

УДК 615.356:616,45-001.1/3-575,853

DOI 10.17021/2019.14.3.88.94

© О.Н. Кулешова, Д.Д. Теплый, Ю.В. Азизова,
Н.В. Рябыкина, Е.Ю. Панкрашова, Ю.В. Мягкова, 2019

КОРРЕКЦИЯ α -ТОКОФЕРОЛОМ АЦЕТАТОМ ИНДУЦИРОВАННОГО СТРЕССОМ АПОПТОЗА НЕЙРОНОВ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB-c

Кулешова Ольга Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Совместной лаборатории по изучению роли апоптоза в формировании нейроэндокринной системы, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел.: +7-927-663-09-63, e-mail: pozdniakova_olga@list.ru.

Теплый Дмитрий Давыдович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Совместной лаборатории по изучению роли апоптоза в формировании нейроэндокринной системы, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел. +7-917-091-26-05, e-mail: dima.teplyi@yandex.ru.

Азизова Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел.: +79171763272, e-mail: abatnina@mail.ru.

Рябыкина Наталья Валерьевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел.: +7-917-187-80-51, e-mail: knv0911@mail.ru.

Панкрашова Елена Юрьевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-186-55-10, e-mail: epankrashova@mail.ru.

Мягкова Юлия Вячеславовна, врач-психиатр, ГАУ АО «Областной реабилитационный центр для детей и подростков с ограниченными возможностями», Россия, 414052, г. Астрахань, ул. Ботвина, д. 28, тел.: 8-917-177-63-46, e-mail: umyagkova@icloud.com.

Изучен уровень апоптоза и перекисного окисления липидов коры мозжечка, нейросекреторных ядер гипоталамуса и коры больших полушарий молодых и старых самцов мышей линии BALB-c, которые подвергались гипогидратационному стрессу (4 дня) на фоне приема α -токоферола ацетата (10 дней, 0,5 мг на 100 г массы тела). Подтверждена связь динамики уровня апоптоза с уровнем перекисного окисления липидов под влиянием гипогидратационного стресса во всех изученных отделах мозга. Коррекция α -токоферолом последствий гипогидратационного стресса у старых животных привела к значительному снижению уровней перекисного окисления липидов и апоптотических клеток во всех рассмотренных отделах центральной нервной системы. У молодых животных совместное действие α -токоферола и стресса привело к значительным изменениям только в коре больших полушарий – росту числа апоптотических клеток и снижению уровня перекисного окисления липидов. Совместное влияние α -токоферола и гипогидратационного стресса на центральную нервную систему привело к однонаправленным изменениям уровней перекисного окисления липидов и апоптоза со стороны ткани гипоталамуса и коры мозжечка и к разнонаправленным – в коре больших полушарий.

Ключевые слова: апоптоз, гипогидратация, витамин E, малоновый диальдегид, старые самцы мышей, онтогенез, α -токоферол.

α -TOCOPHEROL ACETATE CORRECTION OF STRESS-INDUCED APOPTOSIS OF NEURONS IN DIFFERENT PARTS OF THE BRAIN OF BALB-c MICE

Kuleshova Ol'ga N., Cand. Sci. (Biol.), Senior research officer of Joint Laboratory for Research of Role of Apoptosis in Formation of Neuroendocrine System, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-927-663-09-63, e-mail: pozdniakova_olga@list.ru.

Tepliy Dmitriy D., Cand. Sci. (Biol.), Senior research officer of Joint Laboratory for Research of Role of Apoptosis in Formation of Neuroendocrine System, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-917-091-26-05, e-mail: dima.teplyi@yandex.ru.

Azizova Yuliya V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-917-176-32-72, e-mail: abatnina@mail.ru.

Ryabykina Natal'ya V., Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Department, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-917-187-80-51, e-mail: knv0911@mail.ru.

Pankrashova Elena Yu., Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-186-55-10, e-mail: epankrashova@mail.ru.

Myagkova Yuliya V., psychiatrist, Regional rehabilitation center for children and adolescents with disabilities, 28 Botvina St., Astrakhan, 414052, Russia, tel.: 8-917-177-63-46, e-mail: umyagkova@icloud.com.

We studied the level of apoptosis and lipid peroxidation of the cerebellar cortex, parvocellular neurosecretory cells of the hypothalamus and cerebral cortex young and old male BALB-c mice that were subjected to water deprivation stress (4 days) while taking α -tocopherol acetate (10 days, 0,5 mg per 100 g of body weight). The relationship between the dynamics of the level of apoptosis and the level of lipid peroxidation under the influence of water deprivation stress in all studied brain parts has been confirmed. Correction of the effects of the water deprivation stress by α -tocopherol in old animals revealed significant tissue-specific features in the dynamics of the level of lipid peroxidation and apoptosis in all central nervous system parts. In young animals the combined effect of α -tocopherol and water deprivation stress lead to significant changes just in cerebral cortex – to cellular growth of apoptosis and decreasing of lipid peroxidation. The combined effect of α -tocopherol and water deprivation stress to central nervous system has led to unidirectional changes in the levels of lipid peroxidation and apoptosis from the tissue of the hypothalamus and cerebellum cortex and multidirectional – in the cerebral cortex.

Key words: *apoptosis, water deprivation stress, vitamin E, malondialdehyde, old male mice, ontogenesis, α -tocopherol.*

Введение. Стресс как важный механизм сохранения гомеостаза живых систем запускает сложный каскад биохимических реакций, инициируя повышение уровня свободных радикалов и родственных окислителей. Особенностью липидов нейрональных структур центральной нервной системы (ЦНС) является относительно большое содержание полиеновых жирных кислот, что определяется спецификой функционирования мозга как высокодифференцированной регуляторной системы. Действие стрессогенных факторов, усиливая липидную перекисную окисление, нарушает селективную проницаемость нейрональных мембран и, соответственно, ход клеточных процессов, в особенности программированной клеточной гибели [20]. Возникающий высокий уровень активных форм кислорода (АФК) приводит к развитию митохондриально-инициированного апоптоза посредством открытия митохондриальных пор через снижение митохондриального мембранного потенциала [4]. Другим механизмом такой активации может быть запуск синтеза генов цитокинов. Фактор некроза опухоли, в частности, запускает апоптоз посредством повышения уровня каспазы-8 [15].

Эндогенные антиоксиданты, особенно α -токоферол, ингибируя свободнорадикальное окисление цепи свободных радикалов, способны к проявлению антиапоптотических и нейропротекторных эффектов [5, 6]. Особенности влияния α -токоферола на апоптоз определяются экспрессией генов, ингибирующих либо стимулирующих апоптотические процессы посредством регуляции уровня АФК за счет повышения митохондриальной активности и истощения производства свободных радикалов [19]. Экспериментальные данные демонстрируют не только антиоксидантные, но и прооксидантные эффекты α -токоферола, например, в зависимости от возраста организма [1] проапоптотические свойства в культуре облученных клеток проявляет комбинация α -токоферола и аскорбиновой кислоты [3].

Цель: определение возрастных особенностей динамики апоптоза и перекисного окисления липидов на филогенетически разных уровнях центральной нервной системы под влиянием стресса и возможной коррекции α -токоферолом его последствий.

Материалы и методы исследования. Работа проведена на 160 самцах мышей линии BALB-c в возрасте 2 месяцев (молодые) и 15 месяцев (старые) (по классификации И.П. Западнюк, 1983). Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде. Содержание животных в виварии и проведение экспериментов соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», разработанным и утвержденным МЗ СССР (1977 г.), а также принципам «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Декапитацию мышей производили после предварительной наркотизации этаминалом натрия (внутрибрюшинно

в дозе 4 мг на 100 г массы тела). В качестве стресс-индуцирующего воздействия была выбрана водная депривация – в течение 3 дней мыши этой группы получали только сухой дегидрированный корм. Коррекцию последствий влияния стресса осуществляли α -токоферола ацетатом (10 % масляные раствор α -токоферола ацетата, производитель «Марбиофарм», Россия). Одна группа животных за 6 дней до и во время водной депривации получала per os α -токоферола ацетат в концентрациях 0,5 мг на 100 г массы тела, вторая группа – аналогичные дозы α -токоферола при свободном доступе к пище и воде в течение 10 дней.

Уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях определяли в 10 % гомогенатах, приготовленных на KCl-буфере, по методике И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили (1977) [11, 13], основанной на взаимодействии одного из конечных продуктов перекисидации – малонового диальдегида (МДА) – с тиобарбитуровой кислотой с образованием окрашенного триметинового комплекса, имеющего максимум поглощения при длине волны 530–532 нм. Для исследования выделяли кору больших полушарий и мозжечка, ткань промежуточного мозга. Определение клеток с конденсированным хроматином, подвергшихся апоптозу, проводили при помощи окраски срезов мозга этидиумом бромидом [10, 17] и люминесцентной микроскопии с использованием микроскопа Микмед-6 («ЛЮМО», Россия) (увеличение $\times 40$). Фотоснимки делали с применением цифровой камеры Dіce с разрешением 652 \times 494 пикселя. Для исследования были выбраны пирамидальные клетки коры головного мозга, крупноклеточные нейроны нейросекреторных ядер гипоталамуса (паравентрикулярного, супраопического), клетки Пуркинье коры мозжечка. Число апоптотических клеток подсчитывали на 4–5 парафиновых срезах ткани мозга каждой мыши с последующим определением среднего количества клеток на группу, таким образом определяли апоптотический индекс ткани.

Достоверность различий между группами определяли по t-критерию Стьюдента с учетом равенства дисперсий.

Результаты исследования и их обсуждение. Гипогидратационный стресс вызвал рост уровня апоптоза у молодых животных на всех рассмотренных уровнях ЦНС (табл. 1).

Таблица 1

Количество апоптотических клеток различных отделов мозга мышей при водной депривации и ее коррекции α -токоферола ацетатом (M \pm m)

Отделы ЦНС		Воздействие			
		Контроль	Стресс	α -токоферол + стресс	α -токоферол
Кора больших полушарий	Молодые	4,8 \pm 0,56	6,3 \pm 0,40*	8,0 \pm 0,87**	6,96 \pm 0,389**
	Старые	10,7 \pm 1,01###	10,4 \pm 0,89###	6,1 \pm 0,39** ^{oo}	10,1 \pm 0,70##
Нейросекреторные клетки гипоталамуса	Молодые	2,9 \pm 0,30	8,58 \pm 1,070***	5,16 \pm 1,560	5,03 \pm 0,73 ^o
	Старые	9,1 \pm 1,44##	8,53 \pm 1,22	4,61 \pm 0,580 ^{o*}	6,71 \pm 0,43#
Кора мозжечка	Молодые	4,7 \pm 0,51	6 \pm 0,15*	4,14 \pm 0,160 ^{ooo}	4,09 \pm 0,24 ^{ooo}
	Старые	3,27 \pm 0,400##	6,22 \pm 0,340***	3,4 \pm 0,20 ^{ooo} ##	3,81 \pm 0,27 ^{oo}

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – достоверность различий по отношению к контролю; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – достоверность различий по отношению к молодым животным; ^o – $p < 0,05$, ^{oo} – $p < 0,01$, ^{ooo} – $p < 0,001$ – достоверность различий по отношению к стрессу

Повышение уровня апоптоза у старых животных произошло только в коре мозжечка ($p < 0,001$). Аналогичные изменения под влиянием стресс-индуцирующего фактора были отмечены и в уровне ПОЛ соответствующих отделов ЦНС животных обоих возрастов. Как известно, сильный окислительный стресс (ОС) способен оказывать влияние на механизмы экспрессии генов, индуцировать процессы апоптоза при участии реактивных форм кислорода, инициировать апоптоз напрямую с помощью фотохимических реакций, ведущих к образованию синглетного кислорода. Известно также, что накопление продуктов ПОЛ и активных кислородных метаболитов является одним из пусковых сигналов развития апоптоза. Под влиянием индуцированных стрессом окислительных процессов происходит значительный рост запрограммированной клеточной гибели нейронов [14]. Есть данные, подтверждающие, что ОС участвует в запуске p-53-зависимого пути апоптоза [21], непосредственно влияет на активность протеаз, инициирующих апоптоз, в частности, каспазы-8 [15]. Отмечается и обратная связь апоптоза и свободнорадикального окисления: в процессе старения уровень антиапоптотического белка Bcl-2 растет в связи с интенсификацией свободнорадикального окисления, препятствуя токсическому эффекту гидроксильных радикалов, защищая стареющие клетки от ОС [16].

У стрессированных животных α -токоферол привел к снижению уровня апоптоза нейронов мозжечка вне зависимости от возраста и нейросекреторных клеток ядер гипоталамуса, но только молодых самцов, что, вероятно, можно объяснить стресс-протекторным влиянием некоторого избытка α -токоферола у молодых животных. Одновременно апоптоз нейронов коры больших полушарий (как старых, так и молодых мышей) остался на уровне стрессированных животных.

Коррекция ОС α -токоферолом привела к значительному снижению процессов ПОЛ во всех исследуемых участках мозга вне зависимости от возраста, за исключением ткани гипоталамуса группы старых животных, где отмечена лишь выраженная тенденция к снижению уровня ПОЛ (табл. 2).

Таблица 2

Динамика уровня МДА (нмоль / 500 мг ткани) различных отделов мозга мышей при водной депривации и ее коррекции α -токоферола ацетатом ($M \pm m$)

Отделы ЦНС		Воздействие			
		Контроль	Стресс	α -токоферол + стресс	α -токоферол
Большие полушария	Молодые	6,06 \pm 0,559	12,88 \pm 0,490***	3,40 \pm 0,402** ^{ooo}	5,34 \pm 0,850 ^{ooo}
	Старые	6,98 \pm 0,282	7,85 \pm 0,426 [#]	3,59 \pm 0,453** ^{ooo}	1,87 \pm 0,121*** ^{#ooo}
Промежуточный мозг	Молодые	3,75 \pm 0,535	5,82 \pm 0,753*	4,46 \pm 0,478 ^{ooo}	5,82 \pm 0,753* ^{oo}
	Старые	6,58 \pm 0,303 ^{###}	4,87 \pm 0,748	3,74 \pm 1,178*	4,87 \pm 0,748
Мозжечок	Молодые	5,26 \pm 0,522	17,00 \pm 2,394	3,98 \pm 0,618 ^{ooo}	4,78 \pm 0,647 ^{oo}
	Старые	5,16 \pm 0,366	15,34 \pm 2,325***	3,64 \pm 0,333* ^{ooo}	1,50 \pm 0,164*** ^{### ooo}

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – достоверность различий по отношению к контролю; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – достоверность различий по отношению к молодым животным; ^o – $p < 0,05$, ^{oo} – $p < 0,01$, ^{ooo} – $p < 0,001$ – достоверность различий по отношению к стрессу

Существуют данные, подтверждающие дозозависимый эффект α -токоферола на процессы ПОЛ [8]. Авторами установлено, что более длительные и интенсивные курсы приема препарата приводят к большему снижению процессов ПОЛ в различных тканях. Известно, что уровни ПОЛ и активность антиоксидантной системы в пределах разных отделов мозга зависят от места локализации, функциональной активности и возраста организма [7]. Вероятно, у старых животных на фоне истощения антиоксидантов и запасов эндогенного α -токоферола в промежуточном мозге было недостаточно полученного экзогенного α -токоферола для существенного снижения уровня ПОЛ во время действия гипогидратации на промежуточный мозг.

В действии α -токоферола ацетата на уровень ПОЛ изученных областей мозга проявились особенности, зависящие от возраста и уровня ЦНС: уровень ПОЛ стал значительно ниже во всех рассмотренных областях мозга старых животных и больших полушариях молодых, в то же время остался без видимых изменений в мозжечке и промежуточном мозге у молодых животных. Статистически значимое снижение уровня МДА у старых интактных мышей под влиянием α -токоферола является, очевидно, следствием общего снижения активности окислительно-восстановительных реакций, свойственных процессу старения, α -токоферол, действуя адресно, защищает полиненасыщенные жирные кислоты мембран от окисления, встраиваясь в липидный слой мембран, молекула α -токоферола прерывает реакции ПОЛ. Данные И.О. Захаровой (2015) подтверждают нейропротекторные эффекты α -токоферола в условиях ОС за счет активации протеинкиназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK1/2) [6], а также данные, свидетельствующие о антиапоптотических эффектах экзогенного α -токоферола [12], вероятно, связанные с оказываемым протекторным влиянием на митохондриальные мембраны и защитой их от АФК.

Прием экзогенного α -токоферола молодыми животными привел к увеличению уровня апоптоза нейронов коры больших полушарий ($p < 0,01$) на фоне снижения уровня ПОЛ в этих структурах ($p < 0,01$). Существуют исследования, подтверждающие более тесную связь уровня апоптоза в этом отделе мозга не с процессами липидной перекисидации, а с уровнем свободнорадикальной деструкции белков и активностью оксида азота [2]. Вероятно, экзогенный α -токоферола ацетат мог в условиях его избытка при достаточном уровне эндогенного α -токоферола проявить свои проапоптотические свойства, чем и вызвал рост уровня апоптоза с учетом более высокого антиоксидантного статуса у молодых самцов.

Согласно литературным данным, α -токоферол непосредственно может воздействовать на митохондриальный и каспазный пути развития апоптоза [18], что, возможно, стало причиной снижения уровня апоптоза нейронов ядер гипоталамуса ($p < 0,01$) и коры больших полушарий ($p < 0,001$) старых животных. α -токоферол обладает способностью интегрироваться в мембраны

митохондрий, стабилизировать их структуру и предотвращать запуск апоптотического каскада [9]. Наконец, введение α -токоферола старым животным привело к дополнительной активации антиоксидантной защиты, что отразилось на существенном снижении уровня ПОЛ в изучаемых отделах. Уровень апоптоза нейронов мозжечка оставался неизменным под влиянием экзогенного α -токоферола вне зависимости от возраста животных, при этом сохранились возрастные особенности уровня запрограммированной клеточной гибели нейронов этого участка ЦНС.

Выводы.

1. Подтверждена связь динамики апоптоза и уровня перекисного окисления липидов при влиянии гипогидратационного стресса во всех изученных отделах мозга вне зависимости от возраста животных.

2. При коррекции гипогидратационного стресса α -токоферолом определена зависимость динамики уровней перекисного окисления липидов и апоптоза от уровня центральной нервной системы – согласованность изменений изучаемых параметров в тканях гипоталамуса и мозжечка и разнонаправленность в структурах больших полушарий: снижение уровня перекисного окисления липидов при отсутствии изменений уровня апоптоза.

3. Отмечены возрастные особенности динамики уровня перекисного окисления липидов и апоптоза, зависящие, вероятно, от онтогенетических и других показателей про- и антиоксидантного статуса изучаемых тканей.

4. Подтверждена возможность применения α -токоферола ацетата как антиоксиданта с доказанными антиапоптотическими свойствами исключительно с учетом возрастных особенностей, а также антиоксидантного статуса организма.

Список литературы

1. Азизова, Ю. В. Влияние водной депривации и α -токоферола ацетата на экспрессию белков-маркеров апоптоза / Ю. В. Азизова, Д. Л. Теплый, Е. Д. Бажанова, О. Н. Позднякова // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 2. – С. 220–224.
2. Айрапетянц, М. Г. Исследование механизмов, опосредующих гибель нейронов, при хроническом стрессе у крыс / М. Г. Айрапетянц, А. А. Яковлев, И. П. Левшина, О. Н. Воронцова, М. Ю. Степанчев, М. В. Онуфриев, Н. А. Лазарева, Н. В. Гуляева // Нейрохимия. – 2006. – Т. 23, № 2. – С. 136–142.
3. Васильева, И. Н. Радиопротективные и апоптатические свойства комбинации альфа-токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты / И. Н. Васильева, В. Г. Беспалов, Д. А. Бараненко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161, № 2. – С. 208–211.
4. Гулиева, С. В. К. Роль окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и апоптоза в остром периоде ишемического инсульта / С. В. К. Гулиева, А. Т. К. Исмаилова // Вестник науки и образования. – 2007. – Т. 34, № 10. – С. 73–76.
5. Захарова, И. О. Альфа-токоферол предотвращает длительную активацию ERK1/2 в нейронах коры мозга в условиях окислительного стресса / И. О. Захарова, Т. В. Соколова, А. О. Ахметшина, Н. Ф. Аврова // Нейрохимия. – 2015. – Т. 32, № 4. – С. 339.
6. Захарова, И. О. Альфа-токоферол предотвращает резкое падение содержания антиапоптотического белка BCL-2 в нейронах коры мозга, вызванное окислительным стрессом / И. О. Захарова, Т. В. Соколова, Н. Ф. Аврова // Нейрохимия. – 2016. – Т. 33, № 3. – С. 238–243.
7. Мажитова, М. В. Возрастные и половые особенности антиоксидантной защиты и свободнорадикальных процессов в мозгу белых крыс / М. В. Мажитова, Н. Н. Тривно, Д. Л. Теплый // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 3. – С. 396–400.
8. Макарова, В. Г. Дозозависимое влияние альфа-токоферола ацетата на показатели перекисного окисления липидов в эксперименте / В. Г. Макарова, Е. Н. Якушева, В. В. Шумский // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2007. – № 1. – С. 15–21.
9. Петрова, Г. В. Эффекты α -токоферола и его аналогов на запрограммированную гибель тимоцитов крыс, индуцированную ингибиторами клеточных протеинкиназ / Г. В. Петрова, Н. В. Делеменчук, Г. В. Донченко // Український біохімічний журнал. – 2012. – Т. 84, № 6. – С. 86–95.
10. Рожкова, И. С. Оксидативный стресс и апоптоз в тимусе при хронической интоксикации и введении антиоксидантов / И. С. Рожкова, Б. В. Фельдман // Sciences of Europe. – 2016. – № 1–2 (1). – С. 82–86.
11. Рябченко, Н. И. Влияние экспозиции животных в кислородной атмосфере с умеренным давлением на перекисное окисление липидов и уровень антиоксидантной защиты организма / Н. И. Рябченко, Л. А. Дзиковская, О. С. Измestьева, Л. П. Жаворонков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165, № 5. – С. 583–586.
12. Рябыкина, Н. В. Исследование влияния стресса и антиоксидантов на уровень апоптоза элементов крови на этапах онтогенеза у лабораторных животных / Н. В. Рябыкина // Молодой ученый. – 2018. – № 49. – С. 63–67.

13. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии* / под ред. В. Н. Орехович. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
14. Ходос, М. Я. Окислительный стресс и его роль в патогенезе / М. Я. Ходос, Я. Е. Казаков, М. Б. Видревич, Х. З. Брайна // *Вестник уральской медицинской академической науки*. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 381–398.
15. Цветикова, Л. Н. Роль фактора некроза опухоли альфа в развитии оксидативного стресса и воспаления / Л. Н. Цветикова, Д. А. Атякин, Н. В. Лобеева // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. – 2015. – № 61. – С. 20–24.
16. Adams, J. M. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival / J. M. Adams, S. Cory // *Science*. – 1998. – Vol. 281. – P. 1322–1326.
17. Kumari, S. R. Alvarez-Gonzalez R. Expression of c-jun and c-fos in apoptotic cells after DNA damage / S. R. Kumari // *Cancer Invest*. – 2000. – Vol. 18, № 8. – P. 715–721.
18. Nakazawa, T. Effect of vitamin E on 24(S)-hydroxycholesterol-induced necroptosis-like cell death and apoptosis / T. Nakazawa, Y. Miyanoki, Y. Urano, M. Uehara, Y. Saito, N. Noguchi // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 169. – P. 69–76.
19. Rati Selvaraju, T. Cytoprotective Effect of Tocotrienol-Rich Fraction and α -Tocopherol Vitamin E Isoforms Against Glutamate-Induced Cell Death in Neuronal Cells / T. Rati Selvaraju, H. Khaza'ai, S. Vidyadaran, M. Sokhini Abd Mutalib, V. Ramachandran, Y. Hamdan // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2014. – Vol. 84, № 3–4. – P. 140–151.
20. Teply, D. L. Neurophysiological effects of vitamin E / D. L. Teply. – Astrakhan : Publishing House «Astrakhan University», 2010. – 249 p.
21. Trinei, M. A p53-p66Shc signalling pathway controls intracellular redox status, levels of oxidation-damaged DNA and oxidative stress-induced apoptosis / M. Trinei, M. Giorgio, A. Cicalese, S. Barozzi, A. Ventura, E. Migliaccio, E. Milia, I. M. Padura, V. A. Raker, M. Maccarana, V. Petronilli, S. Minucci, P. Bernardi, L. Lanfrancone, P. G. Pelicci // *Oncogene*. – 2002. – Vol. 21, no. 24. – P. 3872–3878.

References

1. Azizova Yu. V., Teply D. L., Bazhanova E. D., Pozdnyakova O. N. Vliyaniye vodnoy deprivatsii i α -tokoferola atsetata na ekspressiyu belkov-markerov apoptoza [Influence the water deprivation and α -tocopherol acetates on the expression of apoptosis regulator proteins]. *Uspekhi gerontologii* [Advances in Gerontology], 2011, vol. 24, no. 2, pp. 220–224.
2. Ayrapetyants M. G., Yakovlev A. A., Levshina I. P., Vorontsova O. N., Stepanichev M. Yu., Onufriev M. V., Lazareva N. A., Gulyaeva N. V. Issledovaniye mekhanizmov, oposreduyushchikh gibel' neyronov, pri khronicheskom stressa u kryis [Mechanisms involved in neuronal cell death induced by chronic stress in rats]. *Neyrokhimiya* [Neurochemistry], 2006, vol. 23, no.2, pp. 136–142.
3. Vasil'yeva I. N., Bepalov V. G., Baranenko D. A. Radioprotektivnyye i apopticheskiye svoystva kombinatsii al'fa-tokoferola atsetata i askorbinovoy kisloty [Radioprotective and apoptotic properties of the combination of alpha-tocopherol acetate and ascorbic acid]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2016, vol. 161, no. 2, pp. 208–211.
4. Guliyeva S. V. K., Ismailova A. T. K. Rol' oksiditel'nogo stressa, mitokhondrial'noy disfunktsii i apoptoa v ostrom periode ishemicheskogo insulta [The role of oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apopto in the acute period of ischemic stroke]. *Vestnik nauki i obrazovaniya* [Herald of Science and Education], 2007, vol. 34, no. 10, pp. 73–76.
5. Zakharova I. O., Sokolova T. V., Akhmetshina A. O., Avrova N. F. Al'fa-tokoferol predotvrashchayet dlitel'nuyu aktivatsiyu ERK1/2 v neyronakh kory mozga v usloviyakh oksiditel'nogo stressa [Alpha-tocopherol prevents long-term activation of ERK1/2 in neurons of the brain cortex under conditions of oxidative stress]. *Neyrokhimiya* [Neurochemical Journal], 2015, vol. 32, no. 4, pp. 339.
6. Zakharova I. O., Sokolova T. V., Avrova N. F. Al'fa-tokoferol predotvrashchayet rezkoye padeniye sodержaniya antiapoptoticheskogo belka BCL-2 v neyronakh kory mozga, vyzvannoye oksiditel'nym stressom [Alpha-tocopherol prevents a dramatic oxidative stress-induced decline of the Bcl-2 concentration in cortical neurons]. *Neyrokhimiya* [Neurochemical Journal], 2016, vol. 33, no. 3, pp. 238–243.
7. Mazhitova M. V., Trizno N. N., Teply D. L. Vozrastnyye i polovyye osobennosti antioksidantnoy zashchity i svobodnoradikal'nykh protsessov v mozgu belykh kryis [Age and sex features of antioxidant protection and free-radical processes in white rats' brain]. *Uspekhi gerontologii* [Advances in Gerontology], 2010, vol. 23, no. 3, pp. 396–400.
8. Makarova V. G., Yakusheva E. N., Shumskiy V. V. Dozozavisimoye vliyaniye al'fa-tokoferola atsetata na pokazateli perekisnogo oksleniya lipidov v eksperimente [Depending on a dose action of α -tocopherol acetate on lipid peroxydation in experiment]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald], 2007, no. 1, pp. 18–24.
9. Petrova G. V., Delemenchuk N. V., Donchenko G. V. Effekty α -tokoferola i ego analogov na zaprogrammirovannuyu gibel' timotsitov kryis, indutsirovannuyu ingibitorami kletochnykh proteinkinaz [Effects of α -tocopherol and its analogues on rat thymocytes programmed death induced by protein kinase inhibitors]. *Ukrains'kiy biokhimichniy zhurnal* [The Ukrainian Biochemical Journal], 2012, vol. 84, no. 6, pp. 86–95.

10. Rozhkova I. S., Fel'dman B. V. Oksidativnyy stress i apoptoz v timuse pri khronicheskoy intoksikatsii i vvedenii antioksidantov [Oxidative stress and apoptosis in timus of rats at chronic intoxication and introduction of antioxidants]. *Sciences of Europe*, 2016, no. 1–2 (1), pp. 82–86.
11. Ryabchenko N. I., Dzikovskaya L. A., Izmesh'eva O. S., Zhavoronkov L. P. Vliyaniye ekspozitsii zhivotnykh v kislorodnoy atmosfere s umerennym davleniyem na perekisnoye okisleniye lipidov i uroven' antioksidantnoy zashchity organizma [Effects of Exposure of Animals to Oxygen Atmosphere at Low Pressure on Lipid Peroxidation and Antioxidant Defense]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2018, vol. 165, no. 5, pp. 583–586.
12. Ryabykina N. V. Issledovaniye vliyaniye stressa i antioksidantov na uroven' apoptoza elementov krovi na etapakh ontogeneza u laboratornykh zhivotnykh [Study of the effect of stress and antioxidants on the level of apoptosis of blood elements at the stages of ontogenesis in laboratory animals]. *Molodoy uchenyy* [Young Scientist], 2018, no. 49, pp. 63–67.
13. Stal'naya I. D., Garishvili T. G. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty [Method for the determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid]. *Sovremennyye metody v biokhimmii* [Modern methods in biochemistry]. Ed. V. N. Orekhovich. Moscow, Meditsina [Medicine], 1977, pp. 66–68.
14. Khodos M. Ya., Kazakov Ya. E., Vidrevich M. B., Braynina Kh. Z. Okislitel'nyy stress i ego rol' v patogeneze [Oxidative stress and its role in pathogenesis]. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki* [Journal of Ural Medical Academic Science], 2017, vol. 14, no. 4, pp. 381–398.
15. Tsvetkova L. N., Atyakshin D. A., Lobeyeva N. V. Rol' faktora nekroza opukholi al'fa v razvitii oksidativnogo stressa i vospaleniya [Role of tumor necrosis factor- α in the development of oxidative stress and inflammation]. *Nauchno-meditsinskiy vestnik tsentral'nogo chernozem'ya* [Scientific and Medical Bulletin of the Central Black Earth Region], 2015, no. 61, pp. 20–24.
16. Adams J. M., Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science*, 1998, vol. 281, pp. 1322–1326.
17. Kumari S. R., Alvarez-Gonzalez R. Expression of c-jun and c-fos in apoptotic cells after DNA. *Cancer Investigation*, 2000, vol. 18, no. 8, pp. 715–721.
18. Nakazawa T., Miyanoki Y., Urano Y., Uehara M., Saito Y., Noguchi N. Effect of vitamin E on 24(S)-hydroxycholesterol-induced necroptosis-like cell death and apoptosis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2017, vol. 169, pp. 69–76.
19. Rati Selvaraju T., Khaza'ai H., Vidyadaran S., Sokhini Abd Mutalib M., Ramachandran V., Hamdan Y. Cytoprotective Effect of Tocotrienol-Rich Fraction and α -Tocopherol Vitamin E Isoforms Against Glutamate-Induced Cell Death in Neuronal Cells. *Int. J. Vitam Nutr Res.*, 2014, vol. 84, no. 3–4, pp. 140–151.
20. Teply D. L. Neurophysiological effects of vitamin E. Astrakhan, Publishing House "Astrakhan University", 2010, 249 p.
21. Trinei M., Giorgio M., Cicalese A., Barozzi S., Ventura A., Migliaccio E., Milia E., Padura I. M., Raker V. A., Maccarana M., Petronilli V., Minucci S., Bernardi P., Lanfrancone L., Pelicci P. G. A p53-p66Shc signalling pathway controls intracellular redox status, levels of oxidation-damaged DNA and oxidative stress-induced apoptosis. *Oncogene*, 2002, vol. 21, no. 24, pp. 3872–3878.

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 616.45-001.1/3:616.89-008.447

DOI 10.17021/2019.14.3.94.103

© А.Л. Ясенявская, В.Х. Мурталиева,

Л.А. Андреева, М.А. Самотруева, Н.Ф. Мясоедов, 2019

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДОВ АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro И АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ¹

Ясенявская Анна Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-188-04-10, e-mail: yasen_9@mail.ru.

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант РФФИ № 19-04-00461.