ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.89-008.441.33-092.4

ДИНАМИКА ПОТРЕБЛЕНИЯ И ФОРМИРОВАНИЯ ПРЕДПОЧТЕНИЯ АЛКОГОЛЯ У САМЦОВ И САМОК КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ 5%-М И 10%-М РАСТВОРАМИ ЭТАНОЛА

**В.В. Багметова², Н.С. Ганзикова¹, И.В. Малюженко¹, А.А. Колмаков³,
Л.Е. Бородкина¹, И.Н. Тюренков¹**

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, ¹кафедра фармакологии и биофармации ФУВ;

²Научно-исследовательский институт фармакологии;

³кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии

В проведенном исследовании динамики потребления и формирования предпочтения алкоголя у самцов и самок крыс в условиях хронической 25-недельной полупринудительной алкогольной интоксикации 5%-м и 10%-м растворами этанола (подслащенными сахарозой 5 или 10 г/100 мл раствора соответственно) установлено, что в тесте «двухбутылочная проба» в условиях свободного выбора между водой и раствором этанола (5 %, без подсластителя), выполнявшемся после 24-часовой питьевой депривации на 30, 60, 120 и 180-й дни исследования, животные обоего пола, пившие хронически 5%-й этанол, потребляли больше раствора этилового спирта (г/кг), чем пившие 10%-й этанол. У самцов и самок крыс, получавших хронически 5%-й этанол, предпочтение алкоголя воде (в % к суммарному потреблению жидкости) регистрировалось с конца 1-го месяца интоксикации, у получавших 10%-й этанол – с конца 2 месяцев интоксикации и до окончания исследования. После 2 месяцев интоксикации у самок крыс, потреблявших хронически 5%-й этанол, после 4 месяцев – 10%-й этанол, потребление раствора этилового спирта было статистически значимо больше, чем у самцов, пивших этанол аналогичной концентрации. Уровень предпочтения алкоголя у самок крыс, потреблявших хронически 5%-й и 10%-й этанол, начиная с 60-го дня исследования, был больше, чем у самцов, пивших этанол той же концентрации, на 180-й день исследования эти различия сглаживались.

Ключевые слова: этанол, хроническая алкогольная интоксикация, потребление и предпочтение алкоголя, половые различия, крысы.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-17-22

DYNAMICS OF CONSUMPTION AND FORMATION OF THE PREFERENCE OF ALCOHOL IN RAT MALES AND FEMALES EXPOSED TO CHRONIC INTOXICATION OF 5 AND 10 % ETHANOL SOLUTIONS

**V.V. Bagmetova², N.S. Ganzikova¹, I.V. Malyuzhenko¹, A.A. Kolmakov³,
L.E. Borodkina¹, I.N. Tyurenkov¹**

FSBEI HE «Volograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation;

¹Department of Pharmacology and Biopharmacy of the faculty of physicians' improvement;

²Research Institute of Pharmacology, ³Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy

In the conducted study of the dynamics of consumption and the formation of alcohol preference in male and female rats under conditions of chronic 25-week semi-forced alcohol intoxication with 5 and 10 % ethanol solutions (sweetened with 5 or 10 g sugar/100 ml solution, respectively), it was found that in the test «2-bottle sample» in the conditions of free choice between water and ethanol solution (5 %, without sweetener), carried out after 24-hour drinking deprivation on the 30, 60, 120 and 180th days of the study, animals of both sexes, who drank chronically 5 % ethanol, consumed more ethanol solution (g/kg) than those who drank 10 % ethanol. In males and females of rats who received chronically 5 % ethanol, the preference of alcohol to water (in % of the total fluid intake) was recorded from the end of 1 month of intoxication, in those who received 10 % ethanol from the end of 2 months of intoxication until the end of the study. After 2 months of intoxication in female rats that consumed chronically 5 % ethanol, after 4 months – 10 % ethanol, the consumption of ethanol solution was statistically significantly higher than that of males who drank ethanol of similar concentration. The level of alcohol preference in female rats that consumed chronically 5 and 10 % ethanol from the 60th day of the study was higher than that of the males who drank ethanol of the same concentration, on the 180th day of the study these differences smoothed out.

Key words: ethanol, chronic alcohol intoxication, alcohol consumption and preference, sex differences, rats.

Алкоголь является одним из наиболее распространенных токсичных ксенобиотиков. В мире в результате вредного употребления алкоголя ежегодно происходит 3 миллиона смертей, что

составляет 5,3 % всех случаев смерти; 5,1 % общего глобального бремени болезней и травм обусловлено алкоголем [1]. По данным Роспотребнадзора, количество больных алкоголизмом в России превышает 5 000 000 человек, или 3,5 % населения [9]. Министерство здравоохранения РФ опубликовало информацию о том, что жесткие требования к торговым точкам и ограничение времени продажи алкоголя, установление минимальных цен и запрет рекламы в СМИ привели к снижению потребления алкоголя в России к 2017 году до 10 л на человека в год, что, однако, продолжает превышать норму, рекомендованную ВОЗ – 8 л [8]. Анализ продаж алкогольных напитков в России в расчете на душу населения (л) показал, что лидируют продажи алкогольных напитков с низким содержанием этанола – на первом месте пиво (4–6 % этанола), на втором – вина и слабо-алкогольные напитки (9–15 % этанола) [3, 6].

В настоящее время накоплено много убедительных фактов о влиянии пола на чувствительность организма к действию патологических факторов, ксенобиотиков и фармакологических средств [4]. Для смертности и заболеваемости, связанных с алкоголем, а также для уровней и моделей употребления алкоголя характерны гендерные различия. Доля случаев смерти, обусловленных алкоголем, среди мужчин составляет 7,7 % всех глобальных случаев смерти, а среди женщин – 2,6 %. Употребление алкоголя на душу населения в 2010 году среди мужчин и женщин во всем мире составило 19,4 и 7,0 л чистого спирта соответственно [1]. Для понимания механизмов развития алкогольной зависимости и поиска средств ее лечения, важно иметь представления о половых различиях в динамике формирования предпочтения алкоголя при хроническом потреблении. Данные литературы о половых различиях в потреблении и динамике формирования предпочтения алкоголя существенно отличаются в работах разных авторов и нередко носят противоречивый характер, что вызвано высокой вариабельностью протокола исследований: использование этанола различной концентрации, линейных и нелинейных животных разного возраста, различная длительность и пути введения и т.п. [3, 10, 12]. Ввиду этого важным нам представлялось в рамках единого протокола изучить динамику потребления и формирования предпочтения алкоголя у самцов и самок крыс одного (молодого) возраста в условиях хронической полупринудительной алкогольной интоксикации этанолом 5 и 10 %.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение динамики потребления и предпочтения алкоголя у самцов и самок крыс в условиях хронической полупринудительной алкогольной интоксикации 5%-м и 10%-м растворами этанола.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и требованиями Директивы 2010/63/еу Европейского Парламента

и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, одобрены Региональным Исследовательским Этическим Комитетом Волгоградской области: протокол № 2034-2017 от 15.09.2017 г.

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах разного пола: молодых половозрелых 5-месячных самцах с исходной массой 200–230 г и самках (190–210 г), полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» РАМН. В исследовании использовали этиловый спирт 95%-й (раствор для наружного применения и приготовления лекарственных форм, ЗАО «РФК», Россия) 5%-й и 10%-й концентрации. Хроническую (25 недель) полупринудительную алкогольную интоксикацию моделировали путем замены питьевой воды на 5%-й и 10%-й раствор этанола [7], подслащенный сахарозой (5 г или 10 г сахара (сахар-песок, ГОСТ 21-94, РУСАГРО, Россия) на 100 мл 5%-го или 10%-го раствора этанола соответственно). Было сформировано 6 экспериментальных групп: 1-я и 2-я – контрольные самцы и самки, не подвергавшиеся алкогольной интоксикации, получавшие вместо растворов этанола отстоянную водопроводную воду на протяжении всего исследования; 3-я и 4-я – самцы и самки, получавшие перорально 5%-й раствор этанола, 5-я и 6-я – самцы и самки, получавшие перорально 10%-й раствор этанола.

Исследование проводили в преимущественно холодное время года (октябрь–март), животные содержались в отапливаемых и вентилируемых помещениях вивария со стандартной температурой 20–22 °С, что исключало влияние на питьевую потребность климатических условий и температурных колебаний. До начала экспериментов, а также через 30, 60, 120 и 180 дней алкоголизации исследовали потребление и предпочтение этанола в тесте «двухбутылочная проба» (two bottle test) [2, 3] после питьевой депривации в течение 24 ч. Для этого каждое животное помещали на 1 ч в индивидуальную клетку с двумя поилками, одна из которых содержала отстоянную водопроводную воду, другая – 5%-й раствор этанола без сахарозы (для тестирования был выбран раствор этанола меньшей концентрации с целью исключения возможной питьевой аверсии у животных в условиях отсутствия подсластителя). Оценивали количество выпитой жидкости из каждой поилки путем определения разности массы поилки (г) до и после пробы. Вычисляли коэффициент потребления 5%-го этанола в г/1000 г массы тела животного по формуле: фактическое потребление за 1 ч 5%-го этанола (г) × 1000 (г) / фактическая масса животного (г). Оценивали предпочтение этанола в % к общему потреблению жидкости по формуле: потребление 5%-го этанола (г) / суммарное потребление жидкости (5%-й этанол + вода) (г) × 100 %.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007, (Microsoft, USA), Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., USA). Для проверки распределения на нормальность использовали критерий Шапиро–Уилка. Статистический анализ данных выполняли с использованием U-критерия

Манна–Уитни. Статистически значимыми расценивались эффекты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте «двухбутылочная проба» (рис.) в условиях свободного выбора воды или раствора этанола перед началом алкоголизации как самцы, так и самки

крыс предпочитали пить воду. У животных всех групп коэффициент потребления воды был статистически значимо ($p < 0,01$) выше коэффициента потребления раствора этанола.

При этом в потреблении воды (рис. а) и раствора этанола, а также в уровне предпочтения этанола (рис. б) не выявлено статистически значимых половых различий.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – по сравнению с показателем контрольных животных соответствующего пола; # $p < 0,05$ – по сравнению с показателем животных того же пола, получавших раствор этанола другой концентрации; ^п – по сравнению с показателем животных противоположного пола, получавших раствор этанола аналогичной концентрации (U-критерий Манна–Уитни).

Рис. Влияние пола на динамику потребления и формирования предпочтения алкоголя у крыс, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации 5%-м и 10%-м растворами этанола ($n = 8$)

При тестировании на 30-й день исследования у самцов и, в большей степени, самок крыс, получавших 5%-й и 10%-й этанол, отмечалось увеличение коэффициента потребления раствора этанола и уменьшение коэффициента потребления воды (рис. в) по сравнению с показателями животных соответствующих контрольных групп, которые были статистически значимыми у крыс, потреблявших 5%-й этанол. На данном сроке хронической алкогольной интоксикации у самцов и самок крыс, получавших как 5%-й, так и 10%-й этанол, отсутствовали статистически значимые различия в потреблении воды и раствора этанола внутри каждой группы ($p > 0,05$), тогда как контрольные самцы и самки крыс продолжали потреблять воды статистически значимо ($p < 0,01$) больше, чем раствора этанола. Уровень предпочтения алкоголя (рис. г) у самцов и самок крыс, хронически потреблявших его растворы, был выше, чем у контрольных животных, статистически значимо – у самцов и, в большей степени, самок крыс, которым предоставляли хронически 5%-й этанол.

В дальнейшем, при тестировании на 60-, 120- и 180-й дни исследования, у самцов и самок крыс, получавших растворы 5%-го и 10%-го этанола, коэффициент потребления этанола (рис. д, ж, к) и уровень его предпочтения (рис. е, и, л) были статистически значимо выше, чем у соответствующих контрольных крыс, а коэффициент потребления воды – ниже. В наибольшей степени данные изменения были выражены у животных, которым предоставляли 5%-й этанол, особенно у самок крыс. Эти факты свидетельствуют о том, что у самцов и самок крыс к окончанию 2-го месяца хронической алкогольной интоксикации сформировалась четкая тенденция к предпочтению алкоголя воде, указывающая на развитие состояния зависимости. Данная тенденция сохранялась до окончания исследования. Коэффициент потребления раствора этилового спирта у алкоголизованных самок крыс, особенно получавших 5%-й этанол, имел тенденцию к увеличению в динамике исследования и достигал наибольших значений при тестировании на 180-й день исследования, тогда как у самцов, получавших раствор этанола аналогичной концентрации, отчетливого роста данного показателя не отмечалось. Предпочтение этанола по мере увеличения продолжительности хронической алкогольной интоксикации также возрастало у всех крыс, получавших этанол, наиболее выражено – у самцов и самок крыс, потреблявших хронически 5%-й этиловый спирт. Такого рода тенденция повышения уровня предпочтения алкоголя у грызунов, по мере увеличения длительности алкогольной интоксикации, считается доказанной [7] и свидетельствует о том, что с увеличением продолжительности токсического влияния алкоголя на организм формируется все более выраженная зависимость от него.

В настоящем исследовании регистрировались отчетливые половые различия в уровне потребления и предпочтения алкоголя у крыс. Так у самок крыс, получавших 5%-й этанол, начиная с 60-го дня хронической алкогольной интоксикации, а у получавших

10%-й этанол – со 120-го дня и до конца исследования коэффициент потребления раствора этилового спирта был статистически значимо больше, чем у самцов, пивших раствор этанола той же концентрации (рис. д, ж, к). Кроме того, у самок крыс, потреблявших хронически 5%-й раствор этанола, на 60-й и 120-й дни, а у потреблявших 10%-й раствор – на 120-й день эксперимента уровень предпочтения алкоголя был статистически значимо большим, чем у самцов, которые получали раствор этилового спирта аналогичной концентрации (рис. е, и, л). Данные результаты указывают на то, что у самок крыс более выражена мотивация к потреблению и предпочтению алкоголя, что согласуется с литературными данными [3, 10, 12].

На всех сроках хронической алкогольной интоксикации у самцов и, в большей степени, у самок крыс, потреблявших 10%-й раствор этилового спирта, коэффициент потребления этанола был меньше, чем у животных соответствующего пола, потреблявших 5%-й этанол. Данные различия были статистически значимыми лишь у самок крыс на 60-й и 120-й дни исследования (рис. д, ж), на 180-й день исследования эти различия у самок сглаживались и не имели статистической значимости (рис. к). Кроме того, уровень предпочтения алкоголя на 60-й и 120-й дни исследования (рис. е, и) у самцов и самок крыс, получавших 10%-й этанол, был статистически значимо меньше, чем у животных соответствующего пола, пивших 5%-й этанол.

Суммарное потребление жидкости у самцов обеих опытных групп и самок крыс, получавших 10%-й этанол, на всех сроках исследования практически не отличалось от данного показателя контрольных животных соответствующего пола, а у самок, пивших 5%-й этанол, имело тенденцию к увеличению, начиная со 120-го дня исследования, которое, тем не менее, не было статистически значимым.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у самцов и самок крыс, получавших хронически раствор этанола 5%-й концентрации, предпочтение алкоголя воде регистрировалось уже по окончании 1 месяца интоксикации, тогда как у животных, получавших 10%-й этанол, предпочтение алкоголя выявлено по окончании 2 месяцев интоксикации. В опубликованной нами ранее работе при моделировании хронической алкогольной интоксикации по тому же протоколу, что и в настоящем исследовании, при оценке динамики суточного потребления растворов 5%-го и 10%-го этанола (г/кг/сут.) было установлено, что молодые животные как женского, так и мужского пола потребляли статистически значимо меньшее количество 10%-го этанола по сравнению с 5%-м практически на всех этапах исследования. В связи с чем было выдвинуто предположение, что более концентрированный и более сладкий 10%-й раствор этилового спирта был менее приятен на вкус и не вызывал повышения пищевой мотивации у животных, в отличие от менее крепкого и менее подслащенного 5%-го раствора [6]. Можно предположить, что вкусовое предпочтение играет существенную роль в высоком уровне потребления

и формировании предпочтения 5%-го этанола у животных. Однако, несмотря на возможную питьевую аверсию к 10%-му этанолу, в настоящем исследовании отчетливое предпочтение алкоголя уже с конца второго месяца интоксикации сформировалось как у самцов, так и у самок крыс, потреблявших этанол данной концентрации. В том же исследовании ранее [6] у самцов и самок крыс на всех этапах интоксикации потребление чистого этанола с раствором 10%-й концентрации было выше, чем с 5%-м раствором, что, вероятно, лежит в основе формирования зависимости при потреблении 10%-го этанола, несмотря на возможную питьевую аверсию. Эти результаты согласуются с данными других исследований, демонстрирующих, что грызуны больше предпочитают растворы этанола с концентрацией менее 6 %, чем растворы с более высокой концентрацией – 10–20 % [3, 11, 12]. Вероятно, более высокий уровень потребления 5%-го этанола, чем 10%-й стал основой для более быстрого формирования и большей выраженности алкогольной мотивации и зависимости у животных, пивших 5%-й спирт.

Следует отметить, что после 2 месяцев интоксикации у самок крыс, потреблявших 5%-й этанол, после 4 месяцев – 10%-й этанол, коэффициент потребления раствора этанола был статистически значимо больше, чем у самцов, пивших раствор этанола аналогичной концентрации. Факты о том, что у грызунов женского пола регистрируются более высокие показатели потребления и предпочтения алкоголя, чем у особей мужского пола, описаны в целом ряде публикаций [3, 10, 12]. Ранее при изучении влияния хронической алкогольной интоксикации 5%-м и 10%-м растворами этанола на функциональное состояние митохондрий клеток головного мозга крыс, нами было показано, что молодые самки потребляли большее количество 5%-го раствора спирта, чем самцы, но степень выраженности нарушений у них была равной, что говорит о большей чувствительности самцов к токсическому действию этилового спирта [6]. Вероятно, половые различия в токсикокинетике этанола – более высокая скорость всасывания, распределения и элиминации этанола у самок грызунов, чем у самцов [12] – влияют и на уровень его потребления и степень токсического воздействия. Уровень предпочтения алкоголя у самок крыс, потреблявших хронически 5%-й раствор этанола, на 60-й и 120-й дни, а у потреблявших 10%-й раствор – на 120-й день эксперимента был статистически значимо большим, чем у самцов, пивших этанол той же концентрации, на 180-й день исследования эти различия сглаживались. Вероятно, продолжительная алкогольная интоксикация привела к формированию выраженной зависимости, аналогично данным литературы [3, 7] как у самцов, так и у самок крыс всех опытных групп, что привело к сглаживанию половых различий в предпочтении алкоголя к концу исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании динамики потребления и формирования предпочтения алкоголя

у самцов и самок крыс в условиях хронической 25-недельной полупринудительной алкогольной интоксикации 5%-м и 10%-м растворами этанола установлено, что в тесте «двухбутылочная проба» в условиях свободного выбора между водой и раствором этанола, выполнявшимся после 24-часовой пищевой депривации на 30-, 60-, 120- и 180-й дни исследования, животные обоего пола, пившие хронически 5%-й этанол, потребляли больше раствора этилового спирта, чем пившие 10%-й этанол. У самцов и самок крыс, получавших хронически раствор этанола 5%-й концентрации, предпочтение алкоголя воде регистрировалось на более ранних сроках исследования – по окончании 1 месяца интоксикации, чем у животных, получавших 10%-й этанол – по окончании 2 месяцев интоксикации. Таким образом, на уровень потребления и формирование предпочтения алкоголя существенное влияние оказывает концентрация хронически потребляемого этилового спирта, при этом животные как мужского, так и женского пола, пившие хронически менее концентрированный 5%-й этанол, имеют больший уровень предпочтения алкоголя, чем пившие 10%-й этанол. Выявлены выраженные половые различия в уровне потребления и предпочтения алкоголя: после 2 месяцев интоксикации у самок крыс, потреблявших хронически 5%-й этанол, после 4 месяцев – 10%-й этанол, потребление раствора этанола было статистически значимо больше, чем у самцов, пивших этанол аналогичной концентрации. Уровень предпочтения алкоголя у самок крыс, потреблявших хронически 5%-й и 10%-й этанол, начиная с 60-го дня исследования, был больше, чем у самцов, пивших этанол той же концентрации, на 180-й день исследования эти различия сглаживались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационный бюллетень ВОЗ. Алкоголь [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – Сентябрь, 2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>.
2. Кожемякина Р.В., Шихевич С.Г., Каган А., Гулевич Р.Г. Влияние однократного введения этанола на поведение, его потребление и предпочтение у крыс, селекционируемых на ручное и агрессивное поведение по отношению к человеку // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 165–171.
3. Кучер Е.О., Егоров А.Ю., Филатова Е.В., Кулагина К.О., Черникова Н.А. Влияние пола на формирование предпочтения алкоголя и его сочетание с кофеином в длительном эксперименте // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – Т. 112, № 9. – С. 67–71.
4. Манвелян Э.А. Половая диссимилиация эффектов психотропных средств. – Ставрополь: Изд-во СГУ, 2008. – 106 с.
5. Попова Т.А., Хусаинова Г.Х., Перфилова В.Н., Мокроусов И.С., Тюренков И.Н., Багметова В.В., Малюженко И.В., Ганзикова Н.С., Островский О.В., Дудченко Г.П. Сравнительная оценка изменений функциональных показателей митохондрий клеток головного мозга крыс разного пола и возраста при хронической интоксикации 5 и 10%-м раствором этанола // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2018. – Т. 104, № 3. – С. 312–326.

6. Потребление алкоголя в России. Инфографика [Электронный ресурс] // АО «Аргументы и Факты». Официальный сайт. – 25 января, 2017. URL: http://www.aif.ru/dontknows/infographics/potreblenie_alkogolya_v_rossii_infografika.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

8. ТАСС Информационное агентство России. Официальный сайт [Электронный ресурс]. – 21 января, 2017. URL: <http://tass.ru/obschestvo/3959901>.

9. Федеральная служба государственной статистики. Официальный сайт. О запрете продажи алкогольной продукции лицам младше 21 года [Электронный ресурс]. – 24 сентября 2015. URL: http://www.rosstat.gov.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=4334&sphrase_id=1075018.

10. Almeida O.F.X., Shoaib M., Deicke J., Fischer D., Darwish M.H., Patchev V.K. Gender differences in ethanol preference and ingestion in rats. The role of the gonadal steroid environment // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101, № 12. – P. 2677–2685.

11. Henniger M.S., Spanagel R., Wigger A., Landgraf R., Höltel S.M. Alcohol self-administration in two rat lines selectively bred for extremes in anxiety-related behavior // *Neuropsychopharmacology*. – 2002. – Vol. 26, № 6. – P. 729–736.

12. Thomasson H.R. Gender differences in alcohol metabolism. Physiological responses to ethanol // *Recent developments in alcoholism*. – Vol. 12: Women and Alcoholism, edited by Marc Galanter. – New York: Plenum Press, 1995. – P. 163–179.

REFERENCES

1. Informacionnyj byulleten' VOZ. Alkohol' [Elektronnyj resurs] [WHO newsletter. Alcohol]. Vsemirnaya organizaciya zdoravoohraneniya []. Sentyabr', 2018. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>.

2. Kozhemyakina R.V., Shihevich S.G., Kagan A., Gulevich R.G. Vliyanie odnokratnogo vvedeniya etanola na povedenie, ego potreblenie i predpochtenie u krysa, selekcioniruemykh na ruchnoe i agressivnoe povedenie po otnosheniyu k cheloveku [The influence of a single injection of ethanol on the behavior, its consumption and preference in rats, selected on manual and aggressive behavior towards a person]. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii* [Vavilovsky Journal of Genetics and Selection], 2016, Vol. 20, no. 2, pp. 165–171. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Kucher E.O., Egorov A.YU., Filatova E.V., Kulagina K.O., Chernikova N.A. Vliyanie pola na formirovanie predpochteniya alkogolya i ego sochetanie s kofeinom v dlitel'nom eksperimente [The effect of sex on the formation of alcohol preference and its combination with caffeine in

a long-term experiment]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry], 2012, Vol. 112, no. 9, pp. 67–71. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Manvelyan E.A. Polovaya dissimilyaciya effektivov psichotropnykh sredstv [Sexual dissimilation of the effects of psychotropic drugs]. Stavropol': Izd-vo SGU, 2008. 106 p.

5. Popova T.A., Husainova G.H., Perfilova V.N., Mokrousov I.S., Tyurenkov I.N., Bagmetova V.V., Malyuzhenko I.V., Ganzikova N.S., Ostrovskij O.V., Dudchenko G.P. Sravnitel'naya ocenka izmenenij funkcional'nykh pokazatelej mitohondrij kletok golovno mozga krysa raznogo pola i vozrasta pri hronicheskoj intoksikacii 5 i 10%-m rastvorom etanola [Comparative assessment of changes in the functional indicators of mitochondria of brain cells of rats of different sex and age during chronic intoxication with 5 and 10% ethanol solution]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova* [Russian physiological journal named after I.M. Sechenov], 2018, Vol. 104, no. 3, pp. 312–326. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Potreblenie alkogolya v Rossii. Infografika [Elektronnyj resurs] [Consumption of alcohol in Russia. Infographics]. AO «Argumenty i Fakty». Oficial'nyj sajt [JSC «Arguments and Facts». Official site]. 25 yanvarya, 2017. Available at: http://www.aif.ru/dontknows/infographics/potreblenie_alkogolya_v_rossii_infografika.

7. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv. CHast' 1 [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs]. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p.

8. TASS Informacionnoe agentstvo Rossii. Oficial'nyj sajt [Elektronnyj resurs] [TASS Information Agency of Russia. Official site]. 21 yanvarya, 2017. Available at: <http://tass.ru/obschestvo/3959901>.

9. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Oficial'nyj sajt. O zaprete prodazhi alkogol'noj produkcii licam mladshe 21 goda [Elektronnyj resurs] []. 24 sentyabrya 2015. Available at: http://www.rosstat.gov.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=4334&sphrase_id=1075018.

10. Almeida O.F.X., Shoaib M., Deicke J., Fischer D., Darwish M.H., Patchev V.K. Gender differences in ethanol preference and ingestion in rats. The role of the gonadal steroid environment. *J. Clin. Invest.*, 1998, Vol. 101, no. 12, pp. 2677–2685.

11. Henniger M.S., Spanagel R., Wigger A., Landgraf R., Höltel S.M. Alcohol self-administration in two rat lines selectively bred for extremes in anxiety-related behavior. *Neuropsychopharmacology*, 2002, Vol. 26, no. 6, pp. 729–736.

12. Thomasson H.R. Gender differences in alcohol metabolism. *Physiological responses to ethanol. Recent developments in alcoholism*. Vol. 12: Women and Alcoholism, edited by Marc Galanter. New York: Plenum Press, 1995. P. 163–179.

Контактная информация

Багметова Виктория Владимировна – д. м. н., с. н. с. лаборатории синтеза инновационных лекарственных средств НЦИЛС ВолгГМУ, e-mail: vvbagmetova@gmail.com