

**ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ПРЕПАРАТА  
ТРИАМЦИНОЛОНА АЦЕТОНИДА НА ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ  
АКТИВНОСТЬ И УСТОЙЧИВОСТЬ К ГИПОКСИИ У КРЫС  
С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ МИКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ**

*В.Э. Цейликман, Д.А. Козочкин, А.И. Сеницкий,  
М.Е. Мишарина, М.В. Комелькова, Р.В. Деев  
Челябинск, ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздрава России*

В экспериментальных исследованиях показано, что одна и та же доза глюкокортикоидного препарата триамцинолона ацетонида (ТА) у крыс вызывает различного характера психотопные эффекты [Волчегорский, И.А. 2003]. Так в одних случаях введение ТА сопровождалось снижением ориентировочной реакции и поведения самоотчистки (груминга) при тестировании крыс в открытом поле [Волчегорский, И.А. 2003]. Подобные изменения психологического статуса рассматриваются как следствие дефицита гипоталамической продукции кортиколиберина в связи с введением глюкокортикоидного препарата, а наблюдаемые поведенческие расстройства считаются своеобразными гомологами атипичной депрессии [Gold, P.W. 2002]. В других случаях введение ТА сопровождалось уменьшением локомоций и

увеличением показателя анксиогенной дефекации, что рассматривается как проявление анксиогенных расстройств в результате гиперпродукции кортиколиберина, являющегося основным медиатором тревожности. Такой характер поведенческих расстройств интерпретируется как гомолог «меланхолической депрессии» [Carminе M 2004]. Ранее аналогичные изменения поведенческого статуса у крыс было обнаружено при редкочередующихся 1 часовых иммобилизациях, которые рассматриваются, как модель анксиогенного стресса со сниженной устойчивостью к гипоксии [Волчегорский, И.А. 2003].

Важно отметить, что как глюкокортикоидные препараты, так и эндогенные глюкокортикоиды метаболизируются в организме через определённые изоформы цитохрома P450 [Арчаков, А.И. 2008]. Поэтому можно предположить наличие связи между психотропными эффектами глюкокортикоидных препаратов и уровнем их микросомального окисления. Интегральным тестом, позволяющим оценить состояние микросомального окисления у животных, является продолжительность гексеналового сна. Поэтому целью исследования являлось сопоставление поведенческих эффектов и устойчивости к гипоксии, в ответ на введение ТА у крыс с различной продолжительностью гексеналового сна.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на 42 крысах популяции Вистар, весом 230-300 г. Гексенал вводили внутрибрюшинно в виде 5% водного раствора из расчета 60 мг на 1кг массы. Длительность сна оценивали по времени нахождения животных в боковом положении. Окончанием сна считали момент восстановления рефлекса переворачивания. Через 72 ч после введения гексенала животным подкожно вводили пролонгированный глюкокортикоидный препарат триамцинолона ацетонид (ТА; "Berlin-Chemie", Германия) в дозе 2 мг/кг животные контрольной группы получали эквивалентное количество 0,9% NaCl. Изучение двигательной активности и эмоционального статуса животных проводили методом "открытого поля". Дополнительно эмоциональная реакция страха изучалась в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Острое гипоксическое воздействие моделировалось, путём помещения животных под воду с последующей регистрацией латентности развития гипоксической комы. О статистической значимости различий судили с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни (U) и точного одностороннего критерия Фишера (ТКФ).

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что поведенческие расстройства проявлялись у всех животных получавших ТА, без относительно продолжительности гексеналового сна. Так, было установлено снижение количества локомоций в «открытом поле» (с  $10,54 \pm 2,41$ ;  $n=24$  до  $14,83 \pm 1,89$ ,  $n=18$ ; ТКФ =0,02) при одновременном увеличении анксиогенной дефекации (с  $2,75 \pm 0,46$ ;  $n=24$  до  $4,76 \pm 0,64$ ,  $n=18$ ;  $P=0,011U$ ) по сравнению с контрольными животными. Также наблюдалось снижение толерантности к острой гипоксической гипоксии. Следовательно, в данной группе при введении ТА, наблюдались поведенческие расстройства гомологичные меланхолической депрессии, сцепленные со сниженной устойчивостью к гипоксии. Таким образом введение ТА воспроизводит те изменения поведенческого статуса, которые характерны для стрессорных воздействий со сниженной ус-

тойчивости к гипоксии. Ранее нами было установлено, что стрессорные воздействия со сниженной устойчивости к гипоксии характеризуются повышенными уровнями кортикостерона и адреналина, а также нарушениями регуляции длинной петли отрицательной обратной связи в нейроэндокринной оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников [Волчегорский, И.А. 2003]. Эффекты ТА дифференциально воспроизводились у «быстрых» и «медленным метаболайзеров». Так у «медленным метаболайзеров» при введении ТА наблюдались признаки поведенческих расстройств гомологичные меланхолической депрессии, а именно снижение количества локомоций ( $19,72 \pm 4,18$ ;  $n=11$  до  $8,75 \pm 4,62$ ,  $n=8$ ;  $P=0,042$  U) и увеличение уровня дефекации ( $2,45 \pm 0,79$ ;  $n=11$  до  $5,13 \pm 0,64$   $n=8$ ;  $P=0,047$  U) без сопутствующего снижения устойчивости к гипоксии. Напротив, у «быстрых метаболайзеров» в ответ на введение ТА наблюдалось снижение толерантности к гипоксии без сопутствующего увеличения уровня анксиогенной дефекации. Тем не менее, у этих животных наблюдалось увеличение вертикальной активности ( $1,12 \pm 0,31$ ;  $n=8$  до  $6,25 \pm 1,79$  ; $n=5$ ;  $P=0,017$  U) в тесте «открытое поле», что можно интерпретировать как усиление ориентировочной реакции.

Особенно важно, что группа контрольных животных с низкой продолжительностью гексеналового сна характеризуется повышенным уровнем тревожности. Подгруппа с низкой продолжительностью гексеналового сна по сравнению с подгруппой с высокой продолжительностью исходно характеризуется большим временем пребывания в «тёмных рукавах» крестообразного лабиринта ( $486,00 \pm 20,52$ сек для крыс с высокой продолжительностью гексеналового сна и  $539,64 \pm 18,31$  сек для крыс с низкой продолжительностью;  $P=0,025$ U).

**Заключение.** Важно отметить отсутствие корреляционных зависимостей между показателями, характеризующими уровень тревожности в тестах «открытое поле» и «крестообразный лабиринт» у животных получавших ТА. Скорее всего, это связано с тем, что у животных с различной продолжительностью гексеналового сна введение ТА привело к развитию различных паттернов тревожности. У «быстрых метаболайзеров» получавших ТА состояние тревожности сопряжено с реакцией страха, вегетативным проявлением которого является повышенный уровень дефекаций. Тревожность у «медленных метаболайзеров» получавших ТА связана с состоянием сверхбдительности о чём свидетельствует увеличение ориентировочных реакций в тесте «открытое поле».