

The aim of the study was to investigate the influence of anamnestic predictors of cardiometabolic risk in infertile women with polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome and to study the effect of pre-pregnancy metabolic optimization on anthropometric data and metabolic profile.

The study included three groups of patients: the first group received routine pre-protocol preparation, the second received pre-pregnancy metabolic optimization, and the third group was the control group. All patients were evaluated using clinical, biochemical, and instrumental examination methods before and after 8-12 weeks of intervention.

Most patients with PCOS had primary infertility lasting 2-5 years, accompanied by a high frequency of early reproductive losses and severe psychoemotional stress. Somatic and family history indicated a combination of endocrine, metabolic, and cardiovascular disorders, emphasizing the multisystemic and hereditary nature of the pathology. Comprehensive metabolic optimization with insulin sensitizers, antioxidants, and lifestyle changes contributed to improved clinical and metabolic parameters.

Pregavid metabolic optimization is a modern approach that can significantly reduce cardiometabolic risk and improve reproductive health, emphasizing the importance of individualized preparation for women planning pregnancy with ART.

Key words: infertility, polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, in vitro fertilization, assisted reproductive technologies, inositol, metformin, vitamin D, alpha-lipoic acid, antioxidants, lifestyle modification, diet.

ORCID and contribution / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Khmlil S. V.: <https://orcid.org/0000-0003-0892-9861>^{AEF}

Pravak Y. B.: <https://orcid.org/0000-0003-0786-615X>^{ABCD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Pravak Yuliia Bohdanivna / Правак Юлія Богданівна

I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine / Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Ukraine, 46001, Ternopil, 44 B Serhiya Korolya str. / Адреса: Україна, 46001, м. Тернопіль, вул. Сергія Короля 44 Б

Tel.: 0982797992 / Тел.: 0982797992

E-mail: pravak_yulbo@tdmu.edu.ua

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 02.05.2025 / Стаття надійшла 02.05.2025 року

Accepted 15.08.2025 / Стаття прийнята до друку 15.08.2025 року

DOI 10.29254/2077-4214-2025-3-178-297-306

UDC 616.831:616-89-008.441.13:569.323.4

Chaikovska V. R., Yoltukhovskii M. V.

CHANGES IN COGNITIVE BEHAVIOR IN ALCOHOL-DEPENDENT RATS UNDER CONDITIONS OF BRAIN NITRIC OXIDE SYNTHASE BLOCKADE

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Vinnytsia, Ukraine)

a000147@vnmu.edu.ua

Alcohol use disorder (AUD) is accompanied by dysfunction in neural networks that control motivation, emotion, cognition, and behavioural flexibility. The hypothalamus, as a key regulator of physiology and neuroendocrine activity, influences eating behaviour and executive functions. Behavioural inflexibility in AUD can be both a consequence and a marker of the addictive process. The aim of the study was to evaluate the relationship between working memory and executive functions during food-seeking activity in rats with a model of alcohol dependence under pharmacological blockade of the nitric oxide synthase (NOS) enzyme system. The study used four groups of male rats (n=8) that underwent food deprivation and conditional task training. AUD was modelled by administering 20% ethanol for 30 days. After administration of the selective nitric oxide synthase inhibitor 7-nitroindazole, cognitive behaviour, motor activity, urination and spatial alternation in the Y-maze were assessed. Alcohol impaired the formation of feeding habits and caused stress reactions. Inhibition of nitric oxide synthase (NOS) reduced polyuria and partially restored cognitive flexibility. The data obtained indicate the important role of the hypothalamic nitric oxide system in regulating behaviour in AUD and its potential as a therapeutic target.

Key words: hypothalamus, cognitive behavior, NO, selective inhibitor 7-Nitroindazole.

Connection of the publication with planned research works.

The study was conducted as part of planned research work on the topic: "Establish criteria for the prognostic assessment of cognitive functions based on human walking parameters in an experiment to determine the effects of transplanted mesenchymal stromal cells on brain structures during acute ischemia-reperfusion, provide a histochemical characterization and determine the features of hypothalamic neuron activation during alcohol intoxication," state registration number 0125U002516.

Introduction.

This study investigated changes in behavioural and cognitive dysfunction in rats with acute alcohol intoxication (AAI) and chronic alcohol dependence (CAD), or alcohol use disorder (AUD). In an experimental rectangular arena, we conducted the open field test (OFT), a key tool for assessing exploratory activity, anxiety, and cognitive functions in rats [1, 2]. The standard method of developing a stable conditioned reflex food-seeking habit with the forelimb was also studied, and spatial (working memory) was tested in a Y-maze. AUD is the result of a disruption in the functioning of several neural systems and the influence of neuromodulators that underlie motivation, emotions, cognition, arousal, attention, emotional regulation, and control over basic physiological processes. Patients with AUD demonstrate not only increased motivation for alcohol, but also increased stress and anxiety, as well as dysfunction in cognitive areas such as decision-making [3]. Behind all this is the main brain centre – the hypothalamus, which, with its afferent and efferent connections between different brain structures, regulates somatic, endocrine, vegetative, and motor functions, influences the hunger centre, and is associated with the regulation of eating behaviour [4, 5]. In alcohol use disorder (AUD), a common behavioural marker is behavioural inflexibility, which is reflected in a person's inability to respond appropriately to stimuli [6]. Behavioural inflexibility is not only a result of alcohol's influence, but can also be a predictor of future alcohol use. Adequate or flexible behaviour requires the healthy functioning of all brain structures to perform various high-level executive functions. Currently, there are known studies by other researchers investigating cognitive behavioural disorders in rats with alcohol dependence, but little is known about the role of the neurotransmitter nitric oxide (NO) and nitric oxide synthase (NOS) in the structures of the hypothalamus.

The aim of the study.

To establish the interaction between working memory and executive function under conditions of nitric oxide synthase blockade during food-seeking behaviour, and the main parameters of cognitive behaviour in alcohol-dependent rats.

Object and research methods.

In our experimental study, we used male Wistar rats weighing 250-280 g and aged 5-6 months. All animals were kept in laboratory conditions for adaptation, with a constant temperature and humidity, and had free access to water and food. All experiments were conducted in compliance with all provisions of the Law of Ukraine dated 21 February 2006 No. 3447-IV "On the Protection of Animals from Cruel Treatment", "Rules for conducting work with experimental animals" approved by Order of

the Ministry of Health of Ukraine No. 755 of 12 August 1997, the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986), and Council Directive 2010/63 EU on animal experiments. All provisions of the above documents were complied with, and the smallest possible number of animals was used to obtain reliable results.

Forty-eight rodents participated in the study and were divided into four experimental groups. Group 1 (n=8) was a control group of animals that were trained to perform food-seeking movements and kept in standard vivarium conditions with free access to water and food for 21 days. Group 2 (n=8) – acute alcohol intoxication group; before forming food-seeking movements, the rats received an intraperitoneal injection of a 15% ethyl alcohol solution at a dose of 2 g/kg. Group 3 (a) (n=8) – modelling of food-seeking behaviour in rats for 7 days and its reproduction for 14 days after receiving 20% alcohol for 30 days. Group 3 (b) (n=8) – modelling of food-seeking behaviour in rats for 14 days after the formation of alcohol dependence (20% alcohol – 30 days). Group 4 (a) (n=8) – modelling of food-seeking behaviour in rats for 7 days followed by the formation of alcohol dependence (20% alc. – 30 days), using a selective inhibitor of nitric oxide synthase (NOS) – 7-Nitroindazole at a dose of 25 mg/kg, and reproduction of food-seeking movements for 14 days thereafter. Group 4 (b) (n=8) – modelling of food-seeking behaviour in rats for 14 days after the formation of alcohol dependence (20% alc. – 30 days), and administration of the selective inhibitor of nitric oxide synthase (NOS) – 7-Nitroindazole at a dose of 25 mg/kg.

The values of the mean indicators of lateralised food-seeking movements, the main parameters of cognitive behaviour, and movement alternation were compared using two-parameter statistical analysis of variance (ANOVA) and (additionally) Newman-Keuls post hoc analysis and Mann-Whitney U. Intergroup differences were considered significant at $p < 0.05$.

Research results and their discussion.

Analysing the indicators of food-seeking movements, basic parameters of cognitive behaviour, and movement alternation in alcohol-dependent rats, we obtained the following results. However, in the group with acute alcohol intoxication, it was not possible to observe cognitive behaviour activity, movement alternation, and the development of stable conditioned reflex food-seeking skills with the forelimbs and tongue, as their ability to focus on specific tasks rapidly declined, and they had difficulty performing and reproducing simple actions. When studying food-seeking movements (**fig. 1**), the control group exhibited a mean of 125 ± 2.2 food-seeking movements. Group 3 (a) had a mean of 43.8 ± 1.3 movements, representing a 65% decrease compared to the control group. ANOVA data $p=0.0$; $F=1511.3$; $df=1-110$, Mann-Whitney $p=0.0$. Group 3 (b) had a mean parameter of 33.3 ± 0.8 and decreased by 73.3%, as determined by ANOVA ($p=0.0$; $F=2597.5$; $df=1-110$). According to the Mann-Whitney test, the difference was also significant ($p=0.0$). Group 4 (a) had a mean parameter (148.5 ± 3.9) and increased by 18.4%, according to ANOVA $p=0.0$; $F=70.67$; $df=1-110$, according to Mann-Whitney $p=0.0$. Group 4 (b) had a mean parameter (73.6 ± 2.4) and decreased by 41.1% compared to the control group. ANOVA

data $p=0.0$; $F=284.8$; $df=1-110$, Mann-Whitney $p=0.0$. According to statistical data, when compared using Mann-Whitney and ANOVA, the intergroup differences had a value of $p<0.05$ and are considered reliable.

In terms of the main parameters of cognitive behaviour (fig. 2), the control group had a mean parameter (18.9 ± 2.1) in horizontal motor activity. Group 3 (a) had a mean parameter (36.3 ± 0.3), which is 92% higher than the control group. ANOVA data $p=0.0$; $F=21.68$; $df=1-110$, according to Mann-Whitney $p=0.0$. Group 3 (b) averaged (27.6 ± 4.1), exceeding the control group by 46%. According to ANOVA $p=0.0$; $F=36.14$; $df=1-110$, according to Mann-Whitney $p=0.0026$. Such parameters against the background of alcohol dependence indicate damage to the nervous system, such as excitement, probably fear, and anxiety. Group 4 (a) had a mean parameter of (13.5 ± 3.2) and decreased by 28.8% compared to the control group. According to ANOVA $p=0.0$; $F=13.72$; $df=1-110$, according to Mann-Whitney $p=0.05$. Group 4 (b) had a mean parameter of 13.46 ± 3.1 and decreased by 28.5% compared to the control group, as determined by ANOVA ($p=0.0$; $F=25.96$; $df=1-110$). According to the Mann-Whitney test ($p=0.05$), this response demonstrated the effect of the selective NOS-7-Ni inhibitor on the nitric oxide synthase (NOS) system. According to statistical data, Mann-Whitney and ANOVA comparisons revealed intergroup differences with a p-value of ≤ 0.05 , which is considered statistically reliable. The parameters for long grooming in the control group averaged (13 ± 2.7) movements. In Group 3 (a), the mean was (86 ± 5.2) movements, which was 6.6 times higher than in the control group (ANOVA: $p=0.0$; $F=227.5$; $df=1-110$; Mann-Whitney: $p=0.0$). In Group 3 (b), the mean was (24 ± 3.8), representing an 85% increase compared with the control group (ANOVA: $p=0.015$; $F=5.96$; $df=1-110$; Mann-Whitney: $p=0.6$). Group 4 (a)

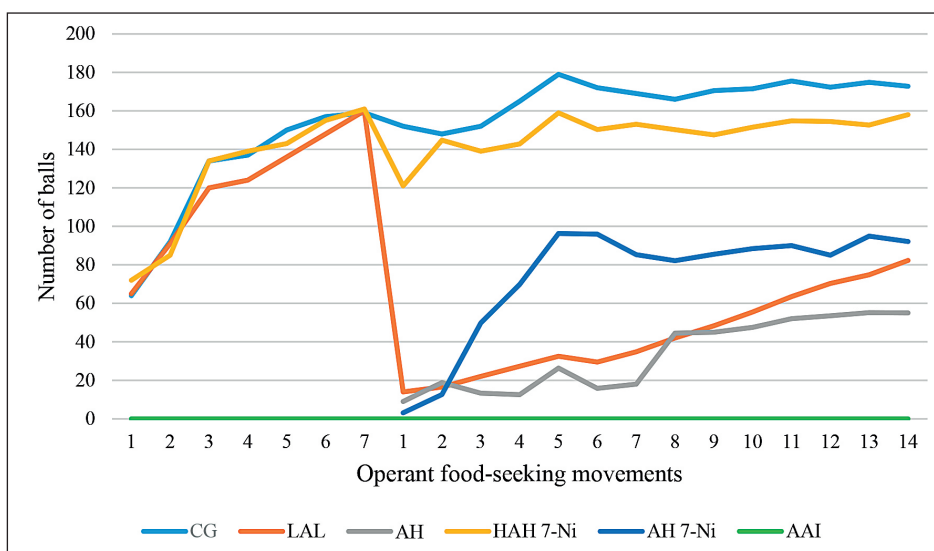


Figure 1 – Diagram of the curve of operant food-seeking movements in alcohol-dependent rats using the selective inhibitor 7-Nitroindazole.

Notes: all coloured curved lines represent the main parameters of cognitive behaviour ($\pm$ standard error of the mean). The light blue curve represents the control group; the orange curve represents the LAL group (learning-alcohol-learning); the grey curve represents the AL group (alcohol-learning); the yellow curve represents the LAL group with the nitric oxide synthase (NOS) inhibitor 7-Nitroindazole; the blue curve represents the AL group with the NOS-7-Ni inhibitor; and the green curve represents the acute alcohol intoxication group.

averaged (21 ± 7.3), which was 62% higher (ANOVA: $p=0.0054$; $F=7.89$; $df=1-110$; Mann-Whitney: $p=0.21$). In Group 4 (b), the mean was (32 ± 1.8), almost 2.46 times higher than the control group (ANOVA: $p=0.0$; $F=24.5$; $df=1-110$; Mann-Whitney: $p=0.028$). Analysis of variance (ANOVA) showed $p\leq 0.05$ in all groups, whereas the Mann-Whitney test indicated that in Groups 3 (b) and 4 (a) $p>0.05$, suggesting the need for further study. For the knee reflex parameter, the control group had an average of (25 ± 2.1). Group 3 (b) averaged (32 ± 0.8), which was 27.6% higher (ANOVA: $p=0.0$; $F=51.22$; $df=1-110$; Mann-Whitney: $p=0.0$). Group 3 (b) also averaged (31 ± 1.6), 25% higher than the control group (ANOVA:

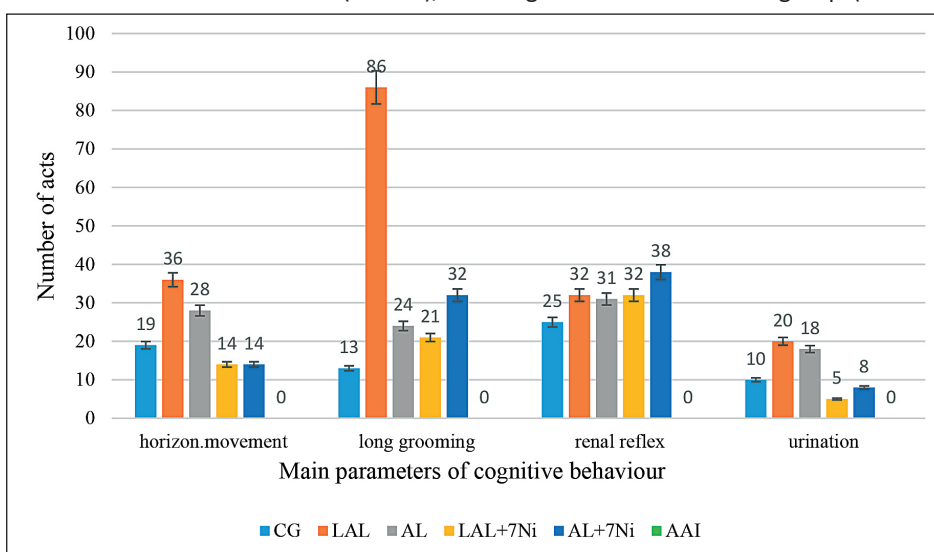


Figure 2 – Diagram of the main parameters of cognitive behaviour in alcohol-dependent rats.

Notes: all coloured bars represent the main parameters of cognitive behaviour ($\pm$ standard error of the mean). The light blue curve represents the control group, with an mean of 18.5 balls; the orange curve represents the LAL group (learning-alcohol-learning); the grey curve represents the AL group (alcohol-learning); the yellow curve represents the LAL group with the nitric oxide synthase (NOS) inhibitor 7-Nitroindazole; the blue curve represents the AL group with the NOS-7-Ni inhibitor; the green curve represents the acute alcohol intoxication group.

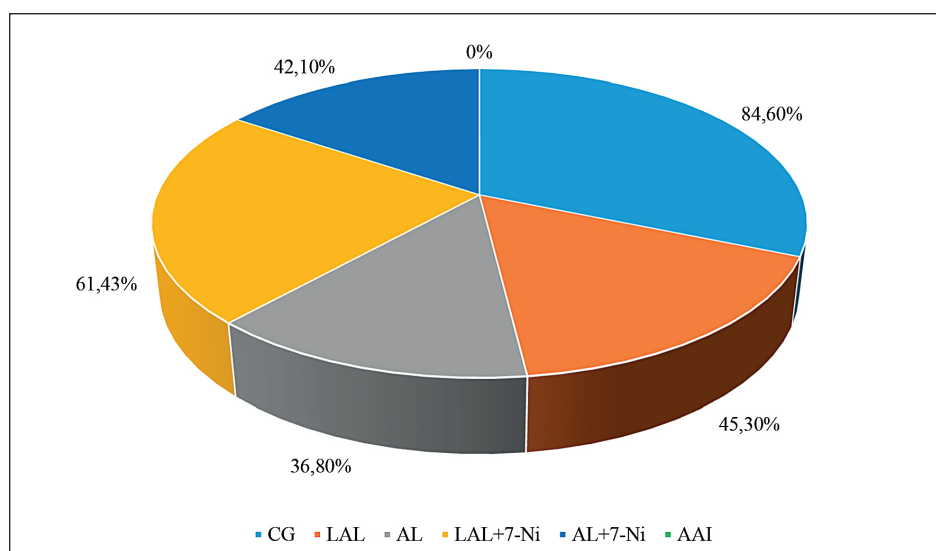


Figure 3 – Sector diagram of the movement alternation of alcohol-dependent rats in the Y-maze.

Notes: each group is marked with a separate colour – ($\pm$ error of the mean value in %) alternation of movement in rats. Light blue sector – control group (CG); orange sector – learning group – 20% alcohol for 30 days – learning reproduction (LAL); grey sector – group 20% alcohol 30 days – learning (AL); yellow sector – learning group – 20% alcohol 30 days – nitric oxide synthase (NOS) inhibitor – 7-Ni – learning reproduction (LAL+7-Ni); blue sector – group 20% alcohol 30 days – nitric oxide synthase (NOS) inhibitor – 7-Nitroindazole – learning (AL+7-Ni); green sector – acute alcohol intoxication group.

$p=0.0$; $F=13.83$; $df=1-110$; Mann-Whitney: $p=0.27$). In Group 4 (a), the mean was (32 ± 0.6) , representing a 28% increase (ANOVA: $p=0.0$; $F=10.47$; $df=1-110$; Mann-Whitney: $p=0.025$). Group 4 (b) had a mean of 38 ± 2.5 and increased the parameters by 53% compared to the control group, according to ANOVA ($p=0.0$; $F=80.21$; $df=1-110$). According to the Mann-Whitney test, the difference was also significant ($p=0.0$). ANOVA analysis showed that all groups had $p<0.05$, while the Mann-Whitney test showed that group 3 (b) had $p=0.28$ ($p>0.05$), unlike the other groups, where $p<0.05$. Thus, alcohol intoxication affects various structures of the brain and their reciprocal connections, complicating interaction and information exchange, causing difficulty in decision-making, spatial disorientation, motivation, anxiety, and stress. One of the prominent parameters of cognitive behaviour and a marker of damage to the hypothalamic-pituitary-adrenal system in chronic alcohol intoxication is urination. The mean number of urinations in the control group was (10 ± 7.6) , while in group 3 (a) it was (20 ± 2.1) , which was twice as high as in the control group, according to ANOVA $p=0.51$; $F=0.41$; $df=1-110$, according to Mann-Whitney $p=0.9$. Group 3 (b) averaged 18 ± 3.8 , which was 80% higher than the control group, according to ANOVA ($p=1.0$; $F=0.0$; $df=1-110$). According to the Mann-Whitney test, the difference was not significant ($p=0.58$). Group 4 (a) averaged 5 ± 0.4 , representing a 50% decrease in parameters, according to ANOVA ($p=0.0$; $F=25.61$; $df=1-110$). Additionally, the Mann-Whitney test showed a significant difference ($p=0.02$). Group 4 (b) had an 8 ± 3.7 , a 20% decrease in parameters from the control group, according to ANOVA ($p=0.001$; $F=17.82$; $df=1-110$). According to the Mann-Whitney test, the difference was not significant ($p=0.33$). ANOVA analysis showed that groups 3 (a, b) had a value of $p>0.05$, while groups 4 (a, b) had a value of $p<0.01$. According to Mann-Whitney, groups 3 (a, b) and 4 (b) had a value of $p>0.05$, while group 4 (a) had a value of $p<0.05$. Thus, we observe a positive dynamic change in urination under the influence of the

selective inhibitor 7-Nitroindazole. Increased urination (polyuria) leads to dehydration, electrolyte imbalance, and fatigue, which in turn exhausts the vasopressin-adrenal system and triggers an almost irreversible process of addiction formation, or the Moore cycle [7, 8]. The drug did not cause significant changes in the parameters of long grooming and the renal reflex.

Alternating movement in the maze allows for the study of spatial memory in alcohol-dependent rats (fig. 3). The control group averaged (85 ± 1.7) , while group 3 (a) averaged (45 ± 2.3) and the indicators fell by almost 47%, and according to ANOVA, the value was $p=0.0$,

$F=118.8$, $df=1-6$, according to Mann-Whitney $p=0.0002$ ($p<0.001$). In group 3 (b), the mean was (37 ± 1.2) , and the parameters fell by 57% from the control group. According to ANOVA, the value was $p=0.0$, $F=154.1$, $df=1-6$, according to Mann-Whitney, $p=0.0009$ ($p<0.001$). Group 4 (a, b) had a mean of (61 ± 0.4) and (42 ± 1.9) , and the parameters fell by 27% and 50%, respectively, compared to the control group. The indicators of group 4 (a) according to ANOVA were $p=0.0001$, $F=30.75$, $df=1-6$, according to Mann-Whitney, $p=0.0003$ ($p<0.001$). Group 4 (b) according to ANOVA, $p=0.0$, $F=104.8$, $df=1-6$, according to Mann-Whitney, $p=0.0002$ ($p<0.001$).

When studying spatial/working memory, a significant decrease in repeated alternations in the Y-maze was observed in groups 3 (a, b) and 4 (a, b), demonstrating a decline in pure memory frequency compared to the control group [9]. However, under the therapeutic influence of the selective inhibitor of nitric oxide synthase (NOS) – 7-Nitroindazole, the alternation of movements in group 4 (a, b) increased from 16-24% compared to group 3 (a, b), which did not receive the drug. Treatment prevents dopamine depletion, working memory deficits, and depressive behaviour [10, 11].

Conclusions.

This study investigated changes in food-seeking behaviour, spatial memory, and behavioural and cognitive dysfunction in rats with acute alcohol intoxication (AAI) and chronic alcohol dependence (CAD). The results showed that the group with acute alcohol intoxication was unable to develop stable conditioned reflex food-seeking skills with the forelimb or tongue, as their ability to concentrate on specific tasks rapidly declined, and they had difficulty performing and reproducing simple actions. Group 4 (a, b), which received the selective inhibitor of nitric oxide synthase (NOS) – 7-Nitronidasolum at a dose of 25 mg/kg, demonstrated positive dynamic changes in the development of stable food-seeking skills, changes in cognitive behaviour, and

spatial memory against the background of alcohol dependence. Group 4 (a) exceeded the parameters of lateralised food-seeking movements by 18.4% compared to the control group, and group 4 (b) exceeded groups 3 (a, b) by 23.9-32.2%. These parameters demonstrate the positive dynamics of the therapeutic effect on the nitric oxide synthase system of brain structures (motor cortex, basal ganglia, cerebellum). When studying cognitive behaviour, group 4 (a, b) demonstrated positive dynamics in horizontal motor activity and urination. The rats became calmer and more balanced, and the number of urination acts decreased by 20-50%. We observed an increased level of urination (polyuria) in group 3 (a, b), up to 92%, which did not receive the drug. Polyuria

leads to dehydration, electrolyte imbalance, and fatigue, which in turn depletes the vasopressin-adrenal system and triggers an almost irreversible process of addiction formation.

Prospects for further research.

Understanding the functional impact of the selective nitric oxide synthase (NOS)-7-Nitroindazole inhibitor on the structure of the hypothalamus may assist in the development of treatment protocols for addictions (alcohol, nicotine, drugs), which in turn can prevent mental disorders such as maladjustment, anxiety, persistent depression, and restore memory, learning, and motivation disorders in life.

DOI 10.29254/2077-4214-2025-3-178-297-306

УДК 616.831:616-89-008.441.13:569.323.4

Чайковська В. Р., Йолтухівський М. В.

ЗМІНИ КОГНІТИВНОЇ ПОВЕДІНКИ У АЛКОГОЛЬЗАЛЕЖНИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ БЛОКУВАННЯ СИНТАЗИ ОКСИД АЗОТУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

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

a000147@vnmu.edu.ua

Розлад, пов'язаний зі вживанням алкоголю (AUD), супроводжується дисфункцією нейронних мереж, що контролюють мотивацію, емоції, когніцію та гнучкість поведінки. Гіпоталамус, як ключовий регулятор фізіології та нейроендокринної активності, впливає на харчову поведінку та виконавчі функції. Поведінкова негнучкість при AUD може бути як наслідком, так і маркером адиктивного процесу. Метою дослідження було оцінити зв'язок між робочою пам'яттю та виконавчими функціями при фармакологічному блокуванні ферментативної системи оксиду азоту (NOS) у щурів з моделлю алкогольної залежності під час їждобувної активності. У досліді використано 4 групи самців щурів (n=8), які проходили харчову депривацію та навчання умовним завданням. AUD моделювали шляхом введення 20% етанолу протягом 30 днів. Після введення селективного інгібітора синтази оксиду азоту – 7-Нітроіндазолу – оцінювали когнітивну поведінку, рухову активність, сечовипускання та просторову альтернацію в Y-лабіринті. Алкоголь порушував формування харчових навичок і спричиняв стресові реакції. Інгібування синтази оксиду азоту (NOS) зменшувало поліурію та частково відновлювало когнітивну гнучкість. Отримані дані свідчать про важливу роль гіпоталамічної системи оксиду азоту в регуляції поведінки при AUD та її потенціал як терапевтичної мішені.

Ключові слова: гіпоталамус, когнітивна поведінка, NO, селективний інгібітор 7-Nitroindazole.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дослідження виконано в межах планової науково-дослідної роботи на тему: «Встановити критерії прогностичної оцінки когнітивних функцій за параметрами ходьби людини в експерименті становити особливості впливу трансплантованих мезенхімальних стромальних клітин на структури мозку при гострій ішемії-реперфузії, дати гістохімічну характеристику та з'ясувати особливості активації нейронів гіпоталамуса під час алкогольної інтоксикації», номер державної реєстрації 0125U002516.

Вступ.

У даній роботі досліджувались зміни поведінкової, та когнітивної дисфункцій у щурів гострої алкогольної інтоксикації (GAI) та хронічної алкогольної залежності (XAZ), або alcohol use disorder (AUD). В експериментальній прямокутній арені досліджували тест «відкрите поле» (ТВП, open field test), який є ключовим інструментом для оцінки дослідницької активності, тривожності та когнітивних функцій у щурів [1, 2]. Також досліджували стандартну методику вироблення стійкого умовнорефлекторного їждобувного

навику передньою кінцівкою, а просторову (робочу пам'ять) проводили у лабіринті Y-maze. AUD є результатом порушення роботи ряду нейронних систем, та впливу нейромодуляторів, що лежать в основі мотивації, емоцій, пізнання, збудження, уваги, емоційної регуляції та контролю над основними фізіологічними процесами. Пацієнти з AUD демонструють не тільки підвищену мотивацію до алкоголю, але й підвищений стрес і тривогу, а також дисфункції в когнітивних сферах, таких як прийняття рішень [3]. За цим всім стоїть головний мозковий центр – гіпоталамус, який зі своїми аферентними, та еферентними зв'язками між різними структурами головного мозку регулює соматичні, ендокринні, вегетативні, моторні функції, та впливає на центр голоду і пов'язаний з регуляцією харчової поведінки [4, 5]. При розладі вживання алкоголю (AUD) поширеним поведінковим маркером є поведінкова негнучкість, яка відображається неможливістю людини адекватно відповідати на подразник [6]. Поведінкова негнучкість є не тільки, результатом впливу алкоголю, але й сама по собі може бути прогностичним фактором для майбутнього вживання алкоголю. Адекватна, або гнучка поведінка вимагає

здорового функціонування всіх структур головного мозку для здійснення різноманітних, високорівневих виконавчих функцій. Наразі відомі роботи інших дослідників в яких досліджували розлади когнітивних поведінкових функцій у щурів при алкогольній залежності, та мало, що відомо про роль нейромедіатора оксиду азоту (NO), та синтази оксиду азоту (NOS) у структурах гіпоталамуса.

Мета дослідження.

Встановити взаємодію між робочою пам'яттю і виконавчою функцією за умов блокування синтази оксиду азоту під час їжодобувних рухів, та основних параметрів когнітивної поведінки у алкогользалежних щурів.

Об'єкт і методи дослідження.

У нашому експериментальному дослідженні були використані щури-самці чистої лінії Wistar масою 250-280 гр, віком 5-6 місяців. Всіх тварин утримували в лабораторних умовах для адаптації зі сталими показниками температури, вологості, та з вільним доступом до води і їжі. Усі експерименти були проведені з дотриманням усіх положень Закон України від 21.02.2006 № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» затверджених наказом МОЗ України № 755 від 12.08.1997 р., «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. Усі положення вище перелічених документів було дотримано, а також використання якомога меншої кількості тварин для отримання достовірних результатів.

Приймало участь у дослідженні 48 гризунів, яких ділили на чотири експериментальні групи. Група 1 (n=8) – контрольна група тварин, яким формували їжодобувні рухи, що перебувала у стандартних умовах віварію при вільному доступі до води і їжі протягом 21 доби. Група 2 (n=8) – група гострої алкогольної інтоксикації, перед тим, як формувати їжодобувні рухи, щури отримали ін'єкцію розчину 15% етилового спирту інтраперитонеально у дозі 2 г/кг. Група 3 (a) (n=8) – моделювання навиків їжодобувних рухів у щурів протягом 7 діб, та їх відтворення на протязі 14 діб, після отримання 20% алкоголю протягом 30 діб. Група 3 (b) (n=8) – моделювання навиків їжодобувних рухів у щурів – 14 діб, після сформованої алкогольної залежності (20% алк. – 30 діб). Група 4 (a) (n=8) – моделювання навиків їжодобувних рухів у щурів на протязі 7 діб з подальшим формуванням алкогольної залежності (20% алк. – 30 діб), залученням селективного інгібітора синтази оксиду азоту (NOS) – 7-Nitroindazole у дозі 25 мг/кг, та відтворення їжодобувних рухів протягом 14 діб в подальшому. Група 4 (b) (n=8) – моделювання навиків їжодобувних рухів у щурів протягом 14 діб, після сформованої алкогольної залежності (20% алк. – 30 діб), та отримання селективного інгібітора синтази оксиду азоту (NOS) – 7-Nitroindazole у дозі 25 мг/кг.

Значення середніх показників латералізованих їжодобувних рухів, основних параметрів когнітивної поведінки, та альтернацію рухів порівнювали за допомогою двопараметричного статистичного дисперсійного аналізу варіацій (ANOVA) і (додатково) post

hoc-аналізу Ньюмена – Кеулса, та Манна-Уїтні U. Між групові різниці вважалися вірогідними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Аналізуючи показники їжодобувних рухів, основних параметрів когнітивної поведінки, та альтернацію рухів у алкоголь залежних щурів ми отримали результати. Але у групі гострої алкогольної інтоксикації прослідкувати активність когнітивної поведінки, альтернацію рухів, та виробити стійкі умовнорефлекторні їжодобувні навик передньою кінцівкою, язиком, так і не вдалося, оскільки стрімко знизилась здатність зосереджуватися на певних завданнях, прослідковувалось ускладнення виконання простих дій, та їх відтворення. При дослідженні їжодобувних рухів (рис. 1) в групі контрольної групи показники їжодобувних рухів становили в середньому ($125 \pm 2,2$). В групі 3 (a) показники становили в середньому ($43,8 \pm 1,3$), та впали на 65% в порівнянні з контрольною групою. Дані ANOVA $p=0,0$; $F=1511,3$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,0$. Група 3 (b) становила в середньому ($33,3 \pm 0,8$) та впали показники на 73,3%, ANOVA $p=0,0$; $F=2597,5$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,0$. Група 4 (a) становила в середньому ($148,5 \pm 3,9$) та піднялися на 18,4%, по ANOVA $p=0,0$; $F=70,67$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,0$. Група 4 (b) становила в середньому ($73,6 \pm 2,4$) та впали на 41,1% в порівнянні з контрольною групою. Дані ANOVA $p=0,0$; $F=284,8$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,0$. За статистичними даними у порівнянні за Манном-Уїтні та ANOVA між групові різниці становили значення $p < 0,05$ і вважаються вірогідними.

В основних параметрах когнітивної поведінки (рис. 2) контрольна група в горизонтальній руховій активності становила в середньому ($18,9 \pm 2,1$). Група 3 (a) становила ($36,3 \pm 0,3$), що на 92% вища від контрольної групи. Дані ANOVA $p=0,0$; $F=21,68$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,0$. Група 3 (b) становила в середньому ($27,6 \pm 4,1$), та перевищила контрольну групу на 46%. По ANOVA $p=0,0$; $F=36,14$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,0026$. Такі показники на фоні алкогольної залежності вказують на ураження нервової системи, як збудження, ймовірно страх, та занепокоєння. Група 4 (a) в середньому становила ($13,5 \pm 3,2$) і впали на 28,8% від контрольної групи. По ANOVA $p=0,0$; $F=13,72$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,05$. Група 4 (b) в середньому становить ($13,46 \pm 3,1$) і на 28,5% впали від контрольної групи, ANOVA $p=0,0$; $F=25,96$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,05$, що демонструє відповідь системи синтази оксиду азоту (NOS-системи) на терапевтичний вплив селективного інгібітора NOS-7-Ni. За статистичними даними у порівнянні за Манном-Уїтні та ANOVA між групові різниці становили значення $p \leq 0,05$ і вважаються вірогідними. Показники параметру довгий грумінг становили в контрольній групі в середньому ($13 \pm 2,7$) рухів. Група 3 (a) в середньому ($86 \pm 5,2$) рухів і перевищила у 6,6 разів, ANOVA $p=0,0$; $F=227,5$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,0$. Група 3 (b) в середньому ($24 \pm 3,8$), на 85% вища від контрольної групи, та ANOVA $p=0,015$; $F=5,96$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,6$. Група 4 (a) в середньому ($21 \pm 7,3$), та на 62% більша, значення ANOVA $p=0,0054$; $F=7,89$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,21$. Група 4 (b) в середньому ($32 \pm 1,8$), що майже у 2,46 разів перевищує значення від контрольної групи, та ANOVA $p=0,0$; $F=24,5$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,028$. Аналіз дисперсії ANOVA

показав, що всі групи мають значення $p \leq 0,05$, тоді як при Манна-Уїтні група 3 (б), та 4 (а) $p > 0,05$ і вимагає подальшого дослідження. При параметрі ніркового рефлексу показник контрольної групи становив у середньому $(25 \pm 2,1)$. Група 3 (а) становила $(32 \pm 0,8)$, що вища на 27,6%, по ANOVA $p=0,0$; $F=51,22$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,0$. Група 3 (б) в середньому $(31 \pm 1,6)$, що на 25% вища за контрольну групу, по ANOVA $p=0,0$; $F=13,83$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,27$. Група 4 (а) в середньому $(32 \pm 0,6)$, та підвищила показники на 28%, по ANOVA $p=0,0$; $F=10,47$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,025$. Група 4 (б) в середньому $(38 \pm 2,5)$, та підвищила показники на 53% проти контрольної групи, по ANOVA $p=0,0$; $F=80,21$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,0$. Аналіз ANOVA показав, що всі групи мають значення $p < 0,05$, а при Манна-Уїтні група 3 (б) $p=0,28$ ($p > 0,05$) на відміну від інших груп де $p < 0,05$. Таким чином алкогольна інтоксикація впливає на різні структури головного мозку, та їх реципрокні зв'язки, що ускладнює взаємодію та обмін інформації, викликає затруднення прийняттям рішення, дезорієнтацію у просторі, мотивацією, занепокоєнням, та стресом. Один із визначних параметрів когнітивної поведінки, та маркером ураження гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи при хронічній алкогольній інтоксикації є уринація. Акт уринації в контрольній групі в середньому становив $(10 \pm 7,6)$, а в групі 3 (а) становив $(20 \pm 2,1)$, що в 2 рази більше перевищив контрольну групу, по ANOVA $p=0,51$; $F=0,41$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,9$. Група 3 (б) становила в середньому $(18 \pm 3,8)$, та вища на 80% проти контрольної групи, по ANOVA $p=1,0$; $F=0,0$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,58$. Група 4 (а) становила $(5 \pm 0,4)$, зниження показників на 50%, по ANOVA $p=0,0$; $F=25,61$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,02$. Група 4 (б) становила $(8 \pm 3,7)$, зниження показників на 20% від

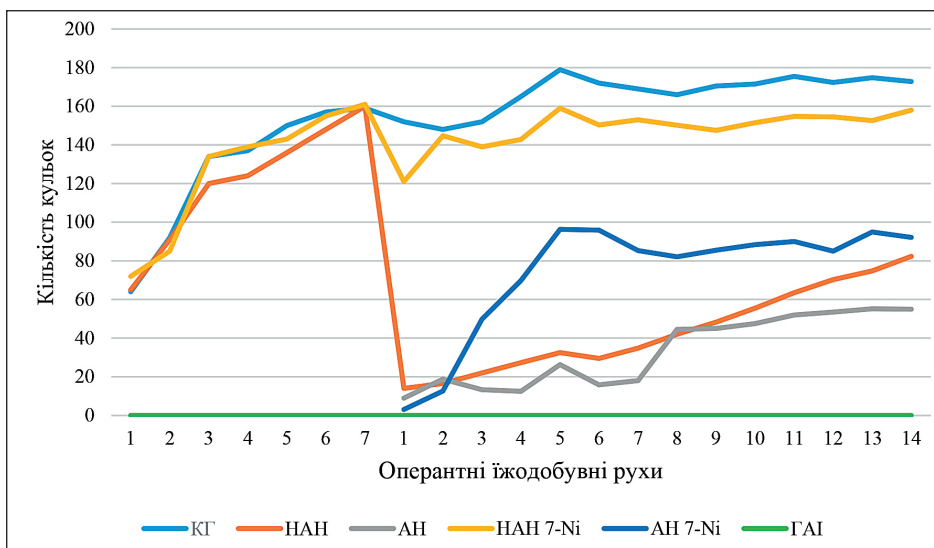


Рисунок 1 – Схема кривої оперантних їжодобувних рухів у алкогользалежних щурів із застосуванням селективного інгібітора 7-Nitroindazole.

Примітки: всі кольорові криві лінії – основні параметри когнітивної поведінки ($\pm$ похибка середнього значення). Значення кривої блакитного кольору – контрольна група; помаранчевого – група НАН (навчання-алкоголь-навчання); сірого – група АН (алкоголь-навчання); жовтого – група НАН з інгібітором синтази оксид азоту (NOS) – 7-Nitroindazole; синього – група АН з інгібітором NOS-7-Ni, зеленого – група гострої алкогольної інтоксикації.

контрольної групи, по ANOVA $p=0,001$; $F=17,82$; $df=1-110$, по Манна-Уїтні $p=0,33$. Аналіз ANOVA показав, що групи 3 (а, б) становить значення ($p > 0,05$), а групи 4 (а, б) становить значення $p < 0,01$. За Манном-Уїтні у груп 3 (а, б), 4 (б) становили значення $p > 0,05$, а група 4 (а) становила $p < 0,05$. Таким чином ми спостерігаємо позитивну динаміку змін уринації під впливом селективного інгібітора 7-Nitroindazole. Підвищений рівень уринації (поліурії) призводить до зневоднення, порушення електролітного балансу, втоми організму, що у свою чергу виснажує вазопресин-адреналову систему, та запускає майже незворотній процес формування залежності, або цикл Мура [7, 8]. А на

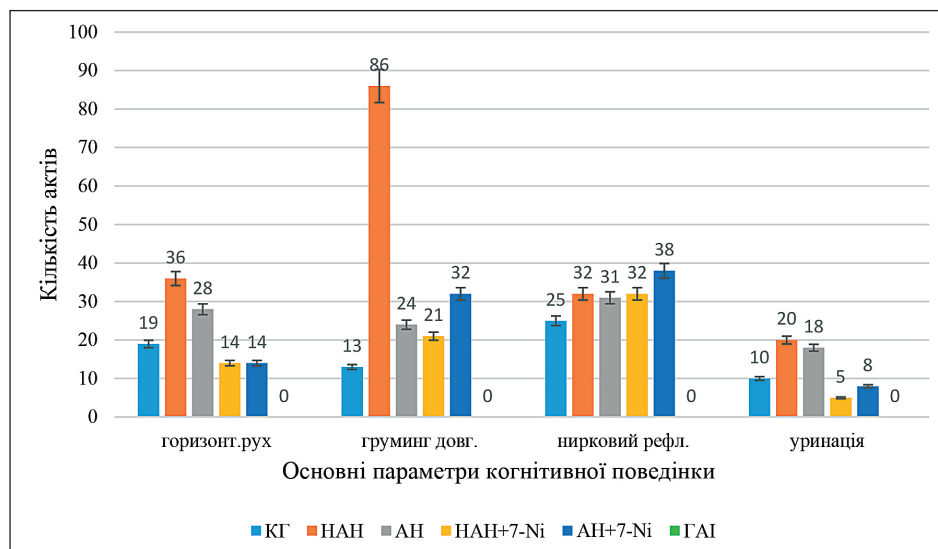


Рисунок 2 – Діаграма основних параметрів когнітивної поведінки у алкогользалежних щурів.

Примітки: всі кольорові стовпчики – основні параметри когнітивної поведінки ($\pm$ похибка середнього значення). Значення блакитного кольору кривої – контрольна група становить 18,5 кульок в середньому; помаранчевого – група НАН (навчання-алкоголь-навчання); сірого – група АН (алкоголь-навчання); жовтого – група НАН з інгібітором синтази оксид азоту NOS – 7-Nitroindazole; синього – група АН з інгібітором синтази оксид азоту NOS – 7-Nitroindazole; зеленого – група гострої алкогольної інтоксикації.

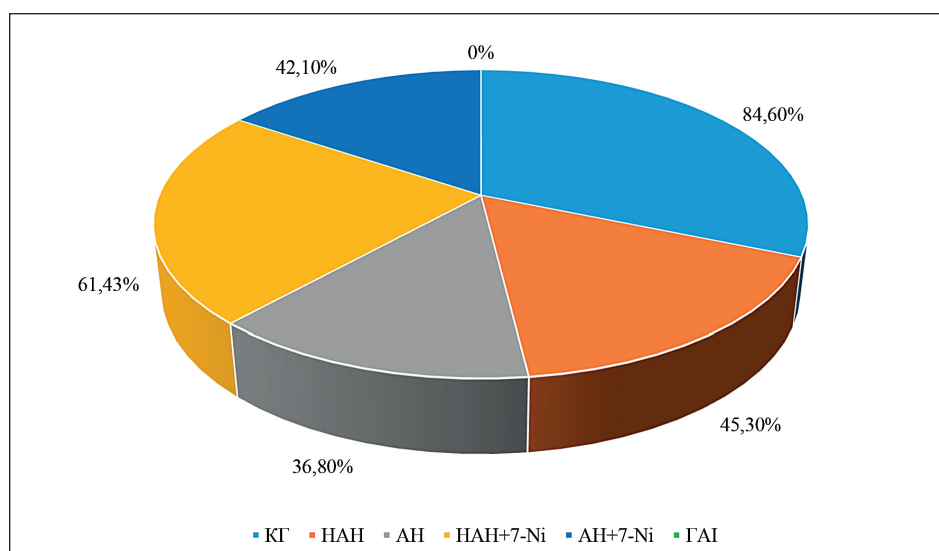


Рисунок 3 – Секторна діаграма альтернатив рухів алкогользалежних щурів у лабіринті Y-maze.

Примітки: кожна група зазначена окремим кольором – ($\pm$ похибка середнього значення в %) альтернатива руху у щура. Блакитний сектор – контрольна група (KG); помаранчевий сектор – група навчання – 20% алкоголь 30 діб – відтворення навчання (HAN); сірий сектор – група 20% алкоголь 30 діб – навчання (AN); жовтий сектор – група навчання – 20% алкоголь 30 діб – інгібітор синтази оксид азоту (NOS) – 7-Ni – відтворення навчання (HAN+7-Ni); синій сектор – група 20% алкоголь 30 діб – інгібітор синтази оксид азоту (NOS) – 7-Nitroindazole – навчання (AN+7-Ni); зелений сектор – група гострої алкогольної інтоксикації.

параметри: довгий грумінг, та нирковий рефлекс препарат не дав істотних змін.

Альтернатива руху в лабіринті дозволяє дослідити просторову пам'ять у алкогользалежних щурів (рис. 3). Контрольна група в середньому становила ($85 \pm 1,7$), тоді як група 3 (а) становила ($45 \pm 2,3$) і показники впали майже на 47%, а по ANOVA значення $p=0,0$, $F=118,8$, $df=1-6$, по Манна-Уїтні $p=0,0002$ ($p<0,001$). У групи 3 (б) в середньому ($37 \pm 1,2$) і показники впали на 57% від контрольної групи. По ANOVA значення $p=0,0$, $F=154,1$, $df=1-6$, по Манна-Уїтні $p=0,0009$ ($p<0,001$). Група 4 (а, б) становила в середньому ($61 \pm 0,4$) та ($42 \pm 1,9$), а показники впали на 27%, та 50% відповідно від контрольної групи. Показники 4 (а) групи по ANOVA значення $p=0,0001$, $F=30,75$, $df=1-6$, по Манна-Уїтні $p=0,0003$ ($p<0,001$). Група 4 (б) по ANOVA значення $p=0,0$, $F=104,8$, $df=1-6$, по Манна-Уїтні $p=0,0002$ ($p<0,001$).

При дослідженні просторової/робочої пам'яті спостерігалось значне зниження повторюваних чергувань у Y-лабіринті в групах 3 (а, б), 4 (а, б), що демонструє зниження частоти чистої пам'яті у порівнянні з контрольною групою [9]. Хоча при терапевтичному впливі селективного інгібітора синтази оксид азоту (NOS) – 7-Nitroindazole показники альтернатив рухів у групи 4 (а, б) виросли від 16-24% в порівнянні з 3 (а, б) групою, яка не отримувала препарат. Терапевтичний вплив запобігає виснаженню дофаміну, дефіциту робочої пам'яті, та депресивній поведінці [10, 11].

References / Література

- Walsh RN, Cummins RA. The open-field test: A critical review. Psychol Bull. 1976;83(3):482-504. DOI: [10.1037/0033-2909.83.3.482](https://doi.org/10.1037/0033-2909.83.3.482).
- Markel AL, Khusainov RA. Method of complex recording of the behavioral and autonomic reactions of rats during conduction of the "open field" test. Zh Vyssh Nerv Dejati Im I P Pavlova. 1976;26(6):1314-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1014907/>.
- Vazey EM, den Hartog CR, Moorman DE. Central noradrenergic interactions with alcohol and regulation of alcohol-related behaviors. Handb Exp Pharmacol. 2018;164:1-22. DOI: [10.1007/164_2018_108](https://doi.org/10.1007/164_2018_108).
- Leng G, Adan RAH, Belot M, Brunstrom JM, de Graaf K, Dickson SL, et al. The determinants of food choice. Proc Nutr Soc. 2017;76(3):316-327. DOI: [10.1017/S002966511600286X](https://doi.org/10.1017/S002966511600286X).

Висновки.

У даній роботі досліджувались зміни їжодобувних рухів, просторової пам'яті, та поведінково-когнітивної дисфункції у щурів гострої алкогольної інтоксикації (ГАІ) та хронічної алкогольної залежності (ХАЗ). Результати показали, що виробити стійкі умовнорефлекторні їжодобувні навички передньою кінцівкою, або язиком у групи гострої алкогольної інтоксикації так і не вдалося, оскільки стрімко знизилась здатність зосереджуватися на певних завданнях, прослідковувалось ускладнення виконання простих дій, та їх відтворення. Група 4 (а, б), яка отримала селективний інгібітор синтази оксид

азоту (NOS) – 7-Nitronidasolum у дозі 25 мг/кг продемонструвала позитивні динамічні зміни у виробленні стійких їжодобувних навичок, змін когнітивної поведінки, та просторової пам'яті на фоні алкогольної залежності. Група 4 (а) перевищила показники латералізованих їжодобувних рухів на 18,4% за контрольну групу, а група 4 (б) перевищила від 23,9-32,2% за 3 (а, б) групи. Такі показники демонструють позитивну динаміку терапевтичного впливу на систему синтази оксид азоту структур головного мозку (моторна кора, базальні ганглії, мозочок). При дослідженні когнітивної поведінки група 4 (а, б) продемонструвала позитивну динаміку при горизонтальній руховій активності, та уринації. Щури стали більш спокійними, зрівноваженими, зменшилась кількість актів уринації на 20-50%. Спостерігаємо підвищений рівень уринації (поліурія) у групи 3 (а, б) до 92%, яка не отримувала препарат. Поліурія призводить до зневоднення, порушення електролітного балансу, втому організму, що у свою чергу виснажує вазопресин-адреналову систему, та запускає майже незворотній процес формування залежності.

Перспективи подальших досліджень.

Розуміння функціонального впливу селективного інгібітора синтази оксид азоту (NOS)-7-Nitroindazole, структури гіпоталамуса може допомогти в розробці протоколів лікування залежностей (алкоголю, нікотину, наркотиків), що у свою чергу можуть уникнути психічних розладів, як дезадаптація, тривога, стійка депресія, та відновити розлади пам'яті, навчання, мотивації у житті.

5. Vlasenko OV, Dovhan OV, Pilyavskiy OI, Maiskiy VO, Maznichenko AV. Zminy ekspresii c-fos ta NADFN-diaforaznoi aktivnosti v strukturakh hipotalamusa shchuriv, pov'iazani z kharchovoiu depryvatseiu ta realizatsieiu operantnykh izhodovnykh rukhiv. *Neirofiziolohia*. 2009;41(2):45-52. [in Ukrainian].
6. Nippert KE, Rowland CP, Vazey EM, Moorman DE. Alcohol, flexible behavior, and the prefrontal cortex: Functional changes underlying impaired cognitive flexibility. *Neuropharmacology*. 2024;260:110114. DOI: [10.1016/j.neuropharm.2024.110114](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110114).
7. Koob GF. Neurocircuitry of alcohol addiction: synthesis from animal models. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;125:33-54. DOI: [10.1016/B978-0-444-62619-6.00003-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00003-3).
8. Chaikovska OV. Elektrichna aktivnist ta histokhimichna kharakterystyka lateralnogo septuma pry hostrii alkoholnii intoksykatsii v eksperymenty [dysertatsiia]. Vinnytsia: Vinnytskyi natsionalnyi medychnyi universytet im. M. I. Pyrohova; 2022. 149 s. [in Ukrainian].
9. Cleal M, Parker MO. Moderate developmental alcohol exposure reduces repetitive alternation in a zebrafish model of fetal alcohol spectrum disorders. *Neurotoxicol Teratol*. 2018;70:1-9. DOI: [10.1016/j.ntt.2018.09.001](https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.09.001).
10. de Almeida GRL, Szczepanik JC, Selhorst I, Schmitz AE, dos Santos B, Cunha MP, et al. Methylglyoxal-mediated dopamine depletion, working memory deficit, and depression-like behavior are prevented by a dopamine/noradrenaline reuptake inhibitor. *Mol Neurobiol*. 2021;58(2):735-749. DOI: [10.1007/s12035-020-02146-3](https://doi.org/10.1007/s12035-020-02146-3).
11. Kim WH, Kim BS, Chang SM, Lee DW, Bae JN. Relationship between subjective memory complaint and executive function in a community sample of South Korean elderly. *Psychogeriatrics*. 2020;20(6):850-857. DOI: [10.1111/psyg.12592](https://doi.org/10.1111/psyg.12592).

ЗМІНИ КОГНІТИВНОЇ ПОВЕДІНКИ У АЛКОГОЛЬЗАЛЕЖНИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ БЛОКУВАННЯ СИНТАЗИ ОКСИД АЗОТУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Чайковська В. Р., Йолтухівський М. В.

Резюме. Розлад, пов'язаний зі вживанням алкоголю (AUD), характеризується порушеннями в нейронних мережах, що регулюють мотивацію, емоційну регуляцію, когнітивні функції та поведінкову гнучкість. Гіпоталамус, центральний регулятор фізіологічних та нейроендокринних процесів, відіграє вирішальну роль у модуляції харчової поведінки та когнітивних реакцій. Поведінкова негнучкість, яка часто спостерігається у людей з AUD, може бути як наслідком, так і прогностичним маркером адиктивної патології. Незважаючи на зростаючий інтерес до нейрохімічних механізмів, що лежать в основі AUD, специфічна роль активності оксиду азоту (NO) та синтази оксиду азоту (NOS) у гіпоталамусі залишається недостатньо вивченою.

Мета. Встановити взаємозв'язок між робочою пам'яттю та виконавчими функціями при блокуванні синтезу оксиду азоту (NOS-системи) у щурів з алкогольною залежністю під час їждобувної активності.

Об'єкт і методи дослідження. Самців щурів (n=8 у кожній групі; всього 4 групи) піддавали харчовій депривації та навчали виконувати умовно-рефлекторні завдання на отримання їжі. Розлад, пов'язаний із вживанням алкоголю (AUD), моделювали шляхом перорального введення 20% етанолу протягом 30 днів. Когнітивну поведінку, рухову активність, моделі сечовипускання та просторову альтернацію в Y-подібному лабіринті оцінювали після введення селективного інгібітора синтази оксиду азоту (NOS) -7-Нітроіндазолу.

Результати та обговорення. Гостра алкогольна інтоксикація погіршила формування звичок пошуку їжі, що свідчить про дефіцит поведінкової гнучкості. Щури демонстрували підвищену горизонтальну локомоторну активність та сечовипускання, що свідчить про підвищений рівень стресу. Фармакологічне пригнічення синтази оксиду азоту (NOS) зменшило поліурію та частково відновило когнітивну гнучкість, про що свідчить покращення результатів у Y-подібному лабіринті.

Висновки. Ці результати свідчать про те, що гіпоталамічна система оксиду азоту відіграє вирішальну роль у модуляції поведінкових та когнітивних реакцій у станах алкогольної залежності. Вплив на систему синтази оксиду азоту (NOS) може мати терапевтичний потенціал для пом'якшення виконавчої дисфункції та поведінки, пов'язаної зі стресом, при розладі, пов'язаному з вживанням алкоголю (AUD).

Ключові слова: гіпоталамус, когнітивна поведінка, NO, селективний інгібітор 7-Nitroindazole.

CHANGES IN COGNITIVE BEHAVIOUR IN ALCOHOL-DEPENDENT RATS UNDER CONDITIONS OF BRAIN NITRIC OXIDE SYNTHASE BLOCKADE

Chaikovska V. R., Yoltukhovskii M. V.

Abstract. Alcohol use disorder (AUD) is characterized by disruptions in neural networks governing motivation, emotional regulation, cognitive function, and behavioral flexibility. The hypothalamus, a central regulator of physiological and neuroendocrine processes, plays a critical role in modulating feeding behavior and cognitive responses. Behavioral inflexibility, often observed in individuals with AUD, may serve both as a consequence of chronic alcohol exposure and as a predictive marker of addictive pathology. Despite growing interest in the neurochemical mechanisms underlying AUD, the specific role of nitric oxide (NO) and nitric oxide synthase (NOS) activity within the hypothalamus remains insufficiently explored.

The aim. To investigate the relationship between working memory and executive functions during food-seeking behaviour in rats with alcohol dependence, focusing on the impact of nitric oxide synthase (NOS) system inhibition in the hypothalamus.

Object and research methods. Male rats (n=8 per group; 4 groups total) were subjected to food deprivation and trained to perform conditioned reflex food-receiving tasks. Alcohol use disorder (AUD) was modeled via oral administration of 20% ethanol over 30 days. Cognitive behaviour, motor activity, urination patterns, and spatial alternation in the Y-maze were assessed following administration of a selective NOS inhibitor (7-Nitroindazole).

Results and discussion. Acute alcohol intoxication impaired the acquisition of food-seeking habits, indicating deficits in behavioral flexibility. Rats exhibited increased horizontal locomotor activity and urination, suggestive of heightened stress levels. Pharmacological inhibition of NOS reduced polyuria and partially restored cognitive flexibility, as evidenced by improved performance in the Y-maze.

Conclusions. These findings suggest that the hypothalamic nitric oxide system plays a critical role in modulating behavioral and cognitive responses in alcohol-dependent states. Targeting NOS pathways may offer therapeutic potential for mitigating executive dysfunction and stress-related behaviors in AUD.

Key words: hypothalamus, cognitive behaviour, NO, selective inhibitor 7-Nitroindazole.

ORCID and contribution / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Chaikovska V. R.: <https://orcid.org/0009-0004-7148-2948>^{ABCD}

Yoltukhovskii M. V.: <https://orcid.org/0000-0001-8733-8247>^{EF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Chaikovska Victoria Romanivna / Чайковська Вікторія Романівна

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya / Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Ukraine, 21018, Vinnytsia, 56 Pirogova str. / Адреса: Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

Tel.: +380675921227 / Тел.: +380675921227

E-mail: a000147@vnmu.edu.ua

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 14.04.2025 / Стаття надійшла 14.04.2025 року
Accepted 13.08.2025 / Стаття прийнята до друку 13.08.2025 року