

# Кортикостерон посилює поведінкові порушення, активацію макрофагів та оксидативний стрес у головному мозку мишей з експериментальною купризоною моделлю розсіяного склерозу

І.Ф. Лабунець, Т.М. Пантелеймонова, Н.О. Утко

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», Київ; e-mail: irina\_labunets@ukr.net

У дорослих мишей-самців лінії 129/Sv (генотип H-2b) оцінювали поведінку, стан макрофагів, вміст малонового діальдегіду (МДА) і активність антиоксидантних ферментів у головному мозку, а також вивчали їх зміни після введення тваринам нейротоксину купризону або його комбінації з кортикостероном («Sigma-Aldrich», США). Показано, що у мишей, які вживали з їжею купризон упродовж 3 тиж, кількість квадратів, стійок, зазирань у «нірки» і болюсів у поведінковому тесті «відкрите поле» була суттєво меншою, ніж у інтактних тварин (в 1,3; 2; 1,4 і 1,7 раза відповідно). У головному мозку мишей із купризоною дією кількість, активність макрофагів (у тесті «поглинання часточок латексу») і вміст МДА істотно перевищували значення показників інтактних тварин, а активність глутатіонпероксидази було меншою. У мишей, яким вводили кортикостерон з 8-ї доби вживання купризону (у дозі 5 мг/кг, 14 ін'єкцій), кількість квадратів, зазирань у «нірки» та вмивань стала значно меншою, ніж у тварин тільки з нейротоксином, тоді як кількість макрофагів ( $81,2 \pm 1,8$  і  $76 \pm 1,4\%$  відповідно) та їх активність ( $4,8 \pm 0,1$  і  $4,4 \pm 0,1$  ум.од. відповідно) у головному мозку – суттєво вищою. Вміст МДА в головному мозку мишей, які отримували нейротоксин і кортикостерон, перевищував значення показника в групі мишей тільки з нейротоксином, водночас активність супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази була значно меншою, ніж в останній групі. Таким чином, під впливом купризону у мишей пригнічується рухова, орієнтовно-дослідницька та емоційна активність, в головному мозку підвищувалася кількість і активність макрофагів, вміст МДА та знижувалася активність глутатіонпероксидази. Тривале введення кортикостерону призводило до посилення порушень поведінки, активації макрофагів та пригнічення активності антиоксидантних ферментів у головному мозку мишей із купризоною дією.

Ключові слова: нейротоксин купризон; кортикостерон; макрофаги і антиоксидантні ферменти головного мозку; оксидативний стрес; розсіяний склероз.

## ВСТУП

Розсіяний склероз є хронічною, прогресуючою демієлінізуючою та нейродегенеративною патологією, яка уражує переважно молодих людей і характеризується руховими, емоційними, вегетативними, когнітивними порушеннями функціонального стану центральної нервової системи (ЦНС) [1]. Одними з основних патогенетичних ланок ушкоджень нервових клітин при розсіяному

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2026

склерозі вважають розвиток нейрозапалення і оксидативного стресу у головному мозку [2, 3]. Активовані клітини мікроглії/макрофаги і Т-лімфоцити головного мозку можуть бути джерелом прозапальних цитокінів та вільних радикалів.

Нині спостерігається підвищення частоти виявлення розсіяного склерозу серед населення України, що значною мірою пов'язано з тривалим впливом стресових чинників різної природи. Як відомо, підвищена продукція

кортизолу у людини і кортикостерону у гризунів є основним проявом змін функціонального стану нейроендокринної системи при стресі. Встановлено активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалазної системи у пацієнтів із нейродегенеративною патологією (хвороба Паркінсона та Альцгеймера) та негативний вплив на її розвиток та перебіг надлишкової продукції глюкокортикоїдів за умов хронічного стресу [4]. При цьому показана можливість активуючого впливу глюкокортикоїдів на клітини мікроглії/макрофаги головного мозку та пригнічення нейрогенезу у пацієнтів із нейродегенеративною патологією [4]. Водночас вплив глюкокортикоїдів, як основних гормонів стресу, на функціональний стан ЦНС при розсіяному склерозі та його механізми залишаються недостатньо вивченими, хоча великі дози цих гормонів використовують у схемах лікування пацієнтів із цією патологією [1, 5].

Мета нашої роботи – дослідити поведінку, стан макрофагів та антиоксидантного захисту головного мозку мишей з експериментальною моделлю розсіяного склерозу та оцінити особливості їх змін за умов тривалого введення кортикостерону.

## МЕТОДИКА

Тварини. Дослідження проводили на самцях мишей лінії 129/Sv (генотип Н-2b) віком 5-6 міс (n = 36). із розплідника Інституту генетичної та регенеративної медицини Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України». Тварини знаходилися у стандартних умовах віварію при фіксованому світловому режимі 12:12 та вільному доступі до їжі та води *ad libitum*.

Біологічний матеріал для дослідів отримували декапітацією мишей у ранкові години доби (9.00–10.00) під ефірним наркозом. Усі роботи з експериментальними тваринами виконували з дотриманням Закону України

«Про захист тварин від жорстокого поводження», «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, 1986) та з погодження з етичною комісією Інституту генетичної та регенеративної медицини Центру (протокол №3 від 23 липня 2025 р.).

Токсична купризонова модель демієлінізації та нейродегенерації. Миші вживали з їжею нейротоксин купризон [біс (циклогексанон)-оксалдигідрозон] («Sigma-Aldrich», США) у дозі 0,2% від добового корму, щоденно, впродовж 3 тиж, що дає змогу відтворити у них демієлінізацію та нейродегенерацію в головному та спинному мозку, прояви якої схожі зі змінами ЦНС у людини з розсіяним склерозом [6, 7]. Інтактні тварини знаходилися на звичайному раціоні віварія.

Моделювання стресподібної реакції введенням кортикостерону [8]. Кортикостерон («Sigma-Aldrich», США) вводили у дозі 5 мг/кг, підшкірно, вранці, всього 14 щоденних ін'єкцій. Розчинник гормону – 0,9%-й розчин хлориду натрію. Авторами показано, що за такої схеми введення кортикостерону у мишей з'являються ознаки змін поведінки, які схожі з порушеннями функціонального стану ЦНС при розвитку нейродегенеративної патології [8]. У нашому експерименті кортикостерон вводили мишам лінії 129/Sv, починаючи з 8-ї доби вживання купризону, оскільки, за нашими даними, у мишей цієї лінії вже через 7 діб прийому нейротоксину спостерігаються ознаки порушень функціонування нейронів головного мозку [9].

Експериментальні групи мишей (в кожній групі по 12 тварин): 1-ша інтактні тварини; 2-га миші, які отримували купризон та ін'єкції кортикостерону (дослідна група); 3-тя миші, які отримували купризон та ін'єкції розчинника кортикостерону (контрольна група). Дослідження проводили через 21 добу вживання купризону.

Функціональний стан ЦНС визначали за показниками поведінки в тесті «відкрите

поле» [7, 10]. Показано, що миші є адекватним модельним об'єктом для дослідження поведінки та її змін під впливом чинників різної природи, оскільки нейрохімічні та молекулярні процеси в їх головному мозку подібні тим, що відбуваються у людини [11]. Тест «відкрите поле» дає змогу оцінити у тварин не тільки локомоторну активність (кількість перетнутих квадратів), але й орієнтовно-дослідницьку (кількість вертикальних стійок, зазирань у «нірки» – нірковий рефлекс) і емоційну активність (кількість фекальних болюсів, вмивань, уринацій). Мишей кожної групи тестували впродовж 3 хв.

Функціональний стан макрофагів/фагоцитуючих клітин у головному мозку. Використана методика базується на кількісному визначенні часточок латексу («Sigma-Aldrich», США), які поглинаються макрофагами/фагоцитуючими клітинами, при їх сумісній інкубації з клітинною суспензією головного мозку, як нами описано раніше [7]. Після інкубації та фарбування клітинної суміші за Романовським-Гімза, під світловим мікроскопом (на 100 макрофагів) підраховували кількість (відсотки) макрофагів, здатних до фагоцитозу часточок латексу – фагоцитарний індекс, а також оцінювали активність макрофагів (умовні одиниці) за кількістю часточок латексу, які поглинуті одним макрофагом – фагоцитарне число ( $n = 6$  від кожної групи мишей).

Фактори оксидативного стресу і антиоксидантного захисту головного мозку визначали в гомогенатах переднього мозку та мозочка ( $n = 6$  від кожної групи тварин). Вміст малонового діальдегіду (МДА) оцінювали за інтенсивністю забарвлення триметинового комплексу, який утворюється між тіобарбітуратною кислотою і МДА [9, 12]. Стан антиоксидантного захисту в структурах головного мозку досліджували спектрофотометричним методом (спектрофотометр М-Квант, «Віо-Тек», США) за активністю антиоксидантних ферментів [9]. Активність супероксиддисмутази (СОД) виражали в умовних одиницях із розрахунку

на 1 мг білка за 1 хв, каталази – в мікромолях утилізованої  $H_2O_2$  на 1 мг білка за 1 хв; глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази – в наномолях окисненого НАДФК на 1 мг білка за 1 хв.

Маса лімфоїдних органів і вміст у них клітин. У мишей кожної групи ( $n = 12$ ) вимірювали масу тимуса і селезінки (у міліграмах). За відношенням значень показників маси тимуса і селезінки (у міліграмах) до показників маси тіла (у грамах) розраховували тимусний та селезінковий індекси (міліграми/грами,  $10^{-3}$ ). Кількість ядровмісних клітин в тимусі та селезінці підраховували в камері Горяєва загальноприйнятим методом.

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням критерію  $t$  Стьюдента. Різницю між показниками експериментальних груп вважали вірогідною при значенні  $P < 0,05$ . Для статистичної обробки отриманих результатів використовували програму Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Результати представляли у вигляді середньоарифметичного та похибки середнього ( $M \pm m$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вплив введення кортикостерону на поведінкові реакції у мишей із купризоною дієтою. Встановлено зменшення кількості квадратів, стійок, зазирань у нірки та болюсів у мишей із купризоною дієтою (контрольна група) порівняно з інтактними тваринами (табл. 1). У мишей, які отримували комбінацію нейротоксину і кортикостерону, кількість квадратів, зазирань у нірки і вмивань була меншою, ніж у тварин контрольної групи.

Отже, після тривалого введення кортикостерону мишам із купризоною дієтою пригнічення рухової, орієнтовно-дослідницької та емоційної активності стає більш вираженим порівняно з тваринами, які отримували тільки нейротоксин.

Вплив введення кортикостерону на функціональний стан макрофагів у головному мозку мишей із купризоною дієтою.

Таблиця 1. Показники поведінки мишей експериментальних груп (М ± m)

Показник	Інтактні тварини	Контрольні тварини, яким вводили купризон і 0,9%-й NaCl	Тварини, яким вводили купризон і кортикостерон
Кількість квадратів	81,0 ± 6,8	63,0 ± 5,2*	49,0 ± 3,4** <sup>xx</sup>
стійок	0,6 ± 0,1	0,3 ± 0,1*	0,3 ± 0,1*
зазирань у нірки	3,2 ± 0,2	2,3 ± 0,2*	1,5 ± 0,1* <sup>xx</sup>
болосів	1,7 ± 0,2	1,0 ± 0,1*	1,2 ± 0,1*
уринацій	У всіх «0»	У всіх «0»	У всіх «0»
вмивань	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1* <sup>xx</sup>

Примітка: тут і в табл. 2, 3; \*P < 0,05 порівняно з інтактними тваринами; \*\*P < 0,05 порівняно з контролем.

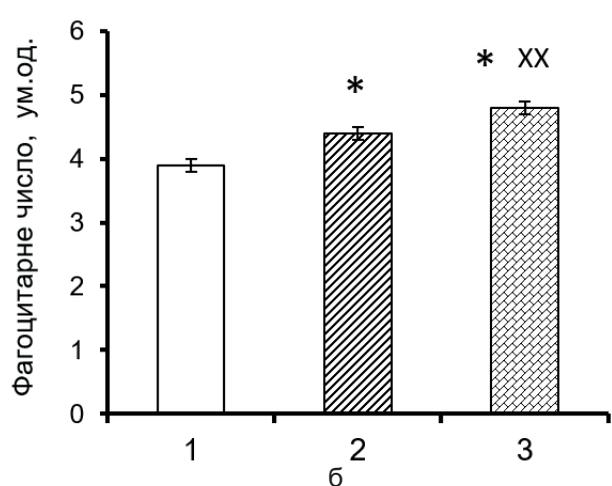
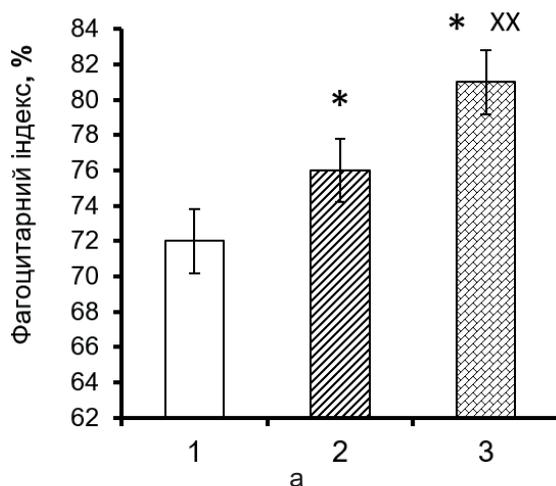
Показано, що під впливом купризону кількість (фагоцитарний індекс) і активність (фагоцитарне число) макрофагів у головному мозку мишей перевищувала значення показників інтактної групи тварин (P < 0,05; рисунок). Після введення кортикостерону мишам із купризоною дієтою значення показників стану макрофагів були більше, ніж у тварин інтактної та контрольної груп (P < 0,05).

Тобто введення кортикостерону на тлі прийому купризону призводить до більш значної активації макрофагів головного мозку порівняно з впливом одного нейротоксину.

Вплив введення кортикостерону на по-

казники оксидативного стресу і антиоксидантного захисту головного мозку мишей із купризоною дієтою. Встановлено, що під впливом купризону, суттєво підвищується вміст МДА в структурах головного мозку, а також в мозочку зменшується активність глутатіонпероксидази порівняно з інтактною групою (табл. 2). У мишей, які отримували купризон разом з кортикостероном, вміст МДА в головному мозку підвищується, тоді як активність супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази зменшується порівняно з тваринами контрольної групи.

Отже, тривале введення кортикостерону мишам із купризоною дієтою призводить



Показники функціонального стану макрофагів головного мозку мишей: 1 – інтактні; 2 – введення купризону; 3 – введення купризону і кортикостерону. \*P < 0,05 порівняно з інтактними тваринами; \*\*P < 0,05 порівняно з групою контролю (купризон)

до більш виражених порушень балансу факторів оксидативного стресу і антиоксидантного захисту головного мозку порівняно з впливом тільки нейротоксину.

Вплив введення кортикостерону на органи імунної системи мишей із купризоною дієтою. Показано, що одним із проявів стресоподібної дії, індукованої екзогенними глюкокортикоїдами, є зміна функціонального стану імунної системи, а саме кількості клітин у лімфоїдних органах, насамперед тимусі [13]. Тому в нашому експерименті ми оцінювали вміст клітин у тимусі та селезінці. Встановлено, що у тварин, які вживали купризон, суттєво зменшувалася маса тимуса та селезінки, а також кількість ядровмісних клітин порівняно з інтактними тваринами (табл. 3). Після введення кортикостерону мишам із купризоною дієтою кількість ядровмісних клітин у тимусі та селезінці

ще більше знижується і стає меншою, ніж у мишей контрольної групи.

Отже, виражене зниження кількості ядровмісних клітин у тимусі та селезінці після введення кортикостерону найпевніше може бути одним із проявів розвитку стресоподібної реакції у тварин із купризоною дієтою.

Зміни поведінки, стану макрофагів і антиоксидантного захисту головного мозку мишей із купризоною дієтою. Встановлено, що прийом нейротоксину купризону призводить до апоптозу олігодендроцитів і демієлінізації аксонів нейронів ЦНС [14]. За нашими даними, у мишей лінії 129/Sv після 3-тижневого прийому купризону спостерігається не тільки демієлінізація, але й нейродегенеративні зміни в корі, мозочку, гіпокампі головного мозку і поперековому відділі спинного мозку [7, 9]. Як результат,

**Таблиця 2. Показники оксидативного стресу і антиоксидантного захисту головного мозку мишей експериментальних груп (M ± m)**

Показник	Інтактні тварини	Контрольні тварини, яким вводили купризон і 0,9%-й NaCl	Тварини, яким вводили купризон і кортикостерон
<b>Передній мозок</b>			
Малоновий діальдегід, нмоль/мг	2,1 ± 0,1	2,4 ± 0,1*	2,9 ± 0,2 <sup>*,xx</sup>
Супероксиддисмутаза, од/мг·хв	6,9 ± 0,4	7,7 ± 0,5	7,7 ± 0,5
Каталаза, мкмоль/мг·хв	1,8 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,5 ± 0,1*
Глутатіопероксидаза, нмоль/мг·хв	4,2 ± 0,2	4,5 ± 0,3	3,4 ± 0,1 <sup>*,xx</sup>
Глутатіон редуктаза, нмоль/мг·хв	16,1 ± 1,2	15,3 ± 1,1	17,7 ± 1,8
<b>Мозочок</b>			
Малоновий діальдегід, нмоль/мг	2,5 ± 0,1	2,8 ± 0,1*	2,8 ± 0,1*
Супероксиддисмутаза, од/мг·хв	7,5 ± 0,3	7,8 ± 0,4	6,8 ± 0,3 <sup>xx</sup>
Каталаза, мкмоль/мг·хв	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,2
Глутатіопероксидаза, нмоль/мг·хв	5,2 ± 0,2	4,7 ± 0,2 *	4,2 ± 0,1 <sup>*,xx</sup>
Глутатіонредуктаза, нмоль/мг·хв	25,2 ± 0,5	24,9 ± 0,5	25,6 ± 0,6

у таких мишей порушуються поведінкові реакції.

Спричинені купризоном морфофункціональні ушкодження ЦНС можуть бути опосередковані чинниками оксидативного стресу та продуктами активації клітин мікроглії/макрофагів і Т-лімфоцитів (вільні радикали, активні форми кисню, хемокіни, прозапальні цитокіни [2, 6]. Ці дані підтверджуються результатами наших досліджень щодо узгодженості порушень поведінки з підвищенням кількості, активності макрофагів, вмісту МДА і зменшенням активності деяких антиоксидантних ферментів у головному мозку мишей лінії 129/Sv із купризоною дієтою. Крім того, нами раніше встановлено підвищення кількості Т-лімфоцитів/Т-хелперів у головному мозку таких мишей [7]. Таким чином, у мишей із купризоною дієтою патогенетичні ланки змін функціонального стану ЦНС, значною мірою пов'язані з активацією макрофагів і розвитком оксидативного стресу в головному мозку.

Зміни поведінки, стану макрофагів і антиоксидантного захисту головного мозку мишей із купризоною дієтою після введення кортикостерону. В організмі при стресі суттєво підвищується вміст не тільки глюкокортикоїдів, але й катехоламінів, пролактину. Тому для визначення ефекту саме глюкокортикоїдів на зміни функціонального стану систем організму автори використовують в експерименті хронічне введення великих/фармакологічних доз цих гормонів, зокрема

кортикостерону [8, 15, 16]. Вони вважають, що такий підхід є обґрунтованим і перспективним для доклінічного дослідження розвитку стресіндукованих патологій нервової системи. У нашому дослідженні встановлено, що у мишей лінії 129/Sv, яким тривало вводили кортикостерон на тлі прийому купризону, спостерігаються більш виражені порушення рухової, орієнтовно-дослідницької та емоційної активності, ніж в групі тварин тільки з нейротоксином. Такий вплив кортикостерону на зміни поведінки у мишей можна пояснити особливостями структурних змін нервових клітин. Так, показано дію хронічного стресу на деградацію мієліну у мишей із купризоною дієтою [17]. Крім того, показано негативний ефект великих доз глюкокортикоїдів на продукцію BDNF (brain-derived neurotrophic factor/нейротрофічний фактор мозку) у головному мозку та функціонування синапсів [8]. Дослідники вважають, що в механізмі такого ефекту глюкокортикоїдів на морфофункціональні зміни ЦНС і розвиток нейродегенеративної патології має значення, зокрема, потенціювання ними проявів нейрозапалення і оксидативного стресу в головному мозку [4, 8]. Так, після тривалого введення великих доз кортикостерону показана узгодженість між мірою порушення поведінки, нейродегенеративними змінами та активацією клітин мікроглії/макрофагів, посиленням продукції прозапальних цитокінів і пригніченням експресії антиоксидантних ферментів у головному мозку. Нами також встановлено, що

Таблиця 3. Показники стану органів імунної системи у мишей експериментальних груп (M ± m)

Показник	Інтактні тварини	Контрольні тварини, яким вводили купризон і 0,9%-й NaCl	Тварини, яким вводили купризон і кортикостерон
Маса тимуса, мг	25,0 ± 2,5	18,3 ± 1,8*	19,1 ± 1,6*
Тимусний індекс, мг/г·10 <sup>-3</sup>	1,1 ± 0,2	0,6 ± 0,1*	0,6 ± 0,1*
Маса селезінки, мг	109,1 ± 15,2	93,2 ± 10,1	112,7 ± 12,1
Селезінковий індекс, мг/г·10 <sup>-3</sup>	4,7 ± 0,4	3,0 ± 0,3 *	3,7 ± 0,3*
Кількість клітин у тимусі, ×10 <sup>6</sup>	35,2 ± 2,9	27,7 ± 2,3*	14,8 ± 1,1*, <sup>xx</sup>
Кількість клітин у селезінці, ×10 <sup>6</sup>	228,1 ± 17,5	182,6 ± 14,5*	147,2 ± 8,4*, <sup>xx</sup>

під впливом екзогенного кортикостерону у мишей із купризоною дієтою підвищення кількості та активності макрофагів у головному мозку більш виражено, ніж у тварин, які отримували тільки нейротоксин. Крім того, у таких мишей також спостерігається суттєвіше пригнічення антиоксидантного захисту в структурах головного мозку, які відповідають за різні прояви поведінки тварин.

Таким чином, використаний нами підхід до моделювання стресподібної реакції введенням високих доз кортикостерону у мишей із патологією нервової системи дав змогу виявити патогенетичні ланки ушкоджуючого впливу цього гормону на функціонування ЦНС, які пов'язані з активацією макрофагів і пригніченням антиоксидантного захисту головного мозку. Тому можна припустити погіршення перебігу змодельованої патології за умов підвищення концентрації глюкокортикоїдів в організмі. Серед засобів, які можуть вплинути на концентрацію цих гормонів слід відмітити гормон мелатонін, який регулює функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозної системи, експресію рецепторів до глюкокортикоїдів в структурах ЦНС, виявляє не тільки антиоксидантний, але й антизапальний ефект у головному мозку, синхронізує порушені біоритми різних систем організму [18]. Нами вже отримані позитивні результати використання мелатоніну у мишей із купризоною моделлю демієлінізації та нейродегенерації, які показали зменшення в головному мозку таких тварин кількості і активності макрофагів, Т-лімфоцитів, вмісту МДА та підвищення активності антиоксидантних ферментів [7]. Результати свідчать про перспективність використання мелатоніну при розсіяному склерозі як антистресорного засобу, тим більше що дослідники вважають стрес одним із важливих чинників розвитку розсіяного склерозу у людини [19].

## ВИСНОВКИ

1. У дорослих мишей-самців лінії 129/Sv під впливом нейротоксину купризону пригнічується рухова, орієнтовно-дослідницька та емоційна активність; в головному мозку підвищується кількість і активність макрофагів, вміст МДА, зменшується активність глутатіонпероксидази.

2. Тривале введення мишам високих доз кортикостерону на тлі прийому купризону призводить до більш виражених змін поведінки, активності макрофагів, вмісту МДА і стану антиоксидантного захисту головного мозку порівняно з впливом тільки нейротоксину.

3. Негативний ефект екзогенного кортикостерону на функціонування ЦНС у мишей із змодельованою патологією нервової системи значною мірою може бути опосередкований впливом гормону на такі патогенетичні ланки розвитку патології, як макрофаги і антиоксидантні ферменти.

*Дослідження виконані за підтримки НАМН України, тема № 0125U000553 «Визначити в експерименті вплив змодельованих стресових чинників на клітинні та ендокринні механізми прискореного розвитку нейродегенеративної патології» (2025–2027 рр).*

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**I.F. Labunets, T.M. Panteleymonova, N.O. Utoko**

### **CORTICOSTERONE ENHANCES BEHAVIORAL DISORDERS, MACROPHAGE ACTIVATION, AND OXIDATIVE STRESS IN THE BRAIN OF MICE WITH AN EXPERIMENTAL CUPRIZONE MODEL OF MULTIPLE SCLEROSIS**

*National Scientific Center “M.D. Strazhesko Institute of*

*Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*”, Kyiv; e-mail: irina\_labunets@ukr.net

In adult male mice of the 129/Sv strain (genotype H-2b), behavior, macrophage activity, malondialdehyde (MDA) content, and antioxidant enzyme activity in the brain were evaluated, and changes in the above-mentioned parameters were also investigated after administration of the neurotoxin cuprizone or its combination with corticosterone. It was shown that in mice with a cuprizone diet during three weeks, the number of squares, rearings, hole-peeking, and boluses in the “open field” test was less than in intact animals (1.3, 2, 1.4, and 1.7 times, respectively). In the brains of mice with a cuprizone diet, the number and activity of macrophages (in the latex beads phagocytic test) and MDA content exceeded the values of the indicators of intact animals, and the activity of glutathione peroxidase was lower. In the mice that were administered corticosterone from eight day of the cuprizone diet (at a dose of 5 mg/kg, 14 injections), the number of squares, hole-peeking and washing became less than in animals with only the neurotoxin, while the number of macrophages (81.2 and 76%, respectively) and their activity (4.8 and 4.4 CU, respectively) in the brain were significantly higher. The brain MDA content in mice receiving a combination of neurotoxin and corticosterone exceeded the value of the indicator in the group receiving only neurotoxin, while the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase was lower than in the latter group. Thus, motor, exploratory, and emotional activity in mice is suppressed by cuprizone; the number and activity of macrophages increase, as does the MDA content in the brain, while the activity of glutathione peroxidase decreases. Long-term administration of corticosterone leads to more pronounced behavioral disorders, activation of macrophages, and inhibition of antioxidant enzyme activity in the brain of mice with a cuprizone diet.

Key words: neurotoxin cuprizone; corticosterone; brain macrophages and antioxidant enzymes; oxidative stress; multiple sclerosis.

## REFERENCES

- Shulga OD, Chabanova AS, Kotsiuba OG. Multiple sclerosis in Ukraine. *UMJ*. 2023; 1(153) – I/II 2023. doi:10.3247/umj.1680-3051.153.237930. [Ukrainian].
- Absinta M, Maric D, Gharagozloo M, Garton T, Smith MD, Jin J, Fitzgerald K, Song A, Liu P, Lin JP, Wu T, Johnson K, McGavern D, Schafer D, Calabresi P, Reich D. A lymphocyte-microglia-astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. *Nature*. 2021; 597(7878):709-14. doi: 10.1038/s41586-021-03892-7.
- Fileiko BM, Roiko NV, Proskurnia SA, Sovhyria SM, Vynnyk NI. Multiple sclerosis: some aspects of pathogenesis and morphology. *Bull Probl Biol Med*. 2019; 1 (148), issue 1:65-70. doi 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-65-70. [Ukrainian].
- Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative diseases, and psychological disorders. *Cells*. 2023; 12(23):2726. doi: 10.3390/cells12232726.
- Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17(4):233-47. doi: 10.1038/nri.2017.1.
- Zhan J, Mann T, Joost S, Behrangi N, Frank M, Kipp M. The cuprizone model: dos and do nots. *Cell*. 2020; 9:843. doi: 10.3390/cells9040843
- Labunets I, Rodnichenko A, Savosko S, Pivneva T. Reaction of different cell types of the brain on neurotoxin cuprizone and hormone melatonin treatment in young and aging mice. *Front Cell Neurosci*. 2023; 17:1131130. doi: 10.3389/fncel.2023.1131130.
- Wang H, Wang X, Wang H, Shao S, Zhu J. Chronic corticosterone administration-induced mood disorders in laboratory rodents: Features, Mechanisms, and research perspectives. *Int J Mol Sci*. 2024; 25:11245. doi: 10.3390/ijms252011245.
- Labunets IF, Utko NA, Toporova OK, Savosko SI, Pokholenko I, Panteleymonova TN, Butenko GM. Melatonin and fibroblast growth factor-2 potentiate the effects of human umbilical cord multipotent mesenchymal stromal cells in mice with cuprizone-induced demyelination. *Biopolym Cell*. 2021; 37(5):369-78. doi: 10.7124/bc.000A62. [Ukrainian].
- Huang L, Xiao D, Sun H, Su H. Behavioral tests for evaluating the characteristics of brain diseases in rodent models: Optimal choices for improved outcomes. *Mol Med Report*. 2022; 25(5):183. doi: 10.3892/mmr.2022.12699.
- Fisch GS. Animal models and human neuropsychiatric disorders. *Behav Genet*. 2007; 37(1):1-10. doi: 10.1007/s10519-006-9117-0.
- Uchiyama M, Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem*. 1978; 86(1):71-8. doi: 10.1016/0003-2697(78)90342-1.
- Semenova Ya-M. Induction of cell redistribution in immune system by dexamethasone introduction. *Immun Allerg Sci Pract*. 2019;2:28-36. [Ukrainian].
- Zirngibl M, Assinck P, Sizov A, Caprariello AV, Plemel JR. Oligodendrocyte death and myelin loss in the cuprizone model: an updated overview of the intrinsic and extrinsic causes of cuprizone demyelination. *Mol Neurodegener*. 2022;17(1):34. doi: 10.1186/s13024-022-00538-8.
- Hereman Herrmann M, Henneicke H, Street J, Modzelewski J, Kalak R, Buttgerit F, Dunstan CR, Zhou H, Seibel MJ. The challenge of continuous exogenous glucocorticoid administration in mice. *Steroids*. 2009; 74:245-9 DOI: 10.1016/j.steroids.2008.11.009.
- Dieterich A, Srivastava P, Sharif A, Stech K, Floeder J, Yohn SE, Samuels BA. Chronic corticosterone administration induces negative valence and impairs positive valence behaviors in mice. *Transl Psychiatr*. 2019; 9:337 https://doi.org/10.1038/s41398-019-0674.
- Meknatkhah S, Sharif Dashti P, Mousavi MS, Zeynali A, Ahmadian S, Karima S, Saboury A, Riazi G. Psychological

- stress effects on myelin degradation in the cuprizone-induced model of demyelination. *Neuropathology*. 2019; 39(1):14-21. doi: 10.1111/neup.12522.
18. Chen D, Zhang T, Lee TH. Cellular mechanisms of melatonin insight from neurodegenerative diseases. *Biomolecules*. 2020; 10: 1158. doi: 10.3390/biom10081158.
19. Shi M, Liu Y, Gong Q, Xu X. Multiple sclerosis: An overview of epidemiology, risk factors, and serological biomarkers. *Acta Neurolog Scand*. 2024 Oct 23. <https://doi.org/10.1155/2024/7372789>.

*Матеріал надійшов  
до редакції 22.07.2025*