

ГЛЮКОКОРТИКОИД-ЗАВИСИМОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ ВВЕДЕНИИ ЭКЗОГЕННОГО ГЛЮКОКОРТИКОИДА

М.А. Додохова

Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

Цель. Исследование характера влияния экзогенного глюкокортикоидного препарата триамцинолон ацетонида на соотношение между поведенческой активностью и уровнем в головном мозге. **Материалы и методы.** Для оценки глюкокортикоид-зависимых изменений свободнорадикального окисления животным вводили глюкокортикостероидный препарат триамцинолона ацетонид. Поведенческие реакции животных изучались с использованием актографа «открытое поле». В головном мозге определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и карбонилированных белков. **Результаты.** Введение экзогенного глюкокортикоида сопровождалось снижением ориентировочной реакции (количество вертикальных стоек) и поведения самоочистки (груминга) при тестировании животных в актографе «открытое поле». Экзогенный глюкокортикостероид значительно повышал уровень ПОЛ, снижал карбонилирование белков в головном мозге при одновременном снижении уровня активности МАО-Б. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что экзогенный глюкокортикоид за счет индукции микросомальных ферментов тканевого метаболизма глюкокортикоидов приводит к снижению уровня кортикостерона. На этом фоне снижен уровень активности МАО-Б головного мозга и усиливается уровень ПОЛ. Наблюдаемые нейрохимические изменения являются фоном для поведенческих расстройств.

Ключевые слова: микросомальное окисление, СУРЗА, моноаминоксидаза, свободнорадикальное окисление.

Введение. В настоящее время в экспериментальных исследованиях экзогенные глюкокортикоиды вводят или с целью воспроизведения глюкокортикоид-зависимых эффектов стресса или для изучения регуляции по механизму обратной связи в пределах ГГАС [4]. В этом аспекте наибольшей популярностью в экспериментальных и клинических исследованиях пользуется дексаметазоновый тест [4]. По его показателям идентифицируется повышение или снижение порога чувствительности гипоталамических центров к ингибирующим сигналам циркулирующих глюкокортикоидов. В связи с тем, что дексаметазону не свойственна длительная активность, с его помощью трудно изучать регуляцию ГГАС со стороны гормон-чувствительных органов и тканей. Для этих целей более предпочтительно использовать пролонгированные глюкокортикоиды типа триамцинолона ацетонида (ТА), который вызывает гипоплазию лимфоидных органов через 96 ч после введения [5]. В высоких дозах, а также при синд-

роме отмены, ТА способен вызывать надпочечниковую недостаточность [7]. Существуют данные о способности совместного введения ТА и ингибитора изоформ цитохрома P450 СУРЗА вызывать надпочечниковую недостаточность [6]. Поэтому считаем целесообразным рассматривать тест с триамцинолона ацетонидом как более информативный для изучения регуляции ГГАС со стороны гормон-чувствительных органов и тканей по сравнению с дексаметазоновым тестом.

Методика. Для оценки глюкокортикоид-зависимых изменений свободнорадикального окисления животным вводили глюкокортикостероидный препарат триамцинолона ацетонид (кеналог, Veb Berlin-Chemie, Германия, доза: 2 мг/кг, подкожно) [5]. Поведенческие реакции животных изучались с использованием актографа «открытое поле». Содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали спектрофотометрически в липидном экстракте исследуемых тканей [5]. Уровень спонтанной и металл-катализируемой

окислительной модификации белков (ОМБ) в исследуемых тканях оценивали по образованию динитрофенилгидразонов [3]. Активность моноаминоксидазы – Б определялась альдегидометрическим методом с использованием в качестве субстрата солянокислого бензиламина [5]. Содержание кортикостерона – флюорометрическим микрометодом Ю.Г. Балашова [1]. Активность 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы определялась с использованием методического подхода, описанного О.П. Черкасовой [4]. Оценку эритромицин N-деметилазной активности (ЭРНД-активность, СУРЗА-зависимое монооксигенирование) осуществляли по методу J. Werringloer [9].

Результаты обрабатывались общепринятыми методами дескриптивной статистики и выражались в виде среднеарифметической (M) и её стандартной ошибки (m). Статистически значимые различия определяли с использованием критериев непараметрической статистики: Манна–Уитни (U).

Результаты и обсуждение. Введение ТА сопровождалось снижением ориентировочной реакции (количество вертикальных стоек) и поведения самоочистки (груминга) при тестировании животных в актографе «открытое поле». При этом наблюдалось резкое снижение содержания кортикостерона. Экзогенный глюкокортикостероид значительно повышал активность ключевых ферментов биотрансформации ГКГ в печени активность изоформы цитохрома P450 СУРЗА увеличилась более чем в четыре раза, а 11 β -ГСДГ – более чем в два.

Введение ТА интактным животным приводило к увеличению содержания гептан-растворимых продуктов ПОЛ в головном мозге при одновременном снижении активности каталазы, MAO-B, а также уровня спонтанной и металл-катализируемой окислительной модификации белков. Введение триамцинолона ацетонида оказывало супрессивное действие на процессы свободнорадикального окисления в печени. Это проявлялось снижением содержания вторичных гептан- и изопропанол-растворимых продуктов перекисного окисления липидов, а также ограничением уровня спонтанной и металл-катализируемой окислительной модификации белков. При этом выявлено снижение активности моноаминоксидазы – Б. Известно, что экзогенные глюкокортикостероиды способны оказывать инги-

бирующее действие на MAO [8]. В наших условиях ингибирование активности MAO ассоциировано со снижением уровня карбонилирования белков. Возможно, что окислительная деструкция белков имеет MAO-зависимый характер. Однако факт повышенного ПОЛ на фоне сниженной MAO активности говорит об отсутствии прямой зависимости между этими событиями. Тем не менее представляется возможной ситуация, когда сниженный уровень MAO косвенно способствует усилению ПОЛ. Одним из субстратов MAO-B является дофамин. Помимо его самостоятельной роли в качестве нейромедиатора он еще является непосредственным предшественником в биосинтезе норадреналина. Снижение скорости дезаминирования дофамина может привести к его накоплению с последующим аутоокислением, Аналогично аутоокислению может подвергнуться норадреналин. В свою очередь это может способствовать развитию окислительного стресса в виде усиления ПОЛ.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что экзогенный глюкокортикоид за счет индукции микросомальных ферментов тканевого метаболизма глюкокортикоидов приводит к снижению уровня кортикостерона. На этом фоне снижен уровень активности MAO-B головного мозга и усиливается уровень ПОЛ. Наблюдаемые нейро-химические изменения являются фоном для развития сниженной поведенческой активности.

Литература

1. Балашов, Ю.Г. Флюорометрический микрометод определения кортикостероидов: сравнение с другими методами / Ю.Г. Балашов // Физиол. журн. СССР. – № 12. – С. 280–283.
2. Дильман, В.М. Четыре модели медицины / В.М. Дильман. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.
3. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод её определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов и др. // Вопросы мед. химии. – 1995. – № 41. – С. 24–26.
4. Черкасова, О.П. Особенности активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы в тканях гипертонивных крыс линии НИСАГ / О.П. Черкасова // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, № 1. – С. 35–37.

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

6. Hagan, J.B. Triamcinolone acetone induced secondary adrenal insufficiency related to impaired CYP3A4 metabolism by coadministration of nefazodone / J.B. Hagan, D. Erickson, R.J. Singh // *Pain Med.* – 2010. – № 11(7). – С. 1132–1135.

7. Krasner, A.S. Glucocorticoid-Induced

Adrenal Insufficiency / A.S. Krasner // *JAMA.* – 1999 Aug. – Vol. 18, № 282(7). – С. 671–676.

8. The effect of glucocorticoids on the activity of monoamine oxidase, copper-zinc superoxide dismutase and catalase in the rat hypothalamus / G. Cvijić, R. Radojčić, J. Djordjević, V. Davidović // *Funct Neurol.* – 1995. – № 10 (4-5). – С. 175–181.

9. Werringloer, J. Assay of formaldehyde generated during microsomal oxidation reactions / J. Werringloer // *Methods Enzymol.* – 1978. – Vol. 52. – P. 297–302.

Додохова Маргарита Авдеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры химии, ассистент кафедры общей и клинической биохимии № 2, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, dodohova@mail.ru.

Поступила в редакцию 9 декабря 2015 г.

DOI: 10.14529/hsm160115

GLUCOCORTICOID-RELATED CHANGE OF BEHAVIORAL ACTIVITY AND FREE-RADICAL OXIDATION IN THE BRAIN AT ADMINISTRATION OF EXOGENOUS GLUCOCORTICOID

M.A. Dodokhova, dodohova@mail.ru

Rostov-on-Don State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Aim. To study how exogenous glucocorticoid drug triamcinolone acetone influences the correlation between behavioral activity and levels in the brain. **Materials and methods.** To assess the glucocorticoid-related changes of free-radical oxidation the animals were administered glucocorticosteroid drug triamcinolone acetone. Animals' behavioral reactions were studied using open-field actograph, and the levels of lipid peroxidation products and carbonylated proteins in the brain were measured. **Results.** Administration of exogenous glucocorticoid was associated with decrease in orientation response (number of upright postures) and self-cleaning behavior (grooming) when animals were tested in the open-field actograph. The exogenous glucocorticosteroid significantly increased the levels of lipid peroxidation and decreased protein carbonylation in the brain with parallel decrease of levels of MAO-B activity. **Conclusion.** The obtained results indicate that the exogenous glucocorticoid due to induction of microsomal enzymes of the tissue glucocorticoid metabolism leads to decrease in the levels of corticosterone. With this background, the level of MAO-B activity is decreased, and the level of lipid peroxidation is increased. The observed neurochemical changes specify the behavioral disorders.

Keywords: microsomal oxidation, CYP3A, monoamine oxydase, free-radical oxidation.

References

1. Balashov Yu.G. [Micromethod Fluorometric Determination of Corticosteroids. A Comparison with Other Methods]. *Fiziologicheskij zhurnal SSSR* [Physiological Journal of the USSR], no. 12, pp. 280–283. (in Russ.)

2. Dil'man V.M. *Chetyre modeli meditsiny* [Four Models Medicine]. Moscow, Medicine Publ., 1987. 288 p.
3. Dubinina E.E., Burmistrov S.O., Khodov D.A. [Oxidative Modification of Proteins of Human Serum, the Method of its Determination]. *Voprosy meditsinskoy khimii* [Problems of Medical Chemistry], 1995, no. 41, pp. 24–26. (in Russ.)
4. Cherkasova O.P. [Features of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Activity in the Tissues of Hypertensive Rats NISAG]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2006, vol. 141, no. 1, pp. 35–37. (in Russ.) DOI: 10.1007/s10517-006-0085-4
5. Volchegorskiy I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Tseylikman V.E. *Eksperimental'noe modelirovanie i laboratornaya otsenka adaptatsionnykh reaktsiy organizma* [Experimental Modeling and Laboratory Evaluation of Adaptive Reactions]. Chelyabinsk, South Ural St. Univ. Publ., 2000. 167 p.
6. Hagan J.B., Erickson D., Singh R.J. Triamcinolone Acetonide Induced Secondary Adrenal Insufficiency Related to Impaired CYP3A4 Metabolism by Coadministration of Nefazodone. *Pain Med.*, 2010, no. 11 (7), pp. 1132–1135.
7. Krasner A.S. Glucocorticoid-Induced Adrenal Insufficiency. *JAMA*, 1999, no. 282 (7), pp. 671–676.
8. Cvijić G., Radojčić R., Djordjević J., Davidović V. The Effect of Glucocorticoids on the Activity of Monoamine Oxidase, Copper-Zinc Superoxide Dismutase and Catalase in the Rat Hypothalamus. *Funct Neurol.*, 1995, no. 10 (4-5), pp. 175–181.
9. Werringloer J. Assay of Formaldehyde Generated During Microsomal Oxidation Reactions. *Methods Enzymol.*, 1978, vol. 52, pp. 297–302. DOI: 10.1016/S0076-6879(78)52031-4

Received 9 December 2015

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Додохова, М.А. Глюкокортикоид-зависимое изменение поведенческой активности и свободнорадикального окисления в головном мозге при введении экзогенного глюкокортикоида / М.А. Додохова // Человек. Спорт. Медицина. – 2016. – Т. 1, № 1. – С. 88–91. DOI: 10.14529/hsm160115

FOR CITATION

Dodokhova M.A. Glucocorticoid-Related Change of Behavioral Activity and Free-Radical Oxidation in the Brain at Administration of Exogenous Glucocorticoid. *Human. Sport. Medicine*, 2016, vol. 1, no. 1, pp. 88–91. (in Russ.) DOI: 10.14529/hsm160115