

УДК 618.2:616-008.9:612.398.12:57.024

DOI: 10.37482/2687-1491-Z040

КОРРЕКЦИЯ α -ТОКОФЕРОЛОМ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСА КРОВИ И ПОВЕДЕНИЯ ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ КРЫС

О.Н. Кулешова* ORCID: [0000-0002-1348-4636](https://orcid.org/0000-0002-1348-4636)

Д.Л. Теплый* ORCID: [0000-0002-5764-6940](https://orcid.org/0000-0002-5764-6940)

Д.Д. Теплый* ORCID: [0000-0002-3484-9710](https://orcid.org/0000-0002-3484-9710)

*Астраханский государственный университет
(г. Астрахань)

Работа была проведена на самках беспородных белых крыс ($n = 16$) и их потомстве (половозрелые самцы, $n = 75$). Беременных самок делили на 4 группы: «Контроль» (интактные животные), «Стресс» (ежедневно с 16-го по 19-й дни беременности самки подвергались 3-часовой иммобилизации в пластиковых пеналах), «Стресс + α -токоферол» (на фоне иммобилизации самки со 2-го дня беременности получали α -токоферол в дозе 1 мг на 100 г массы тела), « α -токоферол» (самки получали α -токоферол в соответствующих дозах и по той же схеме, что и предыдущая группа). Группы «Контроль» и «Стресс» вместо α -токоферола получали растительное масло. У 3-месячного потомства самок изучали поведение, в плазме крови определяли уровни продуктов свободнорадикальной модификации белков и липидов, общую антиокислительную активность, активность супероксиддисмутазы и церулоплазмينا. Пренатальный стресс увеличил исследовательскую и двигательную активность потомства, модифицировал уровень свободнорадикального гомеостаза в плазме самцов крыс: были отмечены рост уровня продуктов окислительной модификации белков, концентрации ТБК-реактивов, конечных продуктов перекисного окисления липидов (основания Шиффа), общей антиокислительной активности, активности церулоплазмينا, снижение активности супероксиддисмутазы. Принимаемый самками во время беременности α -токоферол приблизил все модифицированные иммобилизацией показатели к показателям контрольных животных. Уровни первичных продуктов окислительной модификации белков и перекисного окисления липидов в сравнении с группой «Стресс» уменьшились в 2 раза. Активность супероксиддисмутазы и церулоплазмينا соответствовала контрольным значениям, но общая антиокислительная активность осталась на уровне группы «Стресс». Таким образом, есть основания предполагать, что α -токоферол оказывает корректирующее влияние на интенсивность свободнорадикальных процессов у пренатально стрессированных самцов белых крыс.

Ключевые слова: свободнорадикальный гомеостаз, пренатальный стресс, коррекция последствий пренатального стресса, α -токоферол, поведение, самцы белых крыс.

Ответственный за переписку: Кулешова Ольга Николаевна, адрес: 414040, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 2; e-mail: pozdniaikova_olga@list.ru

Для цитирования: Кулешова О.Н., Теплый Д.Л., Теплый Д.Д. Коррекция α -токоферолом свободнорадикального дисбаланса крови и поведения пренатально стрессированных крыс // Журн. мед.-биол. исследований. 2021. Т. 9, № 1. С. 25–34. DOI: 10.37482/2687-1491-Z040

Проблема пренатального стресса (ПС) и его последствий становится все более актуальной в связи с увеличением количества и интенсивности стрессогенных факторов. У потомков стрессированных во время беременности матерей на разных этапах постнатального онтогенеза отмечаются изменения в концентрации гормонов и метаболизме нейромедиаторов [1], сдвиги свободнорадикального гомеостаза в сторону прооксидантного звена [2, 3], что напрямую связано с нейродегенеративными процессами у плода [4]. Эти изменения сохраняются на протяжении всего онтогенеза, что делает особенно актуальным поиск веществ, которые могли бы защищать мать и ее потомство от патологических последствий развертывания стресс-реакции – активации свободнорадикальных и нейродегенеративных процессов.

Одним из антиоксидантов, зарекомендовавших себя в экспериментальной и клинической практике, является α -токоферол ацетат. α -токоферол эффективно предупреждает усиление процесса свободнорадикального окисления, проявляя свои стресспротекторные эффекты [5]. Результаты недавних исследований [6–8] демонстрируют также, что в условиях окислительного стресса α -токоферол является мощным биологическим регулятором метаболизма клетки, обладает выраженными нейропротекторными свойствами и влияет на экспрессию генов ряда биологически активных компонентов, в частности антиапоптотических белков. Данные научных исследований [9, 10] указывают на целесообразность использования α -токоферол в качестве вещества, предупреждающего активацию окислительного стресса и модификацию поведения у потомков стрессированных во время беременности матерей. Целью настоящей работы стало изучение влияния материнского α -токоферол на некоторые параметры свободнорадикального гомеостаза плазмы крови и поведение пренатально стрессированных половозрелых самцов крыс.

Материалы и методы. В эксперименте использовали 75 беспородных белых крыс мужского пола в возрасте 6–8 месяцев со средней

массой 220–260 г, полученных от 16 самок, подвергавшихся во время беременности различным влияниям. Животные содержались в стандартных условиях вивария: в клетках по 5–6 особей с освещением 12/12, при свободном доступе к пище и воде. У самок определяли стадии эстрального цикла [11]. После обнаружения стадии эструса или проэструса к самке подсаживали самца; первым днем беременности считали день обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке крысы. Самки были разделены на 4 группы: «Контроль», «Стресс», «Стресс + α -токоферол», « α -токоферол». В качестве модели эмоционального стресса была выбрана 3-часовая иммобилизация в пластиковых пеналах, ограничивающих подвижность животных, в 16–19-е дни беременности – критический период формирования нейроэндокринной системы плода (группа «Стресс») [12]. Крысы группы « α -токоферол» со 2-го дня беременности перорально получали масляный раствор α -токоферол (10 %-й масляный раствор α -токоферол ацетата производства ОАО «Марбиофарм», Россия) в расчете 1 мг на 100 г массы тела. Группа «Стресс + α -токоферол» на фоне иммобилизационного стресса получала α -токоферол по аналогичной схеме. Группы «Стресс» и «Контроль» получали по той же схеме соответствующие дозы рафинированного подсолнечного масла.

Для изучения поведения животных в условиях новизны была выбрана модель Суок-теста [13], основанная на тестировании животного на приподнятой 3-метровой горизонтальной аллее. Поведение анализировали у половозрелых (90 дней) потомков мужского пола. Регистрировали следующие параметры поведения: горизонтальную и вертикальную активность (количество пересеченных квадратов и подъемов на задние лапы без опоры), количество ориентаций, заглядываний вниз, длительность латентного периода выхода из центральной области теста, длительность и количество остановок, количество остановок возле границы между темной и светлой зонами теста, частоту актов короткого груминга, уровень

стресс-индуцированной мотосенсорной дезинтеграции (СИМД, определяли по количеству соскальзываний лап с платформы).

На следующий день после тестирования животных декапитировали с предварительной наркотизацией этаминалом натрия (внутрибрюшинно в дозе 4 мг на 100 г массы тела), забор крови осуществляли в гепаринизированные пробирки, образцы центрифугировали и отбирали для анализа плазму. Изменение свободнорадикального гомеостаза оценивали по ряду показателей, в плазме крови определяли: активность супероксиддисмутазы – по степени блокирования автоокисления адреналина [14]; активность церулоплазмينا [15]; общую антиокислительную активность – по методике Г.И. Клебанова и соавторов с применением суспензии желточных липопротеидов [16]; количество ТБК-окрашенных комплексов [17]; количество промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – кетодиенов и сопряженных триенов, диеновых конъюгатов – и конечных продуктов (оснований Шиффа) – по методу И.А. Волчегорского и соавторов [18]; количество продуктов окислительной модификации белковых молекул (ОМБ) – по методу Е.Е. Дубининой и соавторов [19], на стадии инициации (270 нм) и стадии пролонгации (370 нм) [20]. Для перерасчета активности супероксиддисмутазы и модифицированных белков на 1 г белка определяли содержание общего белка в сыворотке методом Лоури. Пробы спектрофотометрировали на цифровом спектрофотометре PD-303UV (Arel, Япония).

Статистическую обработку полученных результатов производили в программе Statistica. Данные анализа поведения животных обрабатывали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия между группами считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Результаты лабораторного исследования плазмы анализировали с применением непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни, достоверность различий оценивали по таблице критических значений Е.В. Гублера и А.А. Генкина (1973) для уровней статистической значимости $p < 0,05$,

$p < 0,01$, $p < 0,001$. Данные в таблицах представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$).

Содержание животных в виварии и проведение экспериментов соответствовали принципам «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Результаты. Стресс, перенесенный самцами крыс в позднем пренатальном периоде развития, привел к снижению длительности латентного периода первого перемещения (*табл. 1*, см. с. 28), росту вертикальной активности животных, снижению количества остановок у границы темной и светлой зон, росту числа переходов и активности в светлой зоне теста.

А-токоферол, введенный в пищевой рацион стрессированных беременных самок крыс, предотвратил модификацию поведения их половозрелых потомков (*табл. 1*, см. с. 28). Большинство измененных под влиянием ПС показателей благодаря действию токоферола стало соответствовать контрольным значениям. Количество актов груминга, коротких актов груминга и актов дефекации статистически значимо уменьшилось, что может косвенно свидетельствовать о снижении уровня тревожности и эмоциональности животных.

В плазме крови у самцов крыс, перенесших ПС, отмечен ряд существенных изменений свободнорадикального гомеостаза (*табл. 2*, см. с. 28): рост уровня конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов (ТБК-активные продукты и основания Шиффа) и белков (алифатических кетон-денитрофенилгидразонов), общей антиокислительной активности и уровня церулоплазмينا, снижение активности супероксиддисмутазы. Таким образом, почти все изученные параметры свободнорадикального окисления у пренатально стрессированных самцов крыс были повышены, кроме активности ферментативного антиоксиданта – супероксиддисмутазы, которая уменьшилась.

Влияние α -токоферола на последствия ПС вернуло уровни большинства модифици-

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ α -ТОКОФЕРОЛА НА ПОВЕДЕНИЕ ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ САМЦОВ КРЫС (Суок-тест) ($M \pm m$)
EFFECT OF α -TOCOPHEROL ON THE BEHAVIOUR OF PRENATALLY STRESSED SEXUALLY MATURE MALE RATS (Ropewalking Test) ($M \pm m$)

Параметр поведения	Экспериментальная группа			
	Контроль ($n = 22$)	Стресс ($n = 20$)	Стресс + α -токоферол ($n = 13$)	α -токоферол ($n = 20$)
Латентный период, с	7,1 \pm 1,18	3,6 \pm 0,48***	8,1 \pm 1,06	26,3 \pm 5,39**
Количество пересеченных квадратов	26,9 \pm 5,73	28,5 \pm 3,70	27,2 \pm 1,70	19,6 \pm 1,13**
Количество стоек	1,0 \pm 0,11	1,6 \pm 0,29*	0,6 \pm 0,18	1,0 \pm 0,20
Количество заглядываний	9,2 \pm 1,14	9,6 \pm 0,92	7,0 \pm 0,41	9,5 \pm 0,90
Количество ориентаций	8,3 \pm 0,96	6,5 \pm 0,36	5,0 \pm 0,77*	9,0 \pm 0,63
Длительность остановок, с	46,7 \pm 5,08	47,7 \pm 5,92	49,2 \pm 4,19	56,3 \pm 5,67
Количество актов груминга	0,3 \pm 0,10	0,3 \pm 0,24	0,0 \pm 0,00***	0,1 \pm 0,05
Количество коротких актов груминга	0,1 \pm 0,06	0,4 \pm 0,04***	0,0 \pm 0,00*	0,3 \pm 0,04*
Количество остановок у границы	1,4 \pm 0,12	1,0 \pm 0,16*	1,0 \pm 0,26	1,4 \pm 0,28
Количество переходов	0,4 \pm 0,10	0,9 \pm 0,02*	0,6 \pm 0,14	0,8 \pm 0,15**
Время пребывания в светлой зоне, с	20,0 \pm 1,51	48,4 \pm 4,06***	19,4 \pm 0,32	39,5 \pm 4,49***
Количество пересеченных квадратов в светлой зоне	3,2 \pm 0,97	8,1 \pm 1,68*	4,8 \pm 0,34	3,5 \pm 0,64
Количество актов дефекации	2,3 \pm 0,57	2,6 \pm 0,32	1,0 \pm 0,26*	4,0 \pm 0,49*
Количество соскальзываний лап (СИМД)	2,1 \pm 0,17	2,0 \pm 0,18	2,4 \pm 0,75	1,1 \pm 0,24*

Примечание. Установлены статистически значимые отличия по отношению к контрольной группе (t -критерий Стьюдента): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ α -ТОКОФЕРОЛА НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЙ БАЛАНС ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ САМЦОВ КРЫС ($M \pm m$)
EFFECT OF α -TOCOPHEROL ON FREE RADICAL PLASMA BALANCE IN PRENATALLY STRESSED SEXUALLY MATURE MALE RATS ($M \pm m$)

Параметр	Экспериментальная группа			
	Контроль ($n = 18$)	Стресс ($n = 16$)	Стресс + α -токоферол ($n = 18$)	α -токоферол ($n = 12$)
ААДФГ (270), у. е./мг	1,32 \pm 0,122	1,07 \pm 0,083	0,76 \pm 0,077*	0,53 \pm 0,127*
АКДФГ (370), у. е./мг	0,20 \pm 0,020	0,29 \pm 0,035*	0,29 \pm 0,052	0,38 \pm 0,004*
Диеновые конъюгаты, е.и.о.	0,39 \pm 0,019	0,34 \pm 0,014	0,30 \pm 0,013**	0,30 \pm 0,026*
Кетодиены и сопряженные триены, е.и.о.	0,27 \pm 0,034	0,28 \pm 0,039	0,23 \pm 0,026	0,25 \pm 0,004
ТБК-реагенты, мкмоль/л	2,47 \pm 0,059	3,62 \pm 0,137*	2,39 \pm 0,167	2,48 \pm 0,054
Основания Шиффа, е.и.о.	0,05 \pm 0,008	0,08 \pm 0,011*	0,05 \pm 0,010	0,06 \pm 0,009
Антиокислительная активность, %	0,52 \pm 0,034	0,80 \pm 0,018**	0,76 \pm 0,033*	0,81 \pm 0,027*
Активность церулоплазмина, е.о.п.	0,56 \pm 0,011	0,63 \pm 0,004*	0,53 \pm 0,022	0,54 \pm 0,081
Активность супероксиддисмутазы, у. е./ (мин·мг белка)	9,54 \pm 0,820	6,60 \pm 0,197**	7,57 \pm 0,216	8,87 \pm 0,553

Примечания: 1. ААДФГ – алифатические альдегид-динитрофенилгидразоны, АКДФГ – алифатические кетон-динитрофенилгидразоны, е.и.о. – единицы индексов окисления, е.о.п. – единицы оптической плотности. 2. Установлены статистически значимые различия по отношению к контрольной группе (U -критерий Манна-Уитни): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

рованных стрессом показателей к значениям контрольных животных. Исключение составил уровень общей антиокислительной активности плазмы ($p < 0,05$), к тому же совместное влияние факторов вызвало уменьшение уровня алифатических альдегид-денитрофенилгидразонов ($p < 0,05$) и диеновых конъюгатов ($p < 0,01$).

Обсуждение. Традиционно в научной литературе эффекты ПС связывают с негативными последствиями. Полученные нами данные (табл. 1) демонстрируют, что под влиянием ПС крысы показывали отсутствие страха в незнакомой обстановке и рост уровня исследовательской активности (снижение длительности латентного периода, рост числа вертикальных стоек, снижение количества остановок у границы между темной и светлой зонами теста и повышение активности в светлой зоне теста). Одновременно у пренатально стрессированных самцов отмечено увеличение частоты коротких актов груминга, когда груминговые реакции отличаются незаконченностью, обрывистостью, что, по мнению автора теста [13], является маркером роста уровня тревожности у грызунов. Встречаются данные, подтверждающие подобное влияние ПС на поведение взрослых животных, демонстрирующие уменьшение уровня тревожности, депрессивного поведения и улучшение пространственной памяти во взрослом возрасте у мышей [21], снижение уровня тревожности и рост двигательной активности у крыс [22]. Однако назвать такие изменения положительными не представляется возможным, поскольку в процессе ПС происходят, по-видимому, значительные нарушения в нормальной работе систем, ответственных за формирование чувства страха, осторожности, являющихся важными компонентами адаптивного поведения животных. Учитывая, что эффекты гиперактивности, вызванной ПС, часто обсуждаются в современных публикациях [23, 24], стоит подчеркнуть актуальность дальнейшего изучения воздействия материнского стресса на поведение потомков и поиска возможных механизмов снижения оказываемых эффектов.

Протекторное влияние α -токоферола представляется закономерным в связи с его функциональными особенностями как антиоксиданта с доказанной антиапоптотической активностью в условиях окислительного стресса [6–8]. Вероятно, α -токоферол способствует предупреждению развития свободнорадикальных и дегенеративных процессов в ЦНС плода во время стресса, предотвращая изменения функциональных особенностей структур, ответственных за поведение животных. Это предположение косвенно находит свое подтверждение в исследованиях, проведенных на линии мышей с синдромом Дауна, когда пренатальное введение α -токоферола привело к коррекции когнитивных нарушений животных, а также снижению концентрации одного из маркеров окислительного стресса – 8-изо-простагландина F(2 α) в ткани головного мозга [9].

На фоне нормализации активности ферментативного звена антиокислительной системы (АОС) общая антиокислительная активность (АОА) в плазме крови самцов, пренатально подвергавшихся совместному влиянию α -токоферола и стресса, осталась на высоком уровне. Такая же особенность характерна и для эффектов самого α -токоферола: общая АОА сохраняется на высоком уровне. Возможно, экзогенный α -токоферол, получаемый животными в период пренатального развития, оказывает влияние на неферментативное звено АОС и, вероятно, выступает как регулятор метаболизма самого α -токоферола.

α -токоферол, получаемый самками во время беременности, оказал неоднозначное влияние на поведение их потомков (выросли длительность латентного периода и количество дефекаций, снизилась горизонтальная активность, одновременно возросли число переходов, длительность пребывания в светлой зоне теста) и на уровень свободнорадикального гомеостаза плазмы крови (уменьшились концентрации промежуточных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов и ранних продуктов ОМБ, выросла концентрация вторичных продуктов ОМБ и АОА). Во время физиологической бе-

ременности на фоне естественного роста окислительного стресса отмечено снижение уровня α -токоферола в плазме крови женщин, прием экзогенного α -токоферола нормализовал его уровень [25], что свидетельствует о расходе этого антиоксиданта и повышении потребности в нем у беременных женщин. Вместе с тем есть публикации, ставящие под сомнение разумность приема α -токоферола при физиологическом течении беременности в связи с его антимиотическими свойствами, которые, в частности, приводят к анатомическим изменениям синаптической пластичности гиппокампа потомства [26]. Такие изменения сохраняются до совершеннолетия и являются следствием нарушений в гиппокамп-зависимых процессах обучения потомства матерей, получавших с пищей дополнительный α -токоферол. Еще один возможный механизм, оказывающий влияние на базовый уровень свободнорадикального гомеостаза потомков матерей, получавших α -токоферол при неосложненном течении беременности, – нарушение плодово-материнского кровообращения, что у плодов проявляется гипотрофией и эритроцитозом [27].

В проведенном нами исследовании под влиянием α -токоферола большинство модифицированных стрессом показателей поведения животных вернулось к уровню контрольной группы. Частота груминга, короткого груминга и количество актов дефекации статистически значимо уменьшились, что может косвенно свидетельствовать о некотором снижении уровня тревожности и эмоциональности животных. Получаемый беременными самками на фоне стресса α -токоферол привел также и к возврату ряда модифицированных стрессом параметров свободнорадикального гомеостаза к контрольным показателям, что, вероятно, связано с антиоксидантной активностью α -токоферола в условиях окислительного стресса. Таким образом, есть основания предполагать, что α -токоферол в значительной степени предупреждает свободнорадикальную деструкцию белковых и липидных молекул, а также смещение активности антиоксидантных ферментов у пренатально стрессированных крыс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Shallie P.D., Naicker T. The Placenta as a Window to the Brain: A Review on the Role of Placental Markers in Prenatal Programming of Neurodevelopment // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2019. Vol. 73. P. 41–49. DOI: [10.1016/j.ijdevneu.2019.01.003](https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.01.003)
2. Zheng A., Li H., Cao K., Xu J., Zou X., Li Y., Chen C., Liu J., Feng Z. Maternal Hydroxytyrosol Administration Improves Neurogenesis and Cognitive Function in Prenatally Stressed Offspring // *J. Nutr. Biochem.* 2015. Vol. 26, № 2. P. 190–199. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2014.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.10.006)
3. Смоленский И.В., Притворова А.В., Ордян Н.Э. Влияние пренатального стресса на окислительные модификации белков и активность супероксиддисмутазы в мозге и плазме крови самцов крыс в модели посттравматического стрессового расстройства // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2018. Т. 104, № 11. С. 1356–1367. DOI: [10.1134/S0869813918110092](https://doi.org/10.1134/S0869813918110092)
4. Кравцов А.А., Шурыгин А.Я., Шурыгина Л.В., Злищева Л.И., Абрамова Н.О., Хаспеков Л.Г. Пренатальное воздействие ацетата свинца на антиоксидантную глутатионовую систему головного мозга новорожденных крысят *in vivo* и на нейритный рост *in vitro* // *Нейрохимия.* 2009. Т. 26, № 3. С. 225–231.
5. Хужахметова Л.К., Теплый Д.Л. Особенности свободнорадикальных процессов при иммобилизационном стрессе у крыс в онтогенезе // *Естеств. науки.* 2016. Т. 57, № 4. С. 72–78.
6. Захарова И.О., Соколова Т.В., Ахметшина А.О., Аврова Н.Ф. Альфа-токоферол предотвращает длительную активацию ERK1/2 в нейронах коры мозга в условиях окислительного стресса // *Нейрохимия.* 2015. Т. 32, № 4. С. 339–342. DOI: [10.7868/S1027813315040172](https://doi.org/10.7868/S1027813315040172)

7. Захарова И.О., Соколова Т.В., Аврова Н.Ф. Альфа-токоферол предотвращает резкое падение содержания антиапоптотического белка BCL-2 в нейронах коры мозга, вызванное окислительным стрессом // *Нейрохимия*. 2016. Т. 33, № 3. С. 238–243. DOI: [10.7868/S1027813316030146](https://doi.org/10.7868/S1027813316030146)
8. 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. P. 69–76. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2016.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.003)
9. Shichiri M., Yoshida Y., Ishida N., Hagihara Y., Iwahashi H., Tamai H., Niki E. α -Tocopherol Suppresses Lipid Peroxidation and Behavioral and Cognitive Impairments in the Ts65Dn Mouse Model of Down Syndrome // *Free Radic. Biol. Med.* 2011. Vol. 50, № 12. P. 1801–1811. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.023](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.023)
10. Vieira-Filho L.D., Cabral E.V., Santos F.T., Coimbra T.M., Paixão A.D. Alpha-Tocopherol Prevents Intrauterine Undernutrition-Induced Oligonephronia in Rats // *Pediatr. Nephrol.* 2011. Vol. 26, № 11. P. 2019–2029. DOI: [10.1007/s00467-011-1908-8](https://doi.org/10.1007/s00467-011-1908-8)
11. Владимирская Т.Э., Швед И.А., Криворот С.Г., Веякина Н.Н., Адамович А.В. Определение фаз эстрального цикла белых крыс по клеточному составу влагалищных мазков // *Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сeryя бялагічных навук*. 2011. № 4. С. 88–91.
12. Шалыпина В.Г., Зайченко И.Н., Ордян Н.Э., Батуев А.С. Изменение нейроэндокринной регуляции приспособительного поведения крыс после стресса в позднем пренатальном онтогенезе // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2001. Т. 87, № 9. С. 1193–1201.
13. Калугев А.В., Туохимаа П. Суок-тест – новая поведенческая модель тревоги // *Нейронауки*. 2005. № 1. С. 17–23.
14. Сирота Т.В. Использование нитросинего тетразолия в реакции автоокисления адреналина для определения активности супероксиддисмутазы // *Биомед. химия*. 2013. Т. 59, вып. 4. С. 399–410.
15. Тен Э.В. Экспресс-метод определения активности церулоплазмينا в сыворотке крови // *Лаб. дело*. 1981. № 6. С. 334–335.
16. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., Комаров О.С., Владимиров Ю.А. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов // *Лаб. дело*. 1988. № 5. С. 59–62.
17. Mihara M., Uchiyama M., Fukuzawa K. Thiobarbituric Acid Value on Fresh Homogenate of Rat as a Parameter of Lipid Peroxidation in Aging, CCl₄ Intoxication, and Vitamin E Deficiency // *Biochem. Med.* 1980. Vol. 23, № 3. P. 302–311. DOI: [10.1016/0006-2944\(80\)90040-x](https://doi.org/10.1016/0006-2944(80)90040-x)
18. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лившиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопр. мед. химии*. 1989. Т. 35, № 1. С. 127–131.
19. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // *Вопр. мед. химии*. 1995. Т. 41, № 1. С. 24–26.
20. Флёров М.А., Герасимова И.А., Вьюшина А.В., Прутворова А.В. Влияние пренатального стресса на свободнорадикальное окисление липидов и белков и активность супероксиддисмутазы в нейронах и нейроглии коры больших полушарий головного мозга крыс // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2008. Т. 94, № 4. С. 406–413.
21. Clarke D.J., Sarkissian L., Todd S.M., Suraev A.S., Bahceci D., Brzozowska N., Arnold J.C. Nrg1 Deficiency Modulates the Behavioural Effects of Prenatal Stress in Mice // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2019. Vol. 88. P. 86–95. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2018.06.013](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.06.013)
22. Пивина С.Г., Федотова Ю.О., Акулова В.К., Ордян Н.Э. Эффекты селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на тревожное поведение и активность гипофизарно-адреналовой системы у пренатально стрессированных самцов крыс // *Нейрохимия*. 2011. Т. 28, № 1. С. 55–59.
23. Hodes G.E., Epperson C.N. Sex Differences in Vulnerability and Resilience to Stress Across the Life Span // *Biol. Psychiatry*. 2019. Vol. 86, № 6. P. 421–432. DOI: [10.1016/j.biopsych.2019.04.028](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.04.028)
24. Persson P., Rossin-Slater M. Family Ruptures, Stress, and the Mental Health of the Next Generation // *Am. Econ. Rev.* 2018. Vol. 108, № 4. P. 1214–1252.
25. Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Шилина Н.М., Гмошинская М.В., Переверзева О.Г., Абрамова Т.В., Георгиева О.В. Влияние приема витаминно-минеральных комплексов на биомаркеры антиоксидантного статуса беременных женщин // *Вопр. дет. диетологии*. 2015. Т. 13, № 5. С. 32–37.

26. Salucci S., Ambrogini P., Lattanzi D., Betti M., Gobbi P., Galati C., Galli F., Cuppini R., Minelli A. Maternal Dietary Loads of Alpha-Tocopherol Increase Synapse Density and Glial Synaptic Coverage in the Hippocampus of Adult Offspring // *Eur. J. Histochem.* 2014. Vol. 58, № 2. Art. № 2355. DOI: [10.4081/ejh.2014.2355](https://doi.org/10.4081/ejh.2014.2355)

27. Иванова А.С., Перетятко Л.П., Ситникова О.Г., Назаров С.Б. Изменения в системе мать-плацента-плод под влиянием α -токоферола при неосложненном течении беременности у белых крыс // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2015. Т. 159, № 4. С. 517–520.

References

1. Shallie P.D., Naicker T. The Placenta as a Window to the Brain: A Review on the Role of Placental Markers in Prenatal Programming of Neurodevelopment. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 2019, vol. 73, pp. 41–49. DOI: [10.1016/j.ijdevneu.2019.01.003](https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.01.003)

2. Zheng A., Li H., Cao K., Xu J., Zou X., Li Y., Chen C., Liu J., Feng Z. Maternal Hydroxytyrosol Administration Improves Neurogenesis and Cognitive Function in Prenatally Stressed Offspring. *J. Nutr. Biochem.*, 2015, vol. 26, no. 2, pp. 190–199. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2014.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.10.006)

3. Smolenskiy I.V., Pritvorova A.V., Ordyan N.E. Vliyaniye prenatal'nogo stressa na okislitel'nye modifikatsii belkov i aktivnost' superoksiddismutazy v mozge i plazme krovi samtsov krysv v modeli posttravmaticheskogo stressovogo rasstroystva [Prenatal Stress Changed Protein Oxidative Modifications and Superoxide Dismutase Activity in Brains of Male Rats and Plasma During Posttraumatic Stress Disorder Modelling]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2018, vol. 104, no. 11, pp. 1356–1367. DOI: [10.1134/S0869813918110092](https://doi.org/10.1134/S0869813918110092)

4. Kravtsov A.A., Shurygin A.Y., Shurygina L.V., Zlishcheva L.I., Abramova N.O., Khaspekov L.G. Prenatal Action of Lead Acetate on the Antioxidant Glutathione System of the Brain of Newborn Rats *in vivo* and on Neurite Growth *in vitro*. *Neurochem. J.*, 2009, vol. 3, no. 3, pp. 196–201. DOI: [10.1134/S1819712409030076](https://doi.org/10.1134/S1819712409030076)

5. Khuzhakhmetova L.K., Teply D.L. Osobennosti svobodnoradikal'nykh protsessov pri immobilizatsionnom strese u krysv v ontogeneze [Features of Free Radical Processes During Immobilization Stress in Rats in Ontogenesis]. *Estestvennye nauki*, 2016, vol. 57, no. 4, pp. 72–78.

6. Zakharova I.O., Sokolova T.V., Akhmetshina A.O., Avrova N.F. Alpha-Tocopherol Prevents Long-Term Activation of ERK1/2 in Neurons of the Brain Cortex Under Conditions of Oxidative Stress. *Neurochem. J.*, 2015, vol. 9, no. 4, pp. 319–322. DOI: [10.1134/S1819712415040170](https://doi.org/10.1134/S1819712415040170)

7. Zakharova I.O., Sokolova T.V., Avrova N.F. Alpha-Tocopherol Prevents a Dramatic Oxidative Stress-Induced Decline of the BCL-2 Concentration in Cortical Neurons. *Neurochem. J.*, 2016, vol. 10, no. 3, pp. 226–231. DOI: [10.1134/S1819712416030144](https://doi.org/10.1134/S1819712416030144)

8. Nakazawa T., Miyonoki 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. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2016.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.003)

9. Shichiri M., Yoshida Y., Ishida N., Hagihara Y., Iwahashi H., Tamai H., Niki E. α -Tocopherol Suppresses Lipid Peroxidation and Behavioral and Cognitive Impairments in the Ts65Dn Mouse Model of Down Syndrome. *Free Radic. Biol. Med.*, 2011, vol. 50, no. 12, pp. 1801–1811. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.023](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.023)

10. Vieira-Filho L.D., Cabral E.V., Santos F.T., Coimbra T.M., Paixão AD. Alpha-Tocopherol Prevents Intrauterine Undernutrition-Induced Oligonephronia in Rats. *Pediatr. Nephrol.*, 2011, vol. 26, no. 11, pp. 2019–2029. DOI: [10.1007/s00467-011-1908-8](https://doi.org/10.1007/s00467-011-1908-8)

11. Vladimirskaia T.E., Shved I.A., Krivorot S.G., Veyalkina N.N., Adamovich A.V. Opredelenie faz estral'nogo tsikla belykh krysv po kletochnomu sostavu vlagalishchnykh mazkov [Determination of the Estrous Cycle Phases of White Rats According to Cellular Makeup of Vaginal Smears]. *Vestsi Natsyyanal'nay akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk*, 2011, no. 4, pp. 88–91.

12. Shalyapina V.G., Zaychenko I.N., Ordyan N.E., Batuev A.S. Izmeneniye neyroendokrinnoy regulyatsii prispособitel'nogo povedeniya krysv posle stressa v pozdnem prenatal'nom ontogeneze [Changes in the Neuroendocrine Regulation of Adaptive Behavior in Rats Subjected to Stress in the Late Prenatal Ontogenesis]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2001, vol. 87, no. 9, pp. 1193–1201.

13. Kaluev A.V., Tuokhimaa P. Suok-test – novaya povedencheskaya model' trevogi [Ropewalking Test as a New Behavioral Model of Anxiety]. *Neyronauki*, 2005, no. 1, pp. 17–23.

14. Sirota T.V. Use of Nitro Blue Tetrazolium in the Reaction of Adrenaline Autooxidation for the Determination of Superoxide Dismutase Activity. *Biochem. (Mosc.) Suppl. Ser. B*, 2012, vol. 6, no. 3, pp. 254–260. DOI: [10.1134/S1990750812030134](https://doi.org/10.1134/S1990750812030134)
15. Ten E.V. Ekspres-metod opredeleniya aktivnosti tseruloplazmina v syvorotke krovi [Express Method for Determining Ceruloplasmin Activity in the Blood Serum]. *Laboratornoe delo*, 1981, no. 6, pp. 334–335.
16. Klebanov G.I., Babenkova I.V., Teselkin Yu.O., Komarov O.S., Vladimirov Yu.A. Otsenka antiokislitel'noy aktivnosti plazmy krovi s primeneniem zheltochnykh lipoproteidov [Assessment of Blood Plasma Antioxidant Activity Using Yolk Lipoproteins]. *Laboratornoe delo*, 1988, no. 5, pp. 59–62.
17. Mihara M., Uchiyama M., Fukuzawa K. Thiobarbituric Acid Value on Fresh Homogenate of Rat as a Parameter of Lipid Peroxidation in Aging, CCl₄ Intoxication, and Vitamin E Deficiency. *Biochem. Med.*, 1980, vol. 23, no. 3, pp. 302–311. DOI: [10.1016/0006-2944\(80\)90040-x](https://doi.org/10.1016/0006-2944(80)90040-x)
18. Volchegorskiy I.A., Nalimov A.G., Yarovinskiy B.G., Livshits R.I. Sopostavlenie razlichnykh podkhodov k opredeleniyu produktov perekisnogo okisleniya lipidov v heptan-izopropanol'nykh ekstraktakh krovi [Comparison of Different Approaches to the Determination of Lipid Peroxidation Products in Heptane-Isopropanol Extracts of Blood]. *Voprosy meditsinskoy khimii*, 1989, vol. 35, no. 1, pp. 127–131.
19. Dubinina E.E., Burmistrov S.O., Khodov D.A., Porotov I.G. Okislitel'naya modifikatsiya belkov syvorotki krovi cheloveka, metod ee opredeleniya [Oxidative Modification of Human Blood Serum Proteins and Its Determination Method]. *Voprosy meditsinskoy khimii*, 1995, vol. 41, no. 1, pp. 24–26.
20. Flerov M.A., Gerasimova I.A., V'yushina A.V., Pritvorova A.V. Vliyanie prenatal'nogo stressa na svobodnoradikal'noe okislenie lipidov i belkov i aktivnost' superoksidmutazy v neyronakh i neyroglii kory bol'shikh polushariy golovnoy mozga krysa [Influence of Prenatal Stress on Free Radical Oxidation Lipids and Proteins and Activity of Superoxide Dismutase in Neurons and Glial Cells of the Rat Brain Cortex]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2008, vol. 94, no. 4, pp. 406–413.
21. Clarke D.J., Sarkissian L., Todd S.M., Suraev A.S., Bahceci D., Brzozowska N., Arnold J.C. Nrg1 Deficiency Modulates the Behavioural Effects of Prenatal Stress in Mice. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2019, vol. 88, pp. 86–95. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2018.06.013](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.06.013)
22. Pivina S.G., Fedotova Y.O., Akulova V.K., Ordyan N.E. Effects of Selective Inhibitors of Serotonin Reuptake on the Anxiety Behavior and Activity of the Pituitary-Adrenal System in Prenatally Stressed Male Rats. *Neurochem. J.*, 2011, vol. 5, no. 1, pp. 47–51.
23. Hodes G.E., Epperson C.N. Sex Differences in Vulnerability and Resilience to Stress Across the Life Span. *Biol. Psychiatry*, 2019, vol. 86, no. 6, pp. 421–432. DOI: [10.1016/j.biopsych.2019.04.028](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.04.028)
24. Persson P., Rossin-Slater M. Family Ruptures, Stress, and the Mental Health of the Next Generation. *Am. Econ. Rev.*, 2018, vol. 108, no. 4, pp. 1214–1252.
25. Beketova N.A., Kodentsova V.M., Shilina N.M., Gmoshinskaya M.V., Pereverzeva O.G., Abramova T.V., Georgieva O.V. Vliyanie priema vitaminno-mineral'nykh kompleksov na biomarkery antioksidantnogo statusa beremennykh zhenshchin [Influence of Intake of Vitamin-Mineral Complexes on Biomarkers of Antioxidant Status in Pregnant Women]. *Voprosy detskoj dietologii*, 2015, vol. 13, no. 5, pp. 32–37.
26. Salucci S., Ambrogini P., Lattanzi D., Betti M., Gobbi P., Galati C., Galli F., Cuppini R., Minelli A. Maternal Dietary Loads of Alpha-Tocopherol Increase Synapse Density and Glial Synaptic Coverage in the Hippocampus of Adult Offspring. *Eur. J. Histochem.*, 2014, vol. 58, no. 2. Art. no. 2355. DOI: [10.4081/ejh.2014.2355](https://doi.org/10.4081/ejh.2014.2355)
27. Ivanova A.S., Peretyatko L.P., Sitnikova O.G., Nazarov S.B. Changes in the Mother-Placenta-Fetus System Under the Effect of α -Tocopherol in Albino Rats with Normal Pregnancy. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2015, vol. 159, no. 4, pp. 517–519. DOI: [10.1007/s10517-015-3006-6](https://doi.org/10.1007/s10517-015-3006-6)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z040

*Ol'ga N. Kuleshova** ORCID: [0000-0002-1348-4636](https://orcid.org/0000-0002-1348-4636)

*David L. Teplyy** ORCID: [0000-0002-5764-6940](https://orcid.org/0000-0002-5764-6940)

*Dmitriy D. Teplyy** ORCID: [0000-0002-3484-9710](https://orcid.org/0000-0002-3484-9710)

*Astrakhan State University
(Astrakhan, Russian Federation)

CORRECTION OF FREE RADICAL BLOOD IMBALANCE AND BEHAVIOUR IN PRENATALLY STRESSED RATS WITH α -TOCOPHEROL

The research involved female mongrel white rats ($n = 16$) and their offspring (sexually mature males, $n = 75$). Pregnant females were divided into 4 groups: control (intact animals), stress (from the 16th to the 19th day of pregnancy females were subjected to 3-hour immobilization in plastic cases), stress+ α -tocopherol (against the background of immobilization, females received α -tocopherol at a dose of 1 mg per 100 g of weight starting from the 2nd day of pregnancy), and α -tocopherol (females received α -tocopherol in the same dose and regimen as the group above). The control and stress groups received vegetable oil instead of α -tocopherol. In 3-month-old female offspring, we studied behaviour and determined the levels of products of free radical modification of proteins and lipids, total antioxidant activity as well as superoxide dismutase and ceruloplasmin activity in the blood plasma. Prenatal stress increased the exploratory and motor activity in offspring and modified the level of free radical homeostasis in the serum of male rats: there was an increase in the level of products of oxidative modification of proteins, thiobarbituric acid reactive substances concentration, end products of lipid peroxidation (Schiff bases), total antioxidant activity and ceruloplasmin activity, as well as a decrease in superoxide dismutase activity. Alpha-tocopherol taken by females during pregnancy brought all the oxidation parameters modified by immobilization to the values of the control group; the levels of primary products of oxidative modification of proteins and lipid peroxidation decreased two-fold, compared with the stress group. The activity of superoxide dismutase and ceruloplasmin returned to the control values, but the total antioxidant activity remained at the level of the stress group. Thus, there is reason to assume that α -tocopherol has a significant corrective effect on the intensity of free radical processes in prenatally stressed white male rats.

Keywords: *free radical homeostasis, prenatal stress, correction of the consequences of prenatal stress, α -tocopherol, behaviour, male white rats.*

Поступила 12.03.2020

Принята 26.08.2020

Received 12 March 2020

Accepted 26 August 2020

Corresponding author: Ol'ga Kuleshova, address: ul. Shaumyana 2, Astrakhan, 414000, Russian Federation; e-mail: pozdnikova_olga@list.ru

For citation: Kuleshova O.N., Teplyy D.L., Teplyy D.D. Correction of Free Radical Blood Imbalance and Behaviour in Prenatally Stressed Rats with α -Tocopherol. *Journal of Medical and Biological Research*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 25–34. DOI: 10.37482/2687-1491-Z040