

ISSN 2218–2268

Министерство образования и науки Российской Федерации
Российская академия образования
Южный научный центр Российской академии наук
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
“ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ”
Южное отделение Российской академии образования
Учебно-научно-исследовательский институт биомедицинских информационных технологий
«Южного федерального университета»
Ассоциация центров биомедицинских информационных технологий вузов России

ВАЛЕОЛОГИЯ

№ 4

2014

УДК 57.044

ВЛИЯНИЕ ПИНЕАЛОНА НА НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Г.В. КАРАНТЫШ¹, А.М. МЕНДЖЕРИЦКИЙ¹, В.Н. ПРОКОФЬЕВ², Ю.В. КОСЕНКО¹,
Г.А. РЫЖАК³

¹Кафедра физиологии человека и животных ФГАОУ «Южный федеральный университет»,
Ростов-на-Дону, Россия;

²НИИ Биологии ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет» Ростов-на-Дону, Россия;

³Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Северное отделение здравоохранения,
Российская академия медицинских наук, Россия

Представлены результаты исследования влияния трипептида пинеалона на активность и уровень активной каспазы-3 в мозге и обучаемость у крыс разного возраста в моделях гипобарической гипоксии (у 21-дневных крыс в модели пренатальной гипобарической гипоксии, приходящейся на 13–20-е сутки беременности, и у 3–4- и 18-месячных крыс в модели острой гипобарической гипоксии). Показатели обучаемости у крыс оценивали в лабиринте Морриса. В норме наиболее высокая активность и экспрессия каспазы-3 в мозге выявлялись у 3–4-месячных крыс. В моделях гипобарической гипоксии наблюдается снижение обучаемости животных на фоне значительного повышения уровня активности каспазы-3, особенно у 21-дневных крыс. При введении пинеалона в моделях гипобарической гипоксии установлено улучшение мнестических функций у крыс относительно животных, которым до гипобарической гипоксии не вводили трипептид. Было сделано предположение, что эффекты пинеалона на уровень обучаемости связаны с его действием на каспазную активность в мозге крыс: влияние пинеалона на протеазную активность имеет возраст-зависимый характер.

Ключевые слова: пинеалон, крысы разного возраста, каспаза-3, лабиринт Морриса.

PINEALON INFLUENCE UPON NEUROBIOLOGICAL PARAMETERS OF RATS OF DIFFERENT AGES

G.V. KARANTYSH¹, A.M. MENDZHERICKIY¹, V.N. PROKOFIEV², Y.V. KOSENKO¹,
G.A. RYZHAK³

e-mail: karantyshgv@mail.ru

¹Department of physiology of humans and animals FSAEI «Southern Federal University», Rostov-on-Don, Russia;

²SRI of Biology FSAEI HPE «Southern Federal University», Rostov-on-Don, Russia;

³Saint-Petersburg institute of bioregulation and gerontology, North-Western Branch, Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, Russia

In this article the results of studying the pinealon tripeptide influence upon caspase-3 activity and level in brain and learnability of rats of different ages within the model of hypobaric hypoxia (21-days old rats in the model of prenatal hypobaric hypoxia, falling on 13–20 days of pregnancy; 3–4 and 18 months old rats – in the model of acute hypobaric hypoxia) are presented. The learnability of rats was measured in Morris labyrinth. The highest level of activity and caspase-3 expression in brain was exposed with 3–4 months old rats. In hypobaric hypoxia model the lowering of learnability of rats was observed against the background of significant increase of caspase-3 activity level, especially as with 21-days old rats. Pinealon introduction in hypobaric hypoxia models ascertained an improvement of mnesic functions of rats relative to animals, that were not introduced tripeptid before hypobaric hypoxia. The supposition was made that pinealon effects on learnability are connected with its effects on caspase activity in the brains of rats: the effect of pinealon on protease activity has age-dependent pattern.

Keywords: pinealon, rats of different ages, caspase-3, Morris labyrinth

С 90-х гг. XX в. возросло число фундаментальных и прикладных исследований, затраги-

вающих все уровни организации мозга – от клеточного до системного и организменного. Одной из фундаментальных проблем нейробиологии и медицины является исследование адаптивных

реакций нейронов мозга на воздействие внешней среды, особенно при действии повреждающих факторов. Особое внимание уделяется проблемам созревания центральной нервной системы, ее развития в критические периоды [Шулейкина, Хаютин, 1989; Раевский, 1991; Граф и др., 2005; Резников, 2004; Шабанов и др., 2011; Шалыпина и др., 2001 и др.], а также вопросам функционирования мозга в процессе старения [Менджеричкий и др., 2013; Хавинсон и др., 2003 и др.].

К настоящему времени накоплено большое количество данных о роли экзогенных и эндогенных механизмов устойчивости мозга к стрессовым факторам, в том числе выявлены функциональные особенности разных нейробиохимических систем (медиаторных, ферментативных, свободнорадикальных, протеолитических и т.д.) у особей с разным уровнем устойчивости к стрессу [Ашмарин, Стукалов, 1999; Гуляева и др., 1989; Гуляева, 2003; Huesmann, Clayton, 2006; Sherstnev et al., 2004, 2006; Stepanichev et al., 2005 и др.]. Несмотря на то что все эти вопросы широко исследуются, до сих пор нет цельного представления как об индивидуально-типологических и популяционных, так и онтогенетических механизмах резистентности мозга к ишемии/гипоксии. В частности, большой интерес представляет проблема нейрональной пластичности, а также вопрос о роли протеолитического фермента каспазы-3 в обеспечении нейрональной пластичности и реализации когнитивных функций в онтогенезе крыс в норме, условиях ишемии/гипоксии, а также введения пептидных препаратов.

В связи с этим вопросы, связанные с изучением различных механизмов толерантности мозга к гипоксии, являются актуальными. Особое внимание уделяется препаратам, обладающим общесистемными адаптогенными свойствами, к которым, в том числе, относят короткие пептиды.

Целью данной работы явилось исследование влияния короткого пептидного препарата (пинеалона) на обучаемость и показатели протеазной активности мозга крыс разного возраста в моделях гипобарической гипоксии.

Методы исследования

Все эксперименты с животными были выполнены в соответствии с этическими принципами и нормативными документами, рекомендован-

ными Европейским научным фондом (ESF) и декларацией о гуманном отношении к животным.

В исследовании использованы 21-суточные крысы ($n=72$); половозрелые беспородные крысы-самцы в возрасте 3–4 месяцев массой 250–350 г ($n=72$), 18-месячные крысы-самцы ($n=68$); беременные беспородные крысы (180–200 г) с 21–22-дневным циклом гестации ($n=16$). Срок беременности самок крыс определяли, считая со дня обнаружения спермиев в вагинальном мазке. После совокупления через 6–8 часов осуществляли цитологическое исследование содержимого влагалища, и беременных крыс изолировали.

С целью выявления факторов устойчивости к гипоксии мозга исследовано влияние разных видов гипоксии мозга на выживаемость, латентное обучение, а также активность/содержание каспазы-3. Проводили сравнительный анализ изучаемых функциональных показателей у животных разного возраста (21-дневных, 3–4-месячных и 18-месячных крыс).

В качестве моделей гипоксии мозга использовали пренатальную гипобарическую гипоксию (ГГ) и острую гипобарическую гипоксию (ОГГ). Гипобарическую гипоксию моделировали путем помещения беременных самок в приточно-вытяжную барокамеру при 66,41 кПа (3500 м над уровнем моря) на 3 часа. Воздействии производили с 13 по 20 (предплодный и плодный периоды) день беременности. Острую гипобарическую гипоксию проводили 3–4-месячным и 18-месячным животным в том же режиме: 66,41 кПа (3500 м над уровнем моря) на 3 часа.

При исследовании механизмов пептидной регуляции функций нервной системы использовали пинеалон, который представляет собой синтетический трипептид. Пинеалон синтезирован в Институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН (г. Санкт-Петербург). Препарат вводили внутривентрикулярно в течение 5 суток до воздействия (у 3–4-месячных животных и 18-месячных крыс) или в течение всей беременности самок (при исследовании эффектов пренатальной гипоксии) в дозировке 10 мкг/кг массы тела [Mendzeritsky et al., 2011].

Латентное обучение исследовали в лабиринте Морриса [Morris, 1984]. Проводили изучение времени поиска скрытой платформы на 1-е – 3-и сутки эксперимента.

Активность каспазы-3 определяли в структурах головного мозга флуориметрическим ме-

тодом, описанным в работах [Яковлев и др., 2004; Bradford, 1976]. Содержание активной каспазы-3 находили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы фирмы «Biosource» (Бельгия) согласно инструкциям производителей. Исследования выполнены на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Alisei» (Италия).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.5. Различия между группами определяли, используя параметрический (t-критерий Стьюдента) метод анализа.

Результаты исследования

Согласно полученным результатам исследования показателя выживаемости крыс, перенесших гипоксическое воздействие, установлено, что в модели пренатальной гипобарической гипоксии процент гибели новорожденных крыс составил 20 %. В модели острой гипобарической гипоксии процент гибели 3–4-месячных крыс составил 37,5 %, а в группе 18-месячных крыс – 43,3 %.

У животных, перенесших пренатальную ГГ, наблюдали высокое значение времени поиска скрытой платформы на 1-й день тестирования в лабиринте Морриса среди всех животных. К 3-му дню тестирования у этих крыс данный показатель становится еще выше (табл. 1). То есть обучения (закрепления навыка поиска скрытой платформы) не происходило.

Поиск связи между обучением и активностью данной протеазы представляет большой интерес [Algeciras-Schimmich et al., 2002; Los et al., 2001]. Установлено, что в мозге 21-дневных крыс, перенесших пренатальную гипобарическую гипоксию, выявлено возрастание активности каспазы-3 относительно контроля (табл. 2). В модели введения пинеалона в течение всей беременности и моделирования гипобарической гипоксии, у 21-дневных крыс активность каспазы-3 была ниже контрольного уровня в структурах мозга, но повышено ее содержание в коре больших полушарий на 161 % ($p < 0,01$) относительно контроля (табл. 3).

При изучении эффектов гипобарической гипоксии на латентное обучение 3–4-месячных крыс установлено снижение времени поиска

скрытой платформы к 3-м суткам тестирования. Однако по сравнению с контрольной группой обучение крыс было менее эффективно: в течение всего тестирования показано повышение времени поиска скрытой платформы у животных, которым моделировали острую гипобарическую гипоксию относительно контроля (табл. 1).

Также следует отметить, что у 3–4-месячных крыс время поиска скрытой платформы было ниже, чем у 21-дневных крыс, подвергнутых пренатальной гипобарической гипоксии.

При этом у 3–4-месячных крыс в модели острой гипобарической гипоксии происходило изменение активности каспазы-3 только в стволовых структурах мозга; содержание активной каспазы-3 не выявлено относительно контроля (табл. 2–3). При введении пинеалона у 3–4-месячных крыс происходило повышение активности каспазы-3 в стволовых структурах ($p < 0,05$) и содержания активной каспазы-3 в коре больших полушарий ($p < 0,05$) и стволовых структурах ($p < 0,05$). Введение трипептида перед острой гипобарической гипоксией способствовало тому, что значения активности и содержания активной каспазы-3 в мозге соответствовали контрольному уровню. Таким образом, с возрастом происходит изменение активности данной протеазы в мозге, что, вероятно, определяет возрастные различия в реагировании организма на введение пинеалона.

В контрольной группе 18-месячных крыс время поиска скрытой платформы в первый день эксперимента было на 22 % ($p < 0,05$) выше, но на 2-й день тестирования – ниже на 54 % ($p < 0,05$) уровня 3–4-месячных крыс контрольной группы. К 3-му дню эксперимента данный показатель у крыс разного возраста контрольных групп (3–4- и 18-месячных) не различался. Введение трипептида 18-месячным крысам способствовало повышению времени поиска скрытой платформы на 1-й день эксперимента относительно контрольной группы 18-месячных животных, но к 3-м суткам данный показатель не различался в этих группах. Еще более значительное повышение времени поиска скрытой платформы относительно контроля на 1–2-й день эксперимента выявлены в группе 18-месячных животных, в модели введения пинеалона перед острой гипобарической гипоксией (табл. 1).

Таблица 1

Результаты исследования когнитивной функции крыс разного возраста в водном лабиринте Морриса в моделях гипоксии, с, M±m

Сумма четырех попыток	Первый день тестирования	Второй день тестирования	Третий день тестирования
21-дневные крысы			
Контроль			
(n = 72)	38,5±4,1	21,3±2,1	18,7±1,7*
ГГ (13–20-й день беременности)			
(n = 60)	109,5±15,8#	106,4±15,7#	121,9±19,0 #
Пинеалон			
(n = 32)	38,3±5,9	23,3±4,9*	13,7±1,8* #
Пинеалон + ГГ 13–20-й день беременности			
(n = 80)	41,8±3,2 ●	32,3±1,8 # ●	14,2±1,2* ●
3–4-месячные крысы			
Контроль			
(n = 72)	28,5±1,1	11,6±0,3	8,5±0,3
Острая гипоксическая гипоксия			
(n = 28)	37,5±1,5*	24,5±0,1*	17,8±0,7*
Пинеалон			
(n = 32)	23,5±1,1	9,3±0,4*	5,8±0,2*#
Пинеалон + острая гипоксическая гипоксия			
(n = 80)	26,4±1,2	28,1±1,8#	9,2±0,5*
18-месячные крысы			
Контроль			
(n=32)	34,8±1,1	5,3±0,2*	9,2±0,4*
Острая гипоксическая гипоксия			
(n=32)	43,0±2,0#	15,0±0,7*,#	16,7±0,7*,#
Пинеалон			
(n=32)	47,4±2,3#	23,9±1,1*,#,●	9,5±0,4*,●
Пинеалон + острая гипоксическая гипоксия (n=8)			
(n=32)	56,8±2,4#,●	30,9±1,5*,#,●	7,3±0,3*,#,●

Примечание: * – достоверное (p<0,05) снижение времени поиска платформы относительно 1-го дня тестирования,

– достоверные (p<0,05) отличия показателей относительно контроля;

● – достоверные (p<0,05) отличия показателей относительно группы крыс в модели гипоксического воздействия.

Таблица 2

Активность каспазы-3 в структурах мозга крыс разного возраста в моделях гипоксии и введения пинеалона, M±m

Группы / структуры мозга	Кора больших полушарий	Стволовые структуры
21-дневные крысы		
контроль	2,6±0,1	3,5±0,4
ГГ 13-20 сутки беременности	3,1±0,2*	4,4±0,2
Пинеалон	1,1±0,1*	1,7±0,12*
ГГ 13–20-й день беременности + пинеалон	2,1±0,1*	2,6±0,1*
3-4-месячные крысы		
	Кора больших полушарий	Стволовые структуры
контроль	3,9±0,3	2,85±0,16
ОГГ	4,3±0,3	4,52±0,24*
Пинеалон	3,8±0,1	3,68±0,14*
Пинеалон + ОГГ	3,2±0,2	2,58±0,11
18-месячные крысы		
контроль	0,8±0,04	1,0±0,1
ОГГ	1,9±0,06*	1,9±0,3*
Пинеалон	1,2±0,1*	1,3±0,1*
Пинеалон + ОГГ	1,0±0,1	1,4±0,4*

Примечание: * – достоверное (p<0,05) изменение активности каспазы-3 относительно контроля.

Таблица 3

Содержание активной каспазы-3 (нг/г ткани) в мозге крыс разного возраста в моделях гипоксии и введения пинеалона, M±m

Группа	Кора больших полушарий	Стволовые структуры
21-дневные крысы		
контроль	11,3±0,08	13,5±0,6
ОГГ 13-20 сутки беременности	14,6±0,47	16,5±0,6
Пинеалон	17,3±0,70*	19,4±0,9*
Пинеалон + ОГГ 13–20-й день беременности	29,6±1,31*	14,7±0,7
3-4-месячные крысы		
контроль	10,1±0,4	12,0±0,5
ОГГ	11,8±0,5	12,1±0,6
Пинеалон	13,5±0,6*	16,7±0,7*
Пинеалон + ОГГ	12,0±0,5	15,5±0,7
18-месячные крысы		
Содержание каспазы-3		
контроль	8,8±0,3	8,9±0,4
ОГГ	8,5±0,4	9,4±0,5
Пинеалон	12,6±0,6*	13,6±0,6*
Пинеалон + ОГГ	12,4±0,6*	13,2±0,5*

Примечание: * – достоверные отличия показателей относительно контрольного уровня при $p < 0,05$.

После острой гипобарической гипоксии у 18-месячных крыс значительно возрастает активность каспазы-3 и в коре больших полушарий и в стволовых структурах, в то же время содержание данной протеазы не изменилось относительно контроля (табл. 2–3).

В головном мозге крыс 18-месячного возраста в модели острой гипобарической гипоксии и предварительного введения пинеалона выявлены выраженные региональные особенности активации каспазы-3. После ОГГ происходило значительное повышение активности фермента как в коре (на 131 %; $p < 0,001$), так и в стволовых структурах (на 82 %; $p < 0,01$) мозга. Однако на содержание активной каспазы-3 ОГГ не влияла.

Введение пинеалона вызывало повышение каспазной активности в коре больших полушарий и стволовых структурах мозга 18-месячных животных на 34 и 27 % ($p < 0,05$) соответственно.

Введение пинеалона перед ОГГ способствовало снижению активности фермента в коре больших полушарий на 48 % ($p < 0,05$), а в стволовых структурах – на 24 % ($p < 0,05$) относительно группы животных в модели ОГГ. Однако в стволовых структурах активность фермента была выше (на 38 %; $p < 0,05$), чем в контроле. Но, принимая тот факт, что пинеалон способствовал значительному увеличению выжива-

емости животных у 18-месячных животных после ОГГ, можно предполагать, что умеренная активация каспазы-3 в стволовых структурах мозга является отражением пластических перестроек, направленных на повышение адаптационных реакций организма в ответ на стрессорное воздействие. Введение пинеалона 18-месячным крысам способствует также повышению экспрессии каспазы-3 в структурах мозга в модели гипобарической гипоксии (в отличие от 21-дневных и 3–4-месячных животных).

Обсуждение результатов исследования

Выявленные эффекты пинеалона на латентное обучение крыс разного возраста можно объяснить связанными с возрастом изменениями протеазной активности в структурах мозга животных. В моделях гипобарической гипоксии предварительное введение пинеалона способствует снижению эффектов стрессового фактора на протеолитическую активность и содержание активной каспазы-3, тем самым улучшая показатели латентного обучения животных разного возраста.

Мы предполагаем, что эффекты пинеалона связаны с его химическим составом (Glu-Asp-Arg), который близок к составу RGD-

последовательности каспазы-3 (аргинин-глицин-аспартат) вблизи активного ее центра. Данная последовательность вовлечена во внутримолекулярное взаимодействие, придающее молекуле профермента конформацию, при которой протеазная активность снижена [Gulyaeva et al., 2003]. Также известно, что аргинин-содержащие пептиды, к которым относится пинеалон, минимизируют проявления окислительного стресса и активируют систему «синтаза оксида азота – оксид азота» [Малахов и др., 2009], таким образом, снижая вероятность развития нейровоспалительных процессов.

С другой стороны, поскольку с возрастом происходит снижение активности каспазы-3 в мозге, повышение активности каспазы-3 в стволовых структурах под влиянием пинеалона может свидетельствовать об активации процесса нейрогенеза [Tang et al., 2009] у старых крыс относительно контрольной группы животных того же возраста. Известно, что каспаза-3 участвует не только в реализации апоптоза, но и во многих стадиях клеточного цикла и в процессах пролиферации [Waczak, Los, 2002]. Недавние работы расширили представления о роли каспазы-3 в адапционных реакциях в ЦНС. Каспаза-3 является наиболее представленной цистеиновой протеазой в мозге и играет ключевую роль в синаптической пластичности благодаря участию в регуляции ряда сигнальных систем мозга, отвечающих за установление межнейронных связей, что важно для реализации адаптивных реакций на процесс старения.

Также обращают на себя внимание различия в изменении содержания и активности каспазы-3 в разных экспериментальных моделях, что можно объяснить тем, что в цитозоле уровень активности данного фермента может изменяться под влиянием различных факторов. Например, максимум активности каспазы-3 достигает при близких к нейтральным значениям pH [Benson et al., 1999], однако определенный уровень активности данная протеаза проявляет при кислых значениях pH [Onufriev et al., 2009; Yakovlev et al., 2008]. Это может быть связано со способностью каспаз к быстрой активации в большом количестве в ответ на слабое воздействие подходящих индуцирующих сигналов [Kanamori et al., 2010]. Поэтому в разных экспериментальных моделях в мозге формируются определенные усло-

вия для реализации эффектов каспазы-3. Субстратом для каспазы-3 служит множество белков цитоскелета (ламинин, G-актин, фодрин, пресенилин), ферменты репарации ДНК и регуляторы клеточного цикла (PARP, pRb), протеинкиназы (MEKK 1, FAK, PAK 2) – так называемые «субстраты смерти» [Takahashi et al., 2006], а также белков ацетилхолинергических рецепторов. Повышение/снижение активности каспазы-3 под влиянием введения пептидных препаратов и воздействия стрессового фактора приводит к определенным изменениям потенциал-зависимых каналов рецепторов. Это, в свою очередь, влияет на процесс консолидации следа памяти. По другим данным начальный этап формирования долговременной памяти инициирует значимое возрастание активности апоптоза в гиппокампе. Упрочение долговременной пространственной памяти ассоциировано с достоверными изменениями показателей дифференцировки и запрограммированной гибели вновь образованных клеток в префронтальной коре. Например, введение ингибитора каспазы-3 в мозг крыс в период ее естественной активации в гиппокампе (18-й день) приводит к отдаленным нарушениям обучения реакции активного избегания [Сторожева и др., 2010].

Таким образом, нарушения развития поведения могут быть связаны с изменениями синаптической пластичности в результате временного блокирования (в условиях стресса) или связанного с возрастными изменениями экспрессии и/или активности каспазы-3.

Выводы

В норме активность и экспрессия каспазы-3 в мозге крыс повышаются к 3–4-месячному возрасту, а к 18 месяцам значительно снижаются относительно предыдущих возрастных периодов.

Снижение обучаемости животных разного возраста в моделях гипобарической гипоксии сопровождается чрезмерным повышением активности каспазы-3.

В норме введение пинеалона способствует умеренному повышению активности каспазы-3 в структурах мозга крыс разного возраста и улучшению мнестических функций относительно животных контрольных групп. В моделях гипобарической гипоксии мозга введение пинеа-

лона повышает уровень обучаемости крыс относительно животных, которым в условиях стрессового воздействия не вводили трипептид. Введение пинеалона имеет возраст-зависимое влияние на активность каспазы-3 в мозге животных; в мозге у 18-месячных крыс в модели гипобарической гипоксии введение пинеалона способствует повышению экспрессии каспазы-3.

Работа поддержана базовой частью Госзадания МОиН РФ № 213.01–11/2014–32.

Литература

- Ашмарин ИП, Стукалов ПВ, Ещенко НД.* Биохимия мозга. СПб., 1999.
- Граф АВ, Маслова МВ, Маклакова АС* и др. Антенатальная острая гипоксия на разных стадиях эмбриогенеза изменяет паттерны поведения и уровень биомининов у потомства. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2005; 91(2): 152–157.
- Гуляева НВ, Обидин АБ, Левшина ИП* и др. Влияние карнозина на показатели свободнорадикального окисления липидов при остром стрессе у крыс. Науч. докл. высш. школы. Биол. науки. 1989; 8: 5–16.
- Гуляева НВ.* Неапоптотические функции каспазы-3 нервной. Биохимия. 2003; 68: 1459–1470.
- Малахов ВО, Завгородняя ГМ, Личко ВС* и др. Проблема оксида азота в неврологии. Сумы: СумДПУ им. А.С. Макаренко. 2009.
- Менджерский АМ, Карантыш ГВ, Рыжак ГА, Абрамчук ВА.* Влияние коротких пептидов на навигационное научение и систему каспазы-3 в структурах мозга крыс в модели острой гипоксической гипоксии. Успехи геронтологии. 2013; 26(2): 252–257.
- Раевский ВВ.* Онтогенез медиаторных систем мозга. М.: Наука. 1991.
- Резников АГ.* Перинатальная модификация развития нейроэндокринной системы: феномены и механизмы. Проблемы эндокринологии. 2004. 50(4): 42–48.
- Сторожева ЗИ, Шерстнев ВВ, Юрасов ВВ* и др. Нейрогенез и апоптоз в зрелом мозге при формировании и упрочении долговременной памяти. Нейрохимия. 2010; 2: 130–137.
- Хавинсон ВХ, Кветной ИМ, Южаков ВВ* и др. Пептидная регуляция гомеостаза. СПб. Наука. 2003.
- Шабанов ПД, Лебедев АА, Бычков ЕР, Айранетов МИ.* Потребление алкоголя во время беременности изменяет активность рецепторов дофамина и обмен моноаминов в мозге плодов и новорожденных крысят. Наркология. 2011; 8:51–56.
- Шаляпина ВГ, Зайченко ИН, Ордян НЭ, Батыев АС.* Изменение нейроэндокринной регуляции приспособительного поведения крыс после стресса в позднем пренатальном онтогенезе. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2001; 57(9): 1193–1201.
- Шулейкина КВ, Хаятин СН.* Развитие теории синстемогенеза на современном этапе. Журн. высш. нерв. деят. 1989; 1: 3–15.
- Яковлев АА, Перегуд ДИ, Павлова ТВ.* Эффекты острого введения пентилентетразола и пентилентетразолового киндинга: окислительный стресс и активность NO-синтазы в мозге. Нейрохимия. 2004; 21(1): 58–67.
- Algeciras-Schimmich A, Barnhart BC, Peter ME.* Apoptosis – independent functions of killer caspases. Curr. Opin. Cell. Boil. 2002; 14 (16): 721–726.
- Benson RSP, Dive C, Watson, JM.* Cytoplasmic acidification is not an effector mechanism of VP16 or DEX-induced apoptosis in CEM T leukaemia cells. J. Cell Sci. 1999; 112: 1755–1760.
- Bradford MM.* A rapid and sensitive method for the quantization of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 1976; 72: 248–254.
- Graf AV, Maslova MB, Maklakova AS & dr.* Antenatnaya ostraya gipoksiya na raznyh stadiyah embriogeneza izmenyaet patterny povedeniya i uroven bioaminov u potomstva. Ross. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova. 2005; 91(2): 152–157.
- Gulyaeva NV, Kudryashov I, Kudriashova I.* Caspase activity is essential for long term potentiation. J. Neurosci. Res. 2003; 73: 853–864.
- Gulyaeva NV, Obidin AB, Levshina IP & dr.* Vliyanie karnozina na pokazateli svobodnoradikalnogo okisleniya lipidov pri ostrom stresse u kryс. Nauch. dokl. Vyssh. shkoly. Biol. nauki. 1989; 8: 5–16.
- Gulyaeva NV.* Neapoptoticheskie funkicii kaspazy-3 nervnoy. Biohimiya. 2003; 68: 1459–1470.
- Havinson VH, Kvetnoy IM, Yuzhakov VV & dr.* Peptidnaya regulyaciya gomeostaza. SPb.: Nauka. 2003.
- Huesmann GR, Clayton DF.* Dynamic role of postsynaptic caspase-3 and BIRC4 in zebra finch song-response habituation. Neuron. 2006; 52 (6): 1061–1072.
- Kanamori A, Catrinescu MM, Kanamori N & al.* Superoxide is an associated signal for apoptosis in axonal injury. Brain. 2010; 133: 2612–2625.
- Los M, Stroh C, Jänicke RU et al.* Caspases: more than just killers? Trends Immunol. 2001; 22 (1): 31–34.
- Malahov VO, Zavgordnya GM, Lichko VS & dr.* Problema oksida azota v nevrologii. Sumy: SumDPU im. A.S. Makarenko. 2009.
- Mendzeritsky AM, Karantysh GV, Ivonina KO.* Effects of introduction of short peptides before the occlusion of carotid arteries on behaviour and activity caspase-3 in the brain of old rats. Advances in Gerontology. 2011; 24(1): 74–79.
- Mendzherickiy AM, Karantysh GV, Ryzhak GA, Abramchuk VA.* Vliyanie korotkih peptidov na

navigacionnoe nauchenie i sistemu kaspazy-3 v strukturah mozga krys v modeli ostroy gipoksicheskoy gipoksii. *Uspehi gerontologii*. 2013; 26(2): 252–257.

Morris RG. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J. Neurosci. Meth.* 1984; 11: 47–60.

Onufriev MV, Yakovlev AA, Lyzhin AA et al. A secreted caspase-3-substrate-cleaving activity at low pH belongs to cathepsin B: a study on primary brain cell cultures. *Biochemistry. Mosc.* 2009; 74(3): 281–287.

Reznikov AG. Perinatalnaya modifikaciya razvitiya neyroendokrinnoy sistemy: fenomeny i mehanizmy. *Problemy endokrinologii*. 2004. 50(4): 42–48.

Shabanov PD, Lebedev AA, Bychkov ER, Ayrapetov MI. Potreblenie alkogolya vo vremya beremennosti izmenyaet aktivnost receptorov dofamina i obmen monoaminov v mozge plodov i novorozhdennykh krysyat. *Narkologiya*. 2011; 8: 51–56.

Shalyapina VG, Zaychenko IN, Ordyan NE, Batuev AS. Izmenenie neyroendokrinnoy regulyatsii prisposobitelnogo povedeniya krys posle stressa v pozdnem prenatalnom ontogeneze. *Ross. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova*. 2001; 57(9): 1193–1201.

Sherstnev VV, Skvortsova VI, Gruden' MA et al. Protein HLDF and antibodies to it as molecular pathogenetic factors and new markers of acute cerebral blood circulation disturbances. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova*. 2004; 12: 53–59.

Sherstnev VV, Yurasov VV, Storozheva ZI. Biochemical markers of apoptosis in different parts of the brain during

learning. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2006; 36 (9): 915–919.

Shuleykina KV, Hayutin SN. Razvitie teorii sistemogeneza na sovremennom etape. *Zhurn. vyssh. nerv. deyat.* 1989; 1: 3–15.

Stepanichev MY, Kudryashova IV, Yakovlev AA et al. Central administration of a caspase inhibitor impairs shuttle-box performance in rats. *Neuroscience*. 2005; 136(2): 579–591.

Storozheva ZI, Sherstnev VV, Yurasov VV & dr. Neyrogenez i apoptoz v zreloom mozge pri formirovani i uprochenii dolgovremennoy pamyati. *Neyrohimiya*. 2010; 2: 130–137.

Takahashi K, Takatani T, Uozumi Y. Molecular mechanisms of cardioprotection by taurine on ischemia-induced apoptosis in cultured cardiomyocytes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2006; 583: 257–263.

Tang H, Wang Y, Xie L et al. Effect of neural precursor proliferation level on neurogenesis in rat brain during aging and after focal ischemia. *Neurobiol. Aging*. 2009; 30(2): 299–308.

Waczak H, Los M. Caspases: their role in cell death and cell survival. New York. 2002.

Yakovlev AA, Gorokhovatsky AY, Onufriev MV et al. Brain cathepsin B cleaves a caspase substrate. *Biochemistry. Mosc.* 2008; 73 (3): 332–336.

Yakovlev AA, Peregud DI, Pavlova TV. Effekty ostrogo vvedeniya pentilentetrazola i pentilentetrazolovogo kindlinga: okislitelnyy stress i aktivnost NO-sintazy v mozge. *Neyrohimiya*. 2004; 21(1):58–67.