

# ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ КРЫС ПРИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

**В.Э. Цейликман, Д.А. Козочкин, А.И. Сеницкий**  
ЧелГМА, г. Челябинск

**Исследования выявили, что введение глюкокортикоидного препарата после завершения редко чередующихся иммобилизаций предотвращает пост-стрессорную активацию липопероксидации в паренхиматозных и в иммунных органах.**

*Ключевые слова:* анксиогенный стресс, глюкокортикоиды, ПОЛ.

В настоящее время доказано, что повышенный уровень тревожности связан с чрезмерной активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС). В свою очередь, это обусловлено нарушением регуляции последней по механизму «отрицательной обратной связи», проявляющимся в повышении гипоталамического порога чувствительности к ингибирующему действию глюкокортикоидных гормонов. Поэтому при стрессорных ситуациях, обуславливающих тревожно-депрессивные расстройства, наблюдается повышенный уровень стрессорных гормонов. Однако «тяжесть» стресса определяется не только содержанием катехоламинов и глюкокортикоидов, но и уровнем чувствительности к ним органов-мишеней. Это, в свою очередь, может отразиться и на процессах свободнорадикального окисления в клетках органов-мишеней.

**Цель исследования:** изучить влияние стрессорных воздействий с пассивно-тревожным характером поведенческой активности на чувствительность к глюкокортикоидам и соотношение между прооксидантными и антиоксидантными системами в крови и во внутренних органах.

Исследования проведены на 100 половозрелых беспородных крысах обоего пола массой 190–220 г. Все животные были распределены на 4 экспериментальные группы. Крыс двух изученных групп подвергали четырёхкратному иммобилизационному стрессу по методу В.Э. Цейликмана и соавт. (1991). Длительность однократной иммобилизации составляла 60 минут, стрессовые воздействия повторяли с интервалом в 72 часа. Описанное является способом моделирования анксиогенного стресса, т.е. данный временной интервал между отдельными стрессорными эпизодами затрудняет развитие габитуации и содержит определённый элемент внезапности. Поэтому данный метод иммобилизационного стресса гомологичен «стрессу повседневной жизни» и сопровождается развитием поведенческих расстройств тревожно-депрессивного характера.

С целью моделирования стрессорной активации ГГАС подкожно вводили пролонгированный глюкокортикоидный препарат триамцинолона аце-

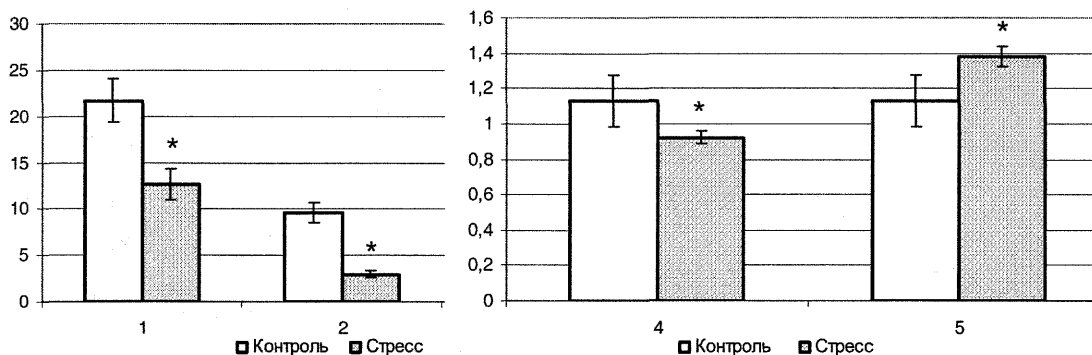
тонид («кеналог», Veb Berlin Chemie, Германия) в дозе 2 мг/кг. Животные другой группы получали эквивалентное количество 0,9 %-ного раствора NaCl. Еще две группы крыс получали аналогичные инъекции без предварительного стрессирования.

Через 96 ч с момента подкожного введения триамцинолона ацетонида или 0,9 %-ного раствора NaCl крыс забивали под эфирным наркозом. Чувствительность к ГКГ оценивали по степени кеналогиндуцированного снижения массы вилочковой железы [1].

Поведенческие реакции животных исследовались в актографе «открытое поле». Содержание продуктов перекисного окисления липидов оценивали спектрофотометрически в липидном экстракте исследуемых тканей (И.А. Волчегорский и соавт., 2000). Кроме того, в гомогенатах тканей органов определяли каталазную активность по методу М.А. Королюк и соавт. (1988) и активность супероксиддисмутазы по методу С. Чевари и соавт. (1985).

Исследованный режим стрессирования вызывал уменьшение локомоции и исследовательской активности крыс в актографе «открытое поле», кроме того, снижение частоты груминга. Подобные сдвиги рассматриваются как результат подавления мотивации изучения незнакомого пространства, а также выполнения гигиенического стереотипа (груминг). Отмеченные мотивационные нарушения сопровождалось нарастанием частоты дефекаций, что считается вегетативным эквивалентом тревоги у крыс (см. рисунок). Полученные результаты соответствуют ранее опубликованным данным и согласуются с критериями тревожно-депрессивных расстройств поведения [2–5].

О наличии активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы свидетельствует факт увеличения содержания кортикостерона через 24 часа после завершения повторных стрессорных эпизодов ( $21,61 \pm 4,30$  нмоль/л в контроле ( $n = 8$ ) до  $25,61 \pm 5,31$ , в опытной ( $n = 8$ ) группе,  $P = 0,015$  WW). Это может быть обусловлено гипоталамической гиперпродукцией кортиколиберина, который рассматривается как медиатор стрессогенной тре-



**Влияние повторных четырехкратных иммобилизаций на поведенческую активность крыс в актографе «открытое поле»: стрессогенные сдвиги локомоции (1), исследовательской активности (2); стрессогенные сдвиги груминга (4) и анксиогенной дефекации (5); \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем**

возможности, вызывающий состояние «сверхбодротворения» и центральную активацию симпатико-адреналовой системы. Повышенное в течение длительного времени содержание глюкокортикоидов может повлечь за собой десенситизацию к ним со стороны органов-мишеней. Это предположение подтвердилось в экспериментах, в которых исследовалось действие глюкокортикоидного препарата триамцинолона ацетонида на фоне предварительного анксиогенного стресса.

У животных, получавших ТА без предшествующего иммобилизационного стресса, наблюдалась атрофия вилочковой железы. Это проявлялось в снижении массы органа при одновременном уменьшении значения тимического индекса и количества тимоцитов.

Предварительные иммобилизации отменяли эффекты глюкокортикоидного препарата по отношению к вилочковой железе. Введение экзогенного глюкокортикоида на фоне стресса приводило к увеличению общего количества тимоцитов и массы тимуса в сравнении с соответствующими показателями группы «триамцинолона ацетонид».

Таким образом, при редко чередующихся иммобилизациях развитие пассивно-тревожного характера поведенческой активности ассоциируется с активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и сниженной чувствительностью к глюкокортикоидам.

Наши исследования показали, что десенситизация органов-мишеней к глюкокортикоидным гормонам при редко чередующихся иммобилизациях сопровождается модификацией органотропных эффектов глюкокортикоидного препарата.

Так, в группе «стресс» наблюдалось достоверное увеличение содержания всех категорий молекулярных продуктов ПОЛ в костном мозге и селезенке, в тимусе выявлено статистически значимое увеличение содержания всех категорий молекулярных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе, увеличение первичных продуктов с одновременным снижением вторичных продуктов – в гептановой.

Далее показано, что стрессорные воздействия отразились на глюкокортикоид-зависимой модификации изменений ПОЛ в печени и почках. В обоих случаях четырехкратный иммобилизационный стресс вызывает активацию ПОЛ, выраженность которой уменьшается под действием триамцинолона ацетонида и сопряжена со снижением MAO-активности в этих органах.

Одновременно с этим в тимусе отмечено относительное снижение (по сравнению с группой «стресс») всех категорий молекулярных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе и диеновых конъюгатов в гептановой. В костном мозге и селезенке одновременно со снижением уровня нейтрофилов в группе «стресс+ТА» относительно группы «стресс» отмечено статистически значимое снижение всех

**Влияние иммобилизационного стресса и триамцинолона ацетонида на некоторые характеристики тимуса**

Показатель	Контроль (n = 12)	Стресс (n = 12)	ТА (n = 12)	Стресс +ТА (n = 12)
Масса тимуса (мг)	240,3 ± 19,0	241,5 ± 26,4	123,8 ± 13,9*	201,6 ± 24,4**
$\frac{\text{ЯСК}(\times 10^6)}{\text{масса тимуса (мг)}}$	2,75 ± 0,29	3,22 ± 0,28	2,07 ± 0,3	4,53 ± 0,51**
Количество тимоцитов ( $\times 10^6$ )	692,9 ± 105,9	767,5 ± 105	263,2 ± 58*	898,7 ± 163**

Примечание. \* – статистически значимые различия от показателей контрольной группы. \*\* – между группами «ТА» и «стресс + ТА». Статистическая обработка проведена с использованием критериев Манна–Уитни, Вальда–Вольфовица, Колмогорова–Смирнова и точного критерия Фишера; различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

категорий молекулярных продуктов липопероксидации (см. таблицу).

Таким образом, введение триамцинолона ацетонида после завершения редко чередующихся иммобилизаций предотвращает постстрессорную активацию липопероксидации в паренхиматозных и в иммунных органах.

*Исследование проведено в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.*

#### **Литература**

1. Волчегорский, И.А. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адапционных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников, В.Э. Цейликман. – Челябинск, 2000. – 167 с.

2. Гольдберг, Е.Д. Методы культуры тканей в гематологии / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, В.П. Шахов. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1992. – 278 с.

3. Депрессия в неврологической практике / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев и др. – М.: Медицина, 1992.

4. Зубарева, О.В. Психические расстройства при травматическом стрессе / О.В. Зубарева, Н.М. Епифанова, И.Ю. Клюквин // VII междисциплинарная конференция по биологической психиатрии «Стресс и поведение». – М., 2003. – С. 52–54.

5. Способ определения содержания нитрит-ионов как конечного метаболита оксида азота II / Р.Дж. Фланеган, Р.А. Брейтуэйт, С.С. Браун и др. // Основы аналитической токсикологии // Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 1997. – С. 7.

**Поступила в редакцию 20 сентября 2009 г.**