DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-9-8-12

ВЛИЯНИЕ α-ТОКОФЕРОЛА НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ РАЗНЫХ ОТДЕЛОВ ЦНС ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ САМЦОВ КРЫС

О. Н. Кулешова, Д. Л. Теплый, Д. Д. Теплый, А. С. Семенова, Н. В. Рябыкина[1]

Изучали влияние материнского α-токоферола (1 мг на 100 г массы тела с 1 по 19 дни беременности) на свободно-радикальный гомеостаз разных отделов ЦНС (кора больших полушарий, гипоталамус, мозжечок, спинной мозг) пренатально стрессированных половозрелых самцов крыс (по 1 ч с 16 по 19 дни беременности матерей фиксировали в пластиковых пеналах, ограничивающих их подвижность — иммобилизационный стресс). Пренатальный стресс приводил к усилению свободнорадикальных процессов белковых (в коре больших полушарий, гипоталамусе и мозжечке, $p < 0{,}01$) и липидных молекул (повышение уровня диеновых коньюгатов в коре больших полушарий и спинном мозге на 31 и 24 %, $p < 0{,}01$; повышение уровня кетодиенов и сопряженных триенов в гипоталамусе на 8 %, $p < 0{,}01$, и спинном мозге на 58 %, $p < 0{,}05$) и росту количества продуктов их модификации. Содержание оснований Шиффа в гипоталамусе и мозжечке снижалось на 18 и 64 %, соответственно, $p < 0{,}01$. Активность супероксиддисмутазы изменялась в зависимости от изучаемого отдела: уменьшилась в гипоталамической области на 14 %, $p \leq 0{,}05$ и существенно возросла в мозжечке (на 20 %, $p < 0{,}01$), в остальных отделах активность этого фермента оставалась без изменений. Профилактические эффекты α-токоферола проявились в защите липидных и белковых молекул гипоталамуса и мозжечка от окислительной модификации стрессом: рассмотренные параметры свободнорадикального окисления соответствовали уровню контрольной группы. Протекторное влияние α-токоферола может быть связано с его антиоксидантными эффектами, возможно, с ростом антиапоптотической активности, проявившейся, в условиях окислительного стресса в плаценте. Некоторые из изученных показателей остались без существенных изменений: в спинном мозге α-токоферол приводил к увеличению по сравнению с контрольной группой промежуточных продуктов перекисного окисления липидов ($p < 0{,}01$), в коре мозга — к увеличению окислительной модификации белковых молекул ($p < 0{,}01$), что, вероятно, объясняется более сложным комплексом влияний, оказываемых на плод во время стресса матери.

Ключевые слова: пренатальный стресс; центральная нервная система; окислительная модификация белков; свободнорадикальный гомеостаз; перекисное окисление липидов; супероксиддисмутаза; α-токоферола-ацетат; иммобилизация; половозрелые самцы крыс.

ВВЕДЕНИЕ

Концепция фетального программирования предполагает, что условия, в которых происходит развитие плода, могут оказывать отдаленное действие на здоровье организма и после рождения [8]. К настоящему времени показано, что в неблагоприятных пре- и перинатальных условиях окислительный стресс (ОС) может вызывать у новорожденного предрасположенность к различным заболеваниям, таким как шизофрения и депрессия [12, 18], поскольку ОС «программирует» развитие головного мозга и приводит к долгосрочным изменениям в его морфологии и физиологии [11]. Одним из механизмов такого негативного влияния является чрезмерная продукция активных форм кислорода (АФК) в плаценте, приводящих к повреждению ДНК, денатурации белков и перекисному окислению липидов (ПОЛ), нарушающих функцию плаценты, за счет снижения содержания кислорода и питательных веществ в крови плода [13]. Повышенная продукция АФК и ОС в период органогенеза, в котором клетки продолжают дифференцироваться, действуют через нарушение сигнальных путей, вызывая такие патологические нарушения развития плода, как пороки сердца [14]. Таким образом, АФК, уровень которых может значительно превышать его физиологическую норму при развитии ОС, могут играть ключевую роль в эпигенетическом программировании развития организма. Негативным последствиям роста свободно-радикальных (СР) процессов в пренатальный период подвержена ЦНС, для которой ОС и апоптоз играют ключевую роль в ее формировании, начи-

[1] ФГБОН ВО Астраханский государственный университет, Россия, 414000, Астрахань, ул. Шаумяна, 1.

© 2021 Коллектив авторов

ная от процессов клеточной пролиферации на ранних этапах до развития возможных морфо-функциональных нарушений на последующих этапах онтогенеза.

В современной литературе все чаще поднимается вопрос о применении антиоксидантов как потенциальных протекторов развития ОС при действии пренатальных стрессоров [19]. Накопленная информация, позволяет применить α-токоферол-ацетата (α-ТФ) в качестве фактора, способного к коррекции нарушений свободно-радикального гомеостаза, защищая мембраны клеток от повреждения и препятствуя активации апоптотического каскада в плаценте и у потомков стрессированных матерей.

В связи с этим, целью исследования стало изучить влияние экзогенного α-ТФ, получаемого беременными крысами, на свободно-радикальный гомеостаз на разных отделах ЦНС пренатально стрессированных самцов крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте участвовали 22 первородящие самки беспородных белых крыс (виварий ФГБУ “НИИ по изучению лепры” Минздрава России) в возрасте 6 – 8 мес и их потомство в возрасте 90 дней (75 самцов), у самок определяли стадии эстрального цикла стандартным методом анализа влагалищного мазка. При обнаружении эструса или проэструса к самке подсаживали самца и первым днем беременности считали день обнаружения в мазке сперматозоидов. Самки подвергались стрессовому воздействию в период с 16 по 19 дни беременности, в качестве модели стресса была выбрана иммобилизация в пластиковых пеналах, ограничивающих подвижность животных. Время воздействия иммобилизационного стресса (ИС) было выбрано с учетом того, что для животных особенно неблагоприятен ИС на позднем пренатальном периоде, когда отмечается критический период формирования нейроэндокринной системы плода, в течение которого нейрогуморальный статус матери определяет дифференцировку и будущее функционирование мозга потомков [7]. Самок делили на 4 группы: 1 группа — интактные животные — группа контроля — 5 самок. 2 группа — группа ИС: самки (6 животных) с 16 по 19 дни беременности подвергались ИС в утренние часы на протяжении 1 ч; 3 группа — группа α-ТФ (5 самок) — начиная со 2 по 19 дни беременности перорально получали α-ТФ (10 % масляный раствор α-ТФ ацетата, Марбиофарм, Россия) из расчета 1 мг/100 г массы тела; 4 группа — группа ИС+α-ТФ (6 самок) — совместное действие ИС и α-ТФ по вышеописанным схемам. Животные контрольной группы и группы ИС, получали в качестве плацебо рафинированное растительное масло по аналогичной схеме и дозах. После произведенных манипуляций животные на протяжении пренатального и постанатального онтогенеза иммобилизации не подвергались, содержались в клетках по 6 особей, в свободном доступе к корму и воде, до 3 мес возраста. На 90 день постнатального онтогенеза половозрелых пренатально стрессированных самцов наркотизировали этаминалом натрия, головной и спинной мозг выделяли на холоде, готовили 10 % гомогенаты на 0,1 М фосфатном буфере. Изменение свободнорадикального гомеостаза оценивали в гомогенатах коры больших полушарий (моторная кора), гипоталамуса, мозжечка и спинного мозга (область поясничного утолщения). Все манипуляции по изучению состояния свободнорадикального гомеостаза были проведены не позднее 2 недель с момента выделения ткани и приготовления гомогенатов. Замораживание и хранение материала производили при температуре – 20 °С в присутствии ЭДТА.

Все исследования проводили с учетом этических норм обращения с животными и отвечали требованиям международных правил работы с ними (Акт экспертизы этического комитета от 15.10.2020 г.).

Свободнорадикальный гомеостаз оценивали по уровню активности супероксиддисмутазы (СОД) [5], уровню продуктов ПОЛ [1], продуктов окислительной модификации белковых молекул (ОМБ) [3] оцениваемых при 270 нм (продукты ОМБ, образовавшиеся на стадии инициации свободнорадикального процесса) и при 370 нм (продукты ОМБ, характеризующие дальнейшее окисление белка) [6], перерасчет активности СОД и ОМБ производили на грамм белка, уровень которых определяли методом М. М. Бредфорда [9]. Пробы спектрофотометрировали на “Цифровом UV-спектрофотометре PD-303UV (Apel, Япония)”. Статистическая обработка полученных результатов производилась с применением U непараметрическесского критерия Манна — Уитни, достоверность оценивали по таблице критических значений для уровней статистической значимости $p < 0{,}05$, $p < 0{,}01$ [2]. Данные представлены в виде среднего ± его стандартной ошибки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1-часовая иммобилизация на 16 – 19 днях пренатального онтогенеза влияла на все изученные показатели СР гомеостаза ЦНС в разных отделах мозга: в коре больших полушарий и гипоталамических областях промежуточного мозга увеличилось содержание продуктов ОМБ соответственно на 138 и 260 % ($p < 0{,}01$). Пренатальный стресс у взрослых животных увеличил уровень промежуточных продуктов ПОЛ (таблица), однако уровень оснований Шиффа уменьшался в мозжечке ($p < 0{,}01$) и гипоталамической области ($p < 0{,}01$).

Известно, что пережитый в период раннего формирования организма стресс приводит к значительным изменениям в морфологии, физиологии и биохимии всего организма. Особенно чувствительна к пренатальному стрессу ЦНС [15]. Такие изменения, находят отражение в колебаниях базового уровня окислительно-восстановительных процессов. В результате пере-

несенного пренатального стресса были отмечены сдвиги СР гомеостаза во всех рассмотренных отделах ЦНС. ИС в пренатальный период привел преимущественно к росту продуктов СРО, исключение составили основания Шиффа: их уровень снижался. Такое снижение конечных продуктов, вероятно, связано с высокой базовой активностью механизмов антиоксидантной системы, позволяющей купировать уже начавшиеся процессы окисления. Рост содержания продуктов ОМБ характерен для отделов переднего мозга (коры больших полушарий и гипоталамической области), что, может быть, связано с совпадением периода материнского стресса и критических периодов формирования этих отделов. Срок с 16 по 19 дни пренатального развития характеризуются как период наиболее интенсивного роста и развития коры головного мозга [10] и как период интеграции всех звеньев нейроэндокринной системы [7]. Это, возможно, создало предпосылки для более интенсивной нагрузки на эти отделы и формированию постнатальных последствий, выраженных в росте базового уровня СРО белковых молекул. Пренатальный стресс так же оказал значительной влияние на уровень активности СОД, изменение которого имело тканеспецифические особенности. Активность СОД уменьшилась в гипоталамической области ($p < 0,05$) и увеличилась в мозжечке ($p < 0,01$).

Преимущественно все изученные показатели, модифицированные пренатальным стрессом на фоне предварительного введения α-ТФ статистически не отличались от уровней этих показателей в контрольной группе: активность СОД в коре больших полушарий, гипоталамусе и мозжечке; ОМБ в гипоталамусе, диеновые коньюгаты в коре больших полушарий, кетодиены и сопряженные триены, основания Шиффа в мозжечке и гипоталамусе. Вместе с тем, некоторые по-

Влияние α-ТФ (в дозе 1 мг на 100 г массы при ежедневном однократном введении внутрь со 2 по 19 дни беременности) на уровень некоторых параметров свободнорадикального гомеостаза разных отделов ЦНС у пренатально стрессированных самцов крыс ($M \pm m$)

Группы	Активность СОД, у.е./мг белка · мин		СРО белков, нмоль/мг белка		ПОЛ, у.е., индекс окисления		
			Инициация, 270 нм	Элонгация, 370 нм	Диеновые коньюгаты	Кетодиены и сопряженные триены	Основания Шиффа
Кора больших полушарий	Контроль + растительное масло	0,428 ± 0,044	1,762 ± 0,191	0,677 ± 0,071	0,582 ± 0,028	0,211 ± 0,020	0,086 ± 0,024
	ИС + растительное масло	0,446 ± 0,065	1,620 ± 0,350	1,603 ± 0,300$^{\#\#}$	0,763 ± 0,064$^{\#\#}$	0,261 ± 0,082	0,0131 ± 0,0013
	α-ТФ	0,798 ± 0,041$^{\#\#}$	2,430 ± 0,262$^{\#}$	0,775 ± 0,051	0,570 ± 0,010	0,260 ± 0,017	0,078 ± 0,019
	ИС + α-ТФ	0,323 ± 0,018*	2,304 ± 0,183	1,818 ± 0,181$^{\#\#}$	0,604 ± 0,021 *	0,224 ± 0,008	0,1215 ± 0,0025*
Гипоталамическая область	Контроль + растительное масло	0,225 ± 0,011	0,430 ± 0,055	0,455 ± 0,069	0,607 ± 0,020	0,246 ± 0,004	0,032 ± 0,003
	Стресс + растительное масло	0,199 ± 0,007$^{\#}$	1,557 ± 0,347$^{\#\#}$	0,801 ± 0,157	0,624 ± 0,012	0,260 ± 0,002$^{\#\#}$	0,022 ± 0,001$^{\#\#}$
	α-ТФ	0,260 ± 0,010	0,328 ± 0,074	0,557 ± 0,100	0,672 ± 0,036	0,262 ± 0,037	0,0108 ± 0,0019$^{\#\#}$
	ИС + α-ТФ	0,226 ± 0,012	0,305 ± 0,035$^{\#}$ *	0,315 ± 0,055*	0,598 ± 0,017	0,257 ± 0,007	0,0313 ± 0,0009 *
Мозжечок	Контроль + растительное масло	0,340 ± 0,032	5,600 ± 0,498	1,091 ± 0,141	0,635 ± 0,010	0,284 ± 0,010	0,0343 ± 0,0029
	ИС + растительное масло	0,410 ± 0,035$^{\#\#}$	6,399 ± 0,357	1,177 ± 0,114	0,578 ± 0,018	0,214 ± 0,014$^{\#\#}$	0,0123 ± 0,0025$^{\#\#}$
	α-ТФ	0,193 ± 0,011$^{\#\#}$	12,367 ± 1,520$^{\#\#}$	3,483 ± 0,520$^{\#\#}$	0,666 ± 0,086	0,633 ± 0,057$^{\#\#,*,**}$	0,0396 ± 0,0049**
	ИС + α-ТФ	0,254 ± 0,020**	5,183 ± 0,923*	1,641 ± 0,231	0,589 ± 0,070	0,343 ± 0,036*	0,0348 ± 0,0046**
Спинной мозг	Контроль + растительное масло	0,224 ± 0,015	1,278 ± 0,178	0,601 ± 0,071	0,377 ± 0,024	0,120 ± 0,022	0,0171 ± 0,0034
	ИС + растительное масло	0,222 ± 0,026	1,031 ± 0,178	0,615 ± 0,116	0,460 ± 0,016$^{\#\#}$	0,190 ± 0,016$^{\#}$	0,0311 ± 0,0096
	α-ТФ	0,1065 ± 0,0036$^{\#\#}$	1,919 ± 0,265$^{\#}$	1,100 ± 0,142$^{\#\#}$	0,592 ± 0,015$^{\#\#}$	0,213 ± 0,018$^{\#\#}$	0,0402 ± 0,0108
	ИС + α-ТФ	0,1994 ± 0,0240	1,246 ± 0,135	0,571 ± 0,061	0,390 ± 0,019$^{\#\#,**}$	0,210 ± 0,007$^{\#\#}$	0,0149 ± 0,0027

Примечания: достоверные различия между контрольными и опытными животными (критерий Манна — Уитни) обозначены для уровней статистической значимости $p < 0,05$ – $^{\#}$, $p < 0,01$ – $^{\#\#}$; между опытными группами и группой ИС – $p < 0,05$ – *, $p < 0,01$ – ** [2].

казатели ОМБ и ПОЛ увеличились по сравнению с контрольной группой: продукты ОМБ (370 нм) в коре больших полушарий ($p < 0{,}01$), в ткани спинного мозга — промежуточные ПОЛ ($p < 0{,}01$ и $p < 0{,}01$ для диеновых коньюгатов и кетодиенов и сопряженных триенов соответственно). Влияние α-ТФ на фоне ИС привело к снижению продуктов, характерных для стадии инициации свободнорадикального окисления в гипоталамической области ($p < 0{,}05$) (таблица).

Протекторное влияние α-ТФ представляется закономерным в связи с его антиоксидантными эффектами и доказанной антиапоптотической активностью в условиях ОС [4, 17]. Добавленный в рацион беременных стрессированных самок α-ТФ в значительной степени влиял на свободно-радикальный гомеостаз их потомства: преимущественно все модифицированные пренатальным ИС показатели под влиянием α-ТФ вернулись к уровню контрольной группы. Учитывая протекторные эффекты α-ТФ, следует признать, что он способствовал предупреждению развития свободнорадикальных и дегенеративных процессов в плаценте во время ИС, предотвращая изменения ее функциональных особенностей и, как следствие, купировал этот механизм пренатального “программирования” особенностей функционирования ЦНС. Так, известно, что добавление α-ТФ в корм стрессированных беременных самок крыс в значительной степени корректировало уровень свободно-радикального окисления в крови животных [20].

Нельзя не отметить, что протекторные эффекты α-ТФ не коснулись всех модифицированных пренатальным ИС показателей. Некоторые показатели отличались от показателей контрольной группы, хотя часть из них под влиянием α-ТФ снизилась (при сравнении полученных данных с активным контролем — группой ИС). Вероятно, такое влияние α-ТФ на свободно-радикальный гомеостаз объясняется более сложным комплексом эффектов, оказываемых на плод во время ИС матери, в число которых входит не только свободно-радикальный и апоптотическский компоненты, но и такие важные факторы, как изменение во время стресса уровней гормональной активности [16].

Применение α-ТФ у беременных самок крыс, спровоцировало у их половозрелого потомства изменение параметров СР гомеостаза в рассматриваемых отделах ЦНС: уровень почти всех изучаемых показателей существенно возрос по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Наиболее выраженные изменения были характерны для спинного мозга, для которого был характерен рост всех изучаемых показателей, за исключением оснований Шиффа (Таблица). Меньше всего изменений под влиянием α-ТФ было отмечено в коре больших полушарий и гипоталамической области. α-ТФ способствовал заметному увеличению активности СОД, в коре больших полушариях на 88 % и спинном мозге — в 4,8 раза и уменьшению в мозжечке на 55 % ($p < 0{,}01$).

Таким образом, α-ТФ обладает способностью предотвращать негативные эффекты ОС за счет своего антиоксидантного действия. Эффекты от применения α-ТФ в отсутствии стресса способствовали формированию прооксидантного действия препарата в связи с его дозозависимыми эффектами. Такое влияние α-ТФ, обусловливает необходимость его осторожного применения, прежде всего, при стрессовых состояниях.

ВЫВОДЫ

1. Пренатальный стресс привел преимущественно к усилению свободнорадикальных процессов как белковых (в коре больших полушарий, гипоталамусе и мозжечке, $p < 0{,}01$), так и липидных молекул (уровня диеновых коньюгатов в коре больших полушарий и спинном мозгу на 31 и 24 %, $p < 0{,}01$; уровня кетодиенов и сопряженных триенов в гипоталамусе на 8 %, $p < 0{,}01$) и спинном мозге на 58 %, $p < 0{,}05$) и росту продуктов их модификации (исключение составили конечные продукты окисления липидов — основания Шиффа, для которых было характерно снижение в гипоталамусе на 31 %, ($p < 0{,}01$) и мозжечке — на 64 %, ($p < 0{,}01$). Уровень активности СОД изменялся в зависимости от изучаемого отдела ЦНС: уменьшался в гипоталамической области на13 %, ($p < 0{,}05$) и увеличивался — в мозжечке на 20 % ($p < 0{,}01$).

2. Профилактический прменение α-токоферола (1 мг на 100 г массы при ежедневном однократном введении внутрь в утренние часы со 2 по 19 дни беременности) предотвращало модификацию пренатальным стрессом ряда рассмотренных показателей: активность СОД в коре больших полушарий, гипоталамусе и мозжечке, ОМБ в гипоталамусе, диеновых коньюгатов в коре больших полушарий, кетодиенов и сопряженных триенов и оснований Шиффа в мозжечке и гипоталамусе.

3. Влияние материнского α-токоферола в значительной степени модифицировало свободнорадикальный гомеостаз потомков матерей, которые получали его во время беременности: активнвость СОД увеличилась в коре больших полушарий и спинном мозге ($p < 0{,}05$), уменьшилась в мозжечке ($p < 0{,}01$); уровень продуктов ОМБ, характерных для стадии инициации, увеличился в коре больших полушарий, мозжечке, спинном мозге диеновых коньюгатов в спинном мозге, кетодиенов и сопряженных триенов — в мозжечке и спинном мозге ($p < 0{,}01$), уровень оснований Шиффа в гипоталамусе уменьшался.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский, Р. И. Лившиц, *Вопр. мед. химии*, **35**(3), 127 – 131 (1989).
2. Е. В. Гублер, А. А. Генкин, *Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях*, 2-е изд., Медицина, Ленинград (1973).

3. Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов, И. Г. Поротов, *Вопр. мед. химии*, **45**(1), 47 – 54 (1999).
4. И. О. Захарова, Т. В. Соколова, Н. Ф. Аврова, *Нейрохимия*, **33**(3), 238 – 243 (2016).
5. Т. В. Сирота, *Биомед. химия*, **59**(4), 399 – 410 (2013).
6. М. А. Флеров, И. А. Герасимова, А. В. Вьюшина, А. В. Притворова, *Рос. физиол. журн. им. Сеченова*, **94**(4), 406 – 413 (2008).
7. В. Г. Шаляпина, А. С. Зайченко, Н. Э. Батуев, Н. Э. Ордян, *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **87**(9), 1193 – 1201 (2001).
8. D. P. Barker, *Br. J. Obstet. Gynaecol*, **99**, 275 – 276 (1992); doi: 10.1111 / bjog-1992-99-275.
9. M. M. Bradford, *Anal. Biochem*, **72**, 248 – 254(1976); doi: 10.1006 / ab-1976-72-248.
10. E. Calabresea, A. Badeaa, C. Watsonc, A. G. Johnson, *NeuroImage*, **71**(1), 196 – 206 (2013); doi: 10.1016 / neuro-2013-99-1-196.
11. A. M. Depino, *Semin. Cell Dev. Biol*, **77**, 104 – 114 (2018); doi: 10.1016 / semcdb-2018.-77-104.
12. A. M. Fineberg, L. M. Ellman, C. A. Schaefer, S. D. Maxwell, *Psychiatry Res*, **28**(236), 91 – 97 (2016); doi: 10.1016 / pr2016-28-236-91.
13. J. J. Fisher, L. A. Bartho, A. V. Perkins, O. J. Holland, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*, **47**, 176 – 184 (2020); doi: 10.1111 / hepp 2020-47-176.
14. N. Laforgia, A. Di Mauro, G. Favia Guarnieri, D. Varvara, *Oxidative Med. Cell. Longev*, 1 – 12 (2018); doi: 10.1155 / 2018 – 1.
15. A. H. Marques, T. G. O'Connor, C. Roth, et al., *Front. Neurosci*, **7**, 120 (2013); doi: 10.3389 / fneuro-2013-7-120.
16. A. Miranda, N. Sousa, *Brain Behav*, **8**(2), 120 – 127 (2018); doi: 10.1002 / brb-2018-8-2-120.
17. T. Nakazawa, Y. Miyanoki, Y. Urano, et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **169**, 69 – 76 (2017); doi: 10.1007 / sbmb-2017-169-69.
18. S. Silvestro, V. Calcaterra, G. Pelizzo, et al., *Antioxidants (Basel)*, **9**(5), 414 (2020); doi: 10.3390 / antiox-2020-9-5-414.
19. M. L. Staicu, A. Mureşan, S. Tache, R. Moldovan, *J. Med. Life*, **4**(2), 163 – 167 (2011); doi: 10.1029 / ml 2011-4-2-163

Поступила 12.11.20

EFFECT OF ALPHA-TOCOPHEROL ON THE FREE RADICAL HOMEOSTASIS DIFFERENT PARTS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN PRENATALLY-STRESSED MALE RATS

O. N. Kuleshova[1], D. L. Teplyi[1], D. D. Teplyi[1], A. S. Semenova[1], and N. V. Ryabykina[1]

[1] Astrakhan State University, ul. Shaumyana 1, Astrakhan, 414000 Russia

It was studied the effect of maternal alpha-tocopherol (1 mg per 100 g of body weight from 1st to 19th days of pregnancy) on the free-radical homeostasis of different parts of the central nervous system (cerebral cortex, hypothalamus, cerebellum, spinal cord) of prenatally stressed sexually mature male rats (for 1 h from 16th to 19th days of pregnancy, mothers were fixed in plastic pencil cases that limited their mobility to model the immobilization stress). The prenatal stress led to enhancement of the free-radical processes in protein (in the cerebral cortex, hypothalamus and cerebellum, $p < 0.01$) and lipid molecules (the level of diene conjugates in the cerebral cortex and spinal cord by 31 and 24%, $p < 0.01$; the level of ketodienes and conjugated trienes in the hypothalamus by 8%, $p < 0.01$, and the spinal cord by 58 %, $p < 0.05$) and to increase in the level of their modification products. The level of Schiff bases in the hypothalamus and cerebellum decreased by 18 and 64 %, respectively ($p < 0.01$). The activity of superoxide dismutase (SOD) varied depending on the studied department: decreased in the hypothalamic region (by 14%, $p < 0.05$), significantly increased in the cerebellum (by 20%, $p < 0.01$); and remained unchanged in other departments. The preventive effects of alpha-tocopherol were manifested by the protection of lipid and protein molecules in the hypothalamus and cerebellum from oxidative stress-induced modification: the parameters of free-radical oxidation corresponded to the level in the control group and the level of oxidative modification products of proteins in the hypothalamus decreased only slightly. The protective effect of alpha-tocopherol can be associated with its antioxidant effects, possibly with increase in the anti-apoptotic activity manifested under conditions of oxidative stress in the placenta. Some of the studied parameters exhibited no significant changes: in the spinal cord, prophylactic administration of alpha-tocopherol led to increase in LPO intermediates as compared to the control group ($p < 0.01$) and in the cerebral cortex - to increase in the oxidative modification of protein molecules ($p < 0.01$), which was probably due to a more complicated set of effects on the fetus during maternal stress.

Keywords: prenatal stress; central nervous system; oxidative modification of proteins; free-radical homeostasis; lipid peroxidation; superoxide dismutase; alpha-tocopherol acetate; immobilization; mature male rats.