу воді і добре навчались в лабіринті (n=25);

VI група – «ПН, несхильні» - щури, що під час алкоголізації надавали перевагу воді і погано навчались в лабіринті (n=36).

Етап дослідження II:

I група – «ДН контрольна» - інтактні щури, що добре навчались в лабіринті (n=17);

II група – «ПН контрольна» - інтактні щури, що погано навчались в лабіринті (n=28);

III група – «ДН, схильні» - щури, що під час алкоголізації надавали перевагу етанолу і добре навчались в лабіринті (n=27);

IV група – «ПН, схильні» - щури, що під час алкоголізації надавали перевагу етанолу і погано навчались в лабіринті (n=29);

V група – «ДН, несхильні» - щури, що під час алкоголізації надавали перевагу воді і добре навчались в лабіринті (n=22);

VI група – «ПН, нескильні» - щури, що під час алкоголізації надавали перевагу воді і погано навчались в лабіринті (n=33).



Рис. 1.Схема розподілу тварин на експериментальні групи

РЛ в цьому дослідженні представляв платформу, від якої відходили 6 пронумерованих коридорів (рукавів). У кінці кожного рукава знаходилася пластикова шторка, за якою лежало підкріплення – шматочок твердого сиру. Перед початком тестувань протягом доби всі щури підлягали харчовій депривації при вільному доступі до води. В першу добу експерименту проводили процедуру ознайомлення тварини з РЛ та після попадання до нього давали можливість отримати підкріплення в усіх рукавах. Упродовж наступних 14 діб в трьох рукавах доступ до їжі залишався вільним, а в трьох був обмеженим – блокувалася можливість відкриття шторки в рукавах №1, 4 та 6. Оцінка здатності до навчання в РЛ тривала від моменту розміщення щура в його центрі до взяття останнього підкріплення, але не більше ніж 10 хв. Щури мали змогу здійснювати по одній пробіжці в день до годівничок. При аналізі тієї чи іншої пробіжки враховували латентний період взяття першого і останнього підкріплення (ЛП-1, ЛП-3) (с), кількість взятих підкріплень, а також загальну кількість і характер помилок (кількість повторних заходів в рукава з підкріпленням, кількість заходів у рукава без підкріплення) [21].

Статистичний аналіз проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft, USA). При ненормальному розподілі для порівняння незалежних вибірок кількісних даних (між групами в кожен із досліджуваних днів) використовували критерій Манна-Уїтні (показник U), для порівняння зв'язаних вибірок кількісних даних – тест Вілкоксона. Дані описової статистики в тексті та на рисунках представлені у вигляді Me [25 %; 75 %] (Me – медіана; 25 % та 75 % – інтерквартильний розмах) для кількісних даних або у відсотках (кількість актів однієї групи/загальної кількості актів за цим показником) для номінальних даних. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймався $\leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. В даній експериментальній роботі аналіз змін поведінкової активності тварин в РЛ показав, що незалежно від схеми поєднання процесів навчання і вживання етанолу алкоголізація спричиняє достовірне погіршення результатів просторового навчання в лабіринті. На обох етапах дослідження алкоголізація збільшувала кількість помилок і зменшувала швидкість взяття харчового підкріплення, особливо у щурів, які не віддавали перевагу алкоголю. У контрольних щурів ці параметри змінювались незначно. В той самий час попри загальний негативний вплив алкоголю на поведінку тварин, у випадку навчання після алкоголізації наслідки дії етанолу на функції пам'яті та здатності до навчання є набагато більш вираженими, ніж у випадку навчання до початку алкоголізації.

Зміни когнітивної функції щурів полягали в порушенні в першу чергу короточасної пам'яті та появі стереотипної поведінки і таким чином зменшенні кількості тварин, що впоралися із завданням пошуку їжі в РЛ. У всіх груп алкоголізованих щурів спостерігалась достовірно більша кількість повторних заходів у рукави, де вже було взято підкріплення, що

вказує на більший вплив алкоголю на показники короткотривалої пам'яті, що було достовірно більш виражено на етапі дослідження II (рис. 2).

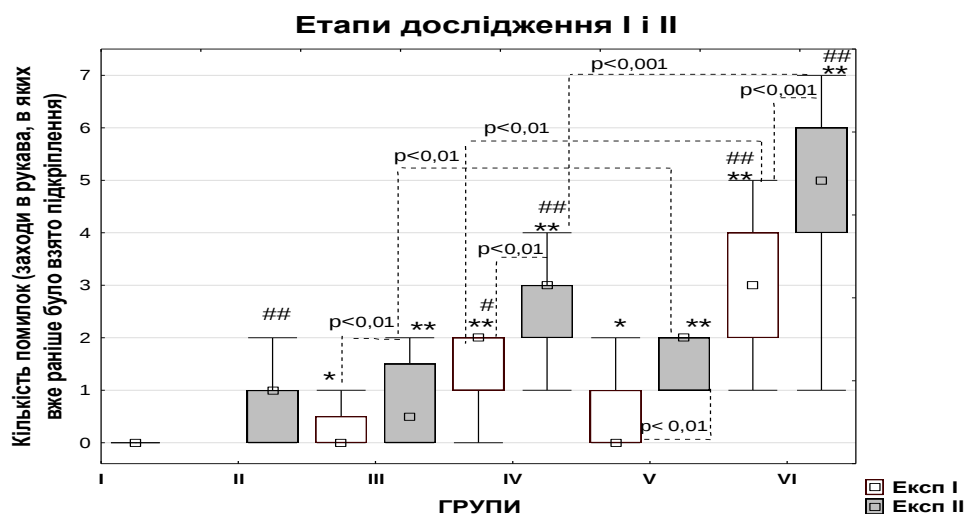


Рис. 2. Кількість помилок у радіальному лабіринті (повторних заходів в рукави з підкріпленням) у щурів на етапі дослідження I і II (Me [25 %; 75 %], n=254).

Примітки: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ – в порівнянні з показниками контролю (гр. I і II); # $p \leq 0,05$; ## $p \leq 0,01$ – в порівнянні з показниками щурів, що добре навчались (гр. I, III, V)

Так, у «ДН-несхильних» щурів групи V (I) таких реакцій було на 50 % менше, ніж у групі V (II) ($p \leq 0,01$), а у «ПН-несхильних» групи VI (I) було на 66,7 % менше ($p \leq 0,001$), ніж у групі VI (II) (рис. 2). «Несхильні» щури (групи V(I), VI (I), V(II), VI (II)) на обох етапах дослідження мали достовірно більшу кількість помилок в лабіринті, ніж щури інших груп (рис. 2, рис. 3). У алкоголізованих щурів також достовірно збільшувалась кількість помилок, пов'язаних з порушенням довготривалої пам'яті. Так, кількість заходів у рукави без підкріплення в групах IV (I), IV (II) «ПН-схильні», була на 50 % ($p \leq 0,01$) і 100 % ($p \leq 0,01$) більшою порівняно з відповідним контролем. Ця тенденція спостерігалась і серед алкоголізованих тварин, що добре навчались (група III (II) «ДН-схильні» ($p \leq 0,01$) та була достовірно більш вираженою у «несхильних» щурів (групи V, VI), особливо на етапі дослідження II (група V (II) мала на 100 % більше помилок, ніж група V (I) ($p \leq 0,01$)) (рис. 3).

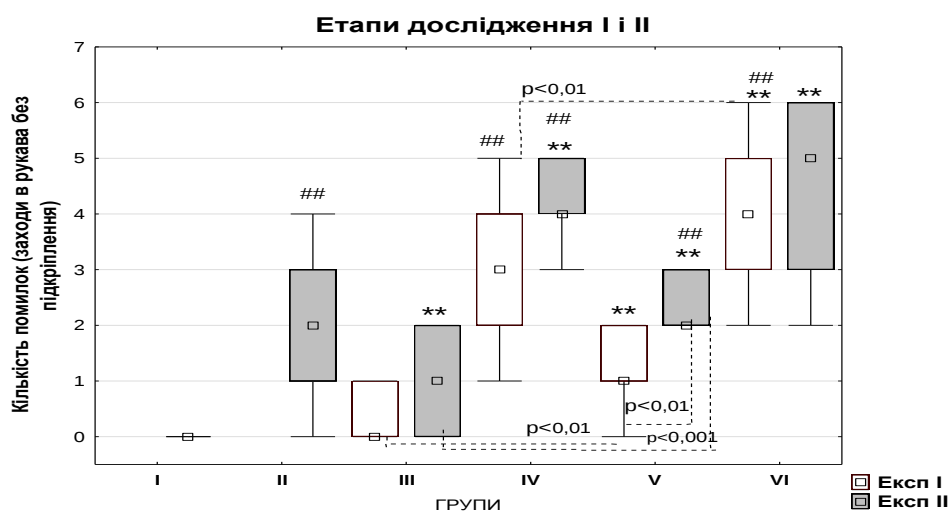


Рис. 3. Кількість помилок у радіальному лабіринті (заходів у рукави без підкріплення) у щурів на етапі дослідження I і II (Me [25 %; 75 %], n=254).

Примітки: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ – в порівнянні з показниками контролю (гр. I і II); # $p \leq 0,05$; ## $p \leq 0,01$ – в порівнянні з показниками щурів, що добре навчались (гр. I, III, V)

При аналізі результатів в РЛ важливо враховувати швидкість взяття підкріплення, зокрема латентний період взяття 1-го та 3-го підкріплення (ЛП1 і ЛП3). У алкоголізованих щурів спостерігалось достовірне збільшення тривалості ЛП1 порівняно з контрольними групами, навіть серед тих щурів, які успішно навчались в РЛ. Так, у групі III (I) «ДН схильних» ЛП1 був на 300 % більшим, ніж у групі контролю I ($p \leq 0,001$), і на 450 % більшим, ніж у групі III (II) ($p \leq 0,001$). Також у «ДН схильних» щурів груп IV (I) і IV (II) достовірно більше ЛП1 на 280 % ($p \leq 0,01$) і 360 % ($p \leq 0,001$) відповідно порівняно з контрольною групою II. У «несхильних» щурів V (I), V (II), VI (I), VI (II) спостерігалась схожа тенденція (рис. 4).

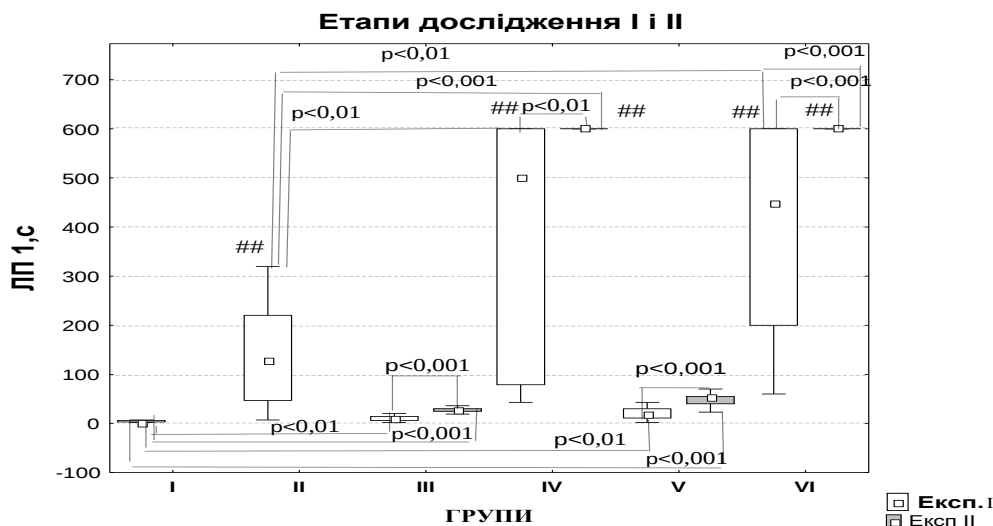


Рис. 4. Латентні періоди взяття першого (ЛП1) харчового підкріплення у радіальному лабіринті у щурів на етапах дослідження I і II (Me [25 %; 75 %], $n=254$)

Примітки: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ – в порівнянні з показниками контролю (гр. I і II); # $p \leq 0,05$; ## $p \leq 0,01$ – в порівнянні з показниками щурів, що добре навчались (гр. I, III, V)

Коли вироблення умовного рефлексу передувало алкоголізації, то тварини, які вживали алкоголь, справлялись із завданням пошуку їжі швидше, особливо ті, які успішно навчались в РЛ (групи III та V), а саме: у групі III (I) «ДН схильних» ЛП1 і ЛП3 достовірно менші на 100 % ($p \leq 0,001$) і на 60 % ($p \leq 0,001$) відповідно, ніж у групі III (II) «ДН схильних». Також у групі V (I) «ДН-несхильні» ЛП1 і ЛП3 були менші на 80 % ($p \leq 0,01$) і 200 % ($p \leq 0,001$) відповідно, ніж у групі V (II) «ДН-несхильні». Серед тварин, що погано навчались, спостерігалась схожа тенденція (рис. 4, рис. 5).

Різниця у здатності до навчання між тваринами з різною алкогольною мотивацією може бути пов'язана з підвищенням чутливості систем позитивного підкріплення під впливом етанолу в мозку у тварин з високою алкогольною мотивацією. З іншого боку, тварини, які менше схильні до алкогольної залежності, є менш адаптованими до метаболізму етанолу, мають слабкі нейроадаптивні механізми та дисбаланс між гальмівними і збудливими системами мозку. Таким чином показано, що навчання щурів до початку алкоголізації певною мірою знижувало негативний ефект етанолу і сприяло зменшенню кількості тварин, що віддавали перевагу алкоголю. Можливий механізм такого впливу навчання на алкогольну мотивацію і на ступінь прояву негативного впливу етанолу на когнітивні процеси полягає в тому, що когнітивні тренування відіграють суттєву роль в індукуванні структурних змін як у сірій, так і у білій речовині головного мозку, підвищенні мієлінізації, нейрогенезу, генезу гліальних клітин та функціональних змін в мозку, що, своєю чергою пов'язано з більшою нейропластичністю і можливо більшою стійкістю тканин мозку до впливу стресорних факторів [15-17; 22]. Окрім того, певний позитивний вплив навчання на ступінь прояву алкогольної мотивації можна зіставити з даними досліджень [23-24], де показано, що когнітивне навантаження і збагачення середовища щурів, які мали пренатальний вплив етанолу, зменшує ризик виникнення алкогольної залежності.

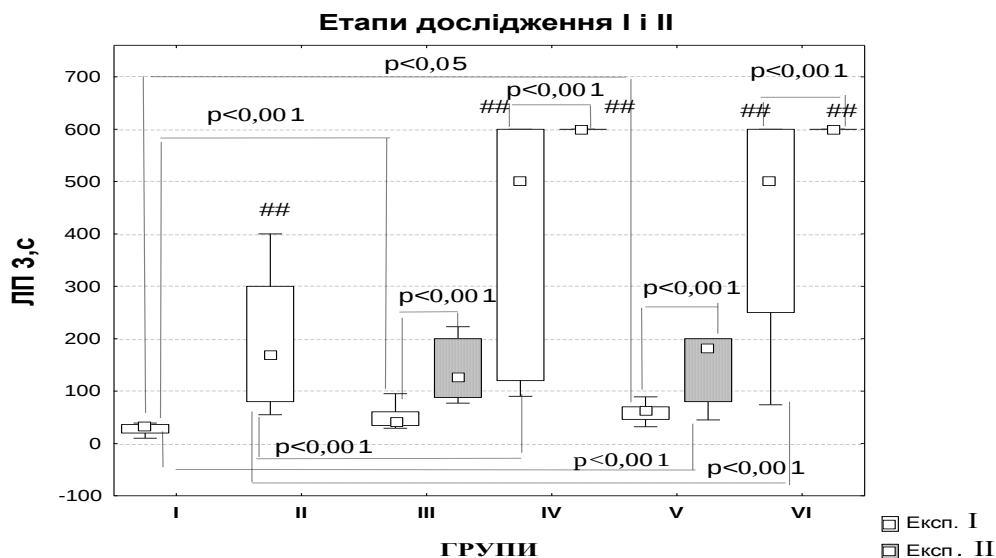


Рис. 5. Латентні періоди взяття останнього (ЛПЗ) харчового підкріплення у радіальному лабіринті у щурів на етапах дослідження I і II (Me [25 %; 75 %], n=254)

Примітки: # $p \leq 0,05$; ## $p \leq 0,01$ – в порівнянні з показниками щурів, що добре навчалися (гр. I, III, V)

Механізм такого впливу когнітивних процесів на алкогольну мотивацію також може бути пов'язаний з індукуванням структурних і нейрохімічних змін мозку, які можуть знижувати ризик розвитку потягу до алкоголю [15-17;25]. Це в свою чергу проявляється в зниженні негативного впливу алкоголю та продуктів його метаболізму на нейроанатомію і функції гіпокампа, що і може призводити до покращення результатів просторового навчання. Більш детальний можливий механізм зафіксованого в цьому дослідженні впливу навчання на алкогольну мотивацію, ступінь порушення когнітивних процесів під впливом етанолу потребує подальшого вивчення.

Висновки.

Хронічна алкоголізація щурів знижує швидкість навчання та збільшує кількість помилок, що особливо виражено у тварин з низкою алкогольною мотивацією. У всіх групах алкоголізованих тварин виявлено виражений негативний вплив етанолу на показники робочої пам'яті.

Навчання до початку алкоголізації зменшує негативний вплив етанолу та продуктів його метаболізму на процеси пам'яті, при цьому щури з високою алкогольною мотивацією мають вищу швидкість навчання та меншу кількість помилок.

Виявлені зміни когнітивних функцій підтверджують нейротоксичний ефект етанолу та необхідність подальших досліджень для розробки стратегій корекції алкоголь-індукованих порушень пам'яті та навчання.

Дослідження можливості нейрокогнітивного відновлення через навчання є актуальним напрямом для розробки нових підходів щодо попередження та зниження негативних ефектів тривалого вживання алкоголю на нервову систему.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Global status report on alcohol and health. World Health Organization [Electronic Resource] / World Health Organization. Geneva. 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240096745>
2. Egervari G., Siciliano C.A., Whiteley E.L., Ron D. Alcohol and the brain: from genes to circuits - Trends in Neurosciences, Volume 44, Issue 12, 2021, P. 1004-1015 doi.org/10.1016/j.tins.2021.09.006
3. Engleman E. A., Ingraham, C. M., Rodd, Z. A., Murphy, J. M., McBride, W. J., & Ding, Z. M. (2020). The reinforcing effects of ethanol within the prefrontal cortex and ethanol drinking: Involvement of local dopamine D2 receptor-mediated neurotransmission. Drug and Alcohol Dependence, 214, 108165. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108165>

4. Harper C, Matsumoto I. Ethanol and brain damage. *Curr Opin Pharmacol*. 2005 Feb;5(1):73-8. doi: 10.1016/j.coph.2004.06.011.
5. Oscar-Berman M., Marinkovic K., Alcoholism and the brain: an overview, *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 27 (2003) 125–133.
6. Perry CJ. Cognitive Decline and Recovery in Alcohol Abuse. *J Mol Neurosci*. 2016 Nov;60(3):383-389. doi: 10.1007/s12031-016-0798-4.
7. Vazir, Sheila, Hannah Klein, and Kelly Kearns. "A-103 Exploring the Diagnostic Criteria for Alcohol-Related Dementia: a Case Study." *Archives of Clinical Neuropsychology* 39.7 (2024): 1044-1044.
8. Zhong X, Drgonova J, Li CY, Uhl GR. Human cell adhesion molecules: annotated functional subtypes and overrepresentation of addiction-associated genes. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Sep;1349(1):83-95. doi: 10.1111/nyas.12776
9. Silva-Peña, Daniel, et al. "Alcohol-induced cognitive deficits are associated with decreased circulating levels of the neurotrophin BDNF in humans and rats." *Addiction biology* 24.5 (2019): 1019-1033
10. Rosenblum, Hailey. Effects of Third Trimester Alcohol Exposure on Vicarious Trial and Error Behaviors and Medial Prefrontal Cortex-Hippocampus Oscillatory Synchrony During Spatial Working Memory in Adulthood. University of Delaware, 2024.
11. Kovalenko, Olga, et al. "Correlation between learning and alcoholization in rats." *Biologija* 65.2 (2019).
12. KHEMIRI, Lotfi, et al. Working memory training in alcohol use disorder: a randomized controlled trial. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 2019, 43.1: 135-146
13. Parker, Clarissa C., Ryan Lusk, and Laura M. Saba. "Alcohol sensitivity as an endophenotype of alcohol use disorder: Exploring its translational utility between rodents and humans." *Brain Sciences* 10.10 (2020): 725.
14. Vena, Ashley A., et al. "Behavioral, neurobiological, and neurochemical mechanisms of ethanol self-administration: A translational review." *Pharmacology & therapeutics* 212 (2020): 107573.
15. Marzola, Patrícia, et al. "Exploring the role of neuroplasticity in development, aging, and neurodegeneration." *Brain sciences* 13.12 (2023): 1610.
16. Šimončičová, Eva, et al. "Adult neurogenesis, learning and memory." *Microglia: Physiology, Pathophysiology and Therapeutic Potential* (2024): 221-242.
17. Jia, Wenge, et al. "ISIRB ameliorates spatial learning and memory impairment induced by adolescent intermittent ethanol exposure in adult male rats." *Neurochemistry International* 179 (2024): 105834.
18. Prut, Laetitia, and Catherine Belzung. "The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review." *European journal of pharmacology* 463.1-3 (2003): 3-33.
19. Huynh, Nhat, et al. "Murine drinking models in the development of pharmacotherapies for alcoholism: drinking in the dark and two-bottle choice." *Journal of visualized experiments: JoVE* 143 (2019): 10-3791.
20. Parkhomenko Yu M, Donchenko GV, Pylypchuk SYu, Stepanenko SP, Chekhovskaia LI, Klimenko EP. Characteristic metabolic disturbances in the rat tissues caused by long-term use of alcohol. *Ukr Biokhim Zh*. 2007; 79(3): 61–9.
21. Paul, Carrillo-Mora, Giordano Magda, and Santamaría Abel. "Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents." *Behavioural brain research* 203.2 (2009): 151-164.
22. Draganski B., May A., Training-induced structural changes in the adult human brain, *Behavioural Brain Research*, 2008, Volume 192, Issue 1, Pages 137-142.
23. Wang, Ruixiang, et al. "Prenatal ethanol exposure impairs sensory processing and habituation of visual stimuli, effects normalized by postnatal environmental enrichment." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 46.5 (2022): 891-906.
24. Bahi, Amine. "Gestational environmental enrichment prevents chronic social stress induced anxiety-and ethanol-related behaviors in offspring." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 234 (2024): 173679.
25. Engleman E. A., Ingraham, C. M., Rodd, Z. A., Murphy, J. M., McBride, W. J., & Ding, Z. M. (2020). The reinforcing effects of ethanol within the prelimbic cortex and ethanol drinking: Involvement of local dopamine D2 receptor-mediated neurotransmission. *Drug and Alcohol Dependence*, 214, 108165.

REFERENCES

1. Global status report on alcohol and health. World Health Organization [Electronic Resource] / World Health Organization. Geneva. 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240096745>
2. Egervari G., Siciliano C.A., Whiteley E.L., Ron D. Alcohol and the brain: from genes to circuits - Trends in Neurosciences, Volume 44, Issue 12, 2021, P. 1004-1015 doi.org/10.1016/j.tins.2021.09.006
3. Engleman E. A., Ingraham, C. M., Rodd, Z. A., Murphy, J. M., McBride, W. J., & Ding, Z. M. (2020). The reinforcing effects of ethanol within the prelimbic cortex and ethanol drinking: Involvement of local dopamine D2 receptor-mediated neurotransmission. *Drug and Alcohol Dependence*, 214, 108165. <https://doi.org/10.1016/j.druga.2020.108165>
4. Harper C, Matsumoto I. Ethanol and brain damage. *Curr Opin Pharmacol*. 2005 Feb;5(1):73-8. doi: 10.1016/j.coph.2004.06.011.

5. Oscar-Berman M., Marinkovic K., Alcoholism and the brain: an overview, *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 27 (2003) 125–133.
6. Perry CJ. Cognitive Decline and Recovery in Alcohol Abuse. *J Mol Neurosci.* 2016 Nov;60(3):383-389. doi: 10.1007/s12031-016-0798-4.
7. Vazir, Sheila, Hannah Klein, and Kelly Kearns. "A-103 Exploring the Diagnostic Criteria for Alcohol-Related Dementia: a Case Study." *Archives of Clinical Neuropsychology* 39.7 (2024): 1044-1044.
8. Zhong X, Drgonova J, Li CY, Uhl GR. Human cell adhesion molecules: annotated functional subtypes and overrepresentation of addiction-associated genes. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Sep;1349(1):83-95. doi: 10.1111/nyas.12776
9. Silva-Peña, Daniel, et al. "Alcohol-induced cognitive deficits are associated with decreased circulating levels of the neurotrophin BDNF in humans and rats." *Addiction biology* 24.5 (2019): 1019-1033
10. Rosenblum, Hailey. Effects of Third Trimester Alcohol Exposure on Vicarious Trial and Error Behaviors and Medial Prefrontal Cortex-Hippocampus Oscillatory Synchrony During Spatial Working Memory in Adulthood. University of Delaware, 2024.
11. Kovalenko, Olga, et al. "Correlation between learning and alcoholization in rats." *Biologija* 65.2 (2019).
12. KHEMIRI, Lotfi, et al. Working memory training in alcohol use disorder: a randomized controlled trial. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 2019, 43.1: 135-146
13. Parker, Clarissa C., Ryan Lusk, and Laura M. Saba. "Alcohol sensitivity as an endophenotype of alcohol use disorder: Exploring its translational utility between rodents and humans." *Brain Sciences* 10.10 (2020): 725.
14. Vena, Ashley A., et al. "Behavioral, neurobiological, and neurochemical mechanisms of ethanol self-administration: A translational review." *Pharmacology & therapeutics* 212 (2020): 107573.
15. Marzola, Patrícia, et al. "Exploring the role of neuroplasticity in development, aging, and neurodegeneration." *Brain sciences* 13.12 (2023): 1610.
16. Šimončičová, Eva, et al. "Adult neurogenesis, learning and memory." *Microglia: Physiology, Pathophysiology and Therapeutic Potential* (2024): 221-242.
17. Jia, Wenge, et al. "ISIRB ameliorates spatial learning and memory impairment induced by adolescent intermittent ethanol exposure in adult male rats." *Neurochemistry International* 179 (2024): 105834.
18. Prut, Laetitia, and Catherine Belzung. "The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review." *European journal of pharmacology* 463.1-3 (2003): 3-33.
19. Huynh, Nhat, et al. "Murine drinking models in the development of pharmacotherapies for alcoholism: drinking in the dark and two-bottle choice." *Journal of visualized experiments: JoVE* 143 (2019): 10-3791.
20. Parkhomenko Yu M, Donchenko GV, Pylypchuk SYu, Stepanenko SP, Chekhovskaia LI, Klimenko EP. Characteristic metabolic disturbances in the rat tissues caused by long-term use of alcohol. *Ukr Biokhim Zh.* 2007; 79(3): 61–9.
21. Paul, Carrillo-Mora, Giordano Magda, and Santamaría Abel. "Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents." *Behavioural brain research* 203.2 (2009): 151-164.
22. Draganski B., May A., Training-induced structural changes in the adult human brain, *Behavioural Brain Research*, 2008, Volume 192, Issue 1, Pages 137-142.
23. Wang, Ruixiang, et al. "Prenatal ethanol exposure impairs sensory processing and habituation of visual stimuli, effects normalized by postnatal environmental enrichment." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 46.5 (2022): 891-906.
24. Bahi, Amine. "Gestational environmental enrichment prevents chronic social stress induced anxiety-and ethanol-related behaviors in offspring." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 234 (2024): 173679.
25. Engleman E. A., Ingraham, C. M., Rodd, Z. A., Murphy, J. M., McBride, W. J., & Ding, Z. M. (2020). The reinforcing effects of ethanol within the prelimbic cortex and ethanol drinking: Involvement of local dopamine D2 receptor-mediated neurotransmission. *Drug and Alcohol Dependence*, 214, 108165.

Kovalenko O., Makarchuk M.

Acquired behavior of rats with different alcohol motivation under combined alcoholization and learning processes

The development of alcohol dependence is associated with long-term functional and structural changes in the central nervous system, which are reflected in altered behavior and impaired cognitive functions. One of the key mechanisms contributing to addictive behavior is the disruption of memory processes and the distortion of learning under the influence of chronic ethanol intake. Therefore, investigating the interplay between alcohol consumption and cognitive activity is critical for understanding the neurophysiological foundations of dependence. The purpose of this study was to investigate the relationship between cognitive processes and the formation and development of alcohol dependence.

Methods. *The study was conducted on 4-month-old male Wistar rats, divided into subgroups based on their level of ethanol motivation, as determined by a two-bottle choice test. Cognitive performance was assessed using the radial arm maze, with parameters such as the number of correct entries, the number of repeated errors, and task completion time. Alcohol was administered for 28 days, either in parallel with cognitive testing or separately. Behavioral changes were recorded daily, and the dynamics of spatial learning were analyzed across experimental groups.*

Results. *Chronic alcohol intake was found to significantly impair learning performance, primarily due to deficits in working memory, resulting in increased error rates. When cognitive tasks were performed concurrently with alcoholization, the negative effects on memory were more pronounced. Interestingly, rats with a low preference for alcohol demonstrated more rapid learning and better memory retention, which may be linked to decreased activity in reward-processing systems. However, these animals were also more behaviorally sensitive to ethanol's disruptive effects, possibly due to weaker neuroadaptive mechanisms and a reduced ability to metabolize alcohol effectively.*

Conclusions.

The findings confirm that both the level of alcohol motivation and the presence of cognitive load during ethanol exposure critically influence learning outcomes. While cognitive activity may promote compensatory brain adaptations, it also uncovers deeper individual vulnerabilities. This highlights the need for a personalized approach when modeling alcohol-related cognitive dysfunctions in experimental settings.

Keywords: *alcohol dependence; learning; cognitive functions; neuroadaptation; rats.*

Надійшла до редакції / Received: 02.05.2025

Схвалено до друку / Accepted: 16.05.2025