

**ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО α -ТОКОФЕРОЛА
НА ПОВЕДЕНИЕ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ
РАЗНЫХ ОТДЕЛОВ ЦНС ПОЛОВОЗРЕЛЫХ САМЦОВ КРЫС**

Кулешова Ольга Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Астраханский государственный университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1, pozdniakova_olga@list.ru

Теплый Дмитрий Давидович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Астраханский государственный университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1, dima.teply@yandex.ru

В связи с широким спектром влияний со стороны α -токоферола на организм и непрекращающимися в литературе спорами о целесообразности его применения во время беременности рассмотрели влияние материнского α -токоферола на поведение и свободнорадикальный гомеостаз в тканях ЦНС их половозрелых потомков. В эксперименте участвовали 16 первородящих самок беспородных белых крыс, которые, начиная со второго дня беременности, перорально получали масляный раствор α -токоферола в расчёте 1 мг / 100 г массы тела, группа контроля получала соответствующие дозы рафинированного подсолнечного масла. У их потомства мужского пола в возрасте 90 дней изучали поведенческие реакции с помощью Суок-теста и изменение свободнорадикального гомеостаза в тканях коры головного мозга, мозжечка и спинного мозга. Исследовательская и локомоторная составляющие поведения опытной группы увеличились, анксиолитического эффекта отмечено не было. Свободнорадикальный гомеостаз изменялся в зависимости от уровня ЦНС: более значительные изменения были отмечены в нижележащих отделах – в спинном мозге. Наиболее значительной модификации были подвергнуты уровни активности СОД и ОМБ: колебания разной модальности были зафиксированы во всех рассмотренных отделах. Таким образом, изменения в поведении животных носят положительный характер, однако рост продуктов свободнорадикального окисления и снижение активности СОД символизируют о дополнительной нагрузке, которая легла на регуляторные системы, отвечающие за локомоторную активность животных.

Ключевые слова: α -токоферол, самцы, свободнорадикальный гомеостаз, окислительная модификация белков, супероксиддисмутаза, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система

**EFFECT OF PRENATAL α -TOCOPHEROL ON THE BEHAVIOR
AND FREE RADICAL HOMEOSTASIS
OF DIFFERENT PARTS OF THE CNS OF MATURE MALE RATS**

Kuleshova Olga N., Ph. D. (Biology), Senior Researcher, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russian Federation

Tepliy Dmitry D., Ph. D. (Biology), Senior Researcher, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russian Federation

In connection with the wide range of effects of α -tocopherol on the organism and the ongoing debate in the literature about the feasibility of its use during pregnancy, we considered the effect of maternal α -tocopherol on the behavior and free radical homeostasis

in the CNS tissues of their sexually mature offspring. The experiment involved 16 primiparous females of mongrel white rats, who, starting from the 2nd day of pregnancy, orally received an oil solution of α -tocopherol at the rate of 1 mg / 100 g of body weight, the control group received appropriate doses of refined sunflower oil. In their male offspring at the age of 90 days, behavioral responses in the Suok-test and changes in free radical homeostasis in the tissues of the cerebral cortex, cerebellum and spinal cord were studied. The research and locomotor component of the behavior of the experimental group increased, and there was no anxiolytic effect. Free radical homeostasis changed depending on the level of the CNS: more significant changes were noted in the underlying parts – in the spinal cord. The most significant modification was made to the activity levels of SOD and OMP: fluctuations of different modality were observed in all the considered departments. Thus, changes in animal behavior are positive, however, the growth of free radical oxidation products and a decrease in SOD activity symbolize an additional load that has fallen on the regulatory systems responsible for the locomotor activity of animals.

Keywords: *alpha-tocopherol, males, free radical homeostasis, oxidative modification of proteins, superoxide dismutase, lipid peroxidation, antioxidant system*

Проблема пренатальных влияний разного характера и их последствий становится всё более актуальной: внутриутробная адаптация к изменённым условиям развития определяет особенности функционирования организма на протяжении всего постнатального онтогенеза [14]. Различные по характеру воздействия могут нести как положительные эффекты, так и значительно повышать риски развития организма [15]. Наиболее чутко на изменения среды реагирует ЦНС, функциональное состояние которой определяет процессы созревания и функционирования организма на протяжении всех дальнейших этапов онтогенеза [17].

Одним из нутриентов и биологически активных веществ, зарекомендовавших себя в экспериментальной и клинической практике и применяемых в составе пищевых добавок и витаминных комплексов для беременных, является α -токоферола ацетат. Известно, что α -токоферол обладает довольно широким спектром оказываемых эффектов, эффективно регулирует окислительные процессы [12; 19], является мощным биологическим регулятором метаболизма клетки, обладает выраженными нейропротекторными свойствами, а также влияет на экспрессию генов ряда биологически активных компонентов [6; 7; 16].

В связи с широким спектром влияний со стороны α -токоферола на организм и непрекращающимися в литературе спорами о целесообразности его применения [1; 8], изучили отсроченные влияния пренатального α -токоферола на поведение и свободно-радикальный гомеостаз в тканях ЦНС половозрелых самцов крыс.

Материалы и методы исследования. В эксперименте участвовали восемь самок беспородных белых крыс в возрасте шести-восьми месяцев и их половозрелое потомство (40 самцов). У самок определяли стадии эстрального цикла стандартным методом взятия влажалищного мазка [2]. При обнаружении эструса или проэструса к самке подсаживали самца. Первым днём беременности считали день обнаружения в мазке сперматозоидов. Самки, начиная со второго дня беременности, перорально получали масляный раствор α -токоферола в расчёте 1 мг / 100 г массы тела. Группа контроля получала соответствующие дозы рафинированного подсолнечного масла. В возрасте 90 дней поведение потомства этих самок мужского пола изучали с применением Суок-теста [9]. На следующий день животных усыпляли с помощью этаминала натрия, декапитировали, головной и спинной мозг выделяли на холоде, готовили 10%-е гомогенаты на 0,1 М фосфатном буфере. Изменение свободнорадикального гомеостаза оценивали в гомогенатах ткани коры больших полушарий, мозжечка и спинного мозга.

Все методики по изучению свободнорадикального гомеостаза были проведены не позднее двух недель с момента выделения ткани и приготовления гомогенатов. Свободнорадикальный гомеостаз оценивали по уровню активности супероксиддисмутазы (СОД) [11], уровню продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3], продуктов окислительной модификации белковых молекул (ОМБ) [5], перерасчёт активности СОД и ОМБ производили на 1 г белка, уровень которых определяли по методу Лоури. Статистическая обработка полученных результатов производилась с применением критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Как видно из таблицы 1, материнский α -токоферол привёл к увеличению горизонтальной активности ($p < 0,001$), ориентаций ($p < 0,001$), заглядываний ($p < 0,05$) и переходов из тёмной в светлую область поля ($p < 0,01$), к снижению числа остановок ($p < 0,001$), остановок у границы ($p < 0,05$) и их продолжительности ($p < 0,001$). Продолжительность латентного периода и частота соскальзывания лап остались без изменений, частота падений и груминг в исследуемых группах не были представлены.

Такие изменения в поведении могут свидетельствовать о снижении тревожности и росте доли исследовательского компонента в поведении животных, матери которых во время беременности получали в пищу α -токоферол.

Таблица 1

**Влияние пренатального α -токоферола
на поведение половозрелых самцов крыс, $M \pm m$**

Параметры поведения	Контроль, $n = 12$	α -Токоферол, $n = 7$
Латентный период, с	$4,0 \pm 0,71$	$5,0 \pm 0,31$
Горизонтальная активность, кв.	$24,7 \pm 3,89$	$79,5 \pm 5,43^{***}$
Скорость перемещения, кв. / мин.	$4,9 \pm 0,58$	$13,4 \pm 1,28^{***}$
Остановки, шт.	$4,90 \pm 1,171$	$0 \pm 0^{***}$
Длительность остановки, с	$68,18 \pm 4,866$	$0 \pm 0^{***}$
Средняя длительность остановки, с	$13,63 \pm 1,092$	$0 \pm 0^{***}$
Норки, шт.	$9,5 \pm 1,28$	$18,6 \pm 3,99^*$
Груминг, шт.	$0,18 \pm 0,12$	0 ± 0
Ориентации, шт.	$6,45 \pm 0,74$	$12,5 \pm 0,921^{***}$
Переходы, шт.	$1,1 \pm 0,25$	$3,25 \pm 0,380^{**}$
Остановки у границы, шт.	$0,33 \pm 0,152$	$0 \pm 0^*$
Соскальзывания, шт.	$1,72 \pm 0,177$	$1,68 \pm 0,18$

Примечание: достоверные различия между контрольными и опытными животными (критерий Стьюдента) обозначены для уровней статистической значимости: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Для более детального анализа уровня тревожности половозрелых самцов крыс, матери которых во время беременности получали α -токоферол, некоторые параметры их поведения (уровень горизонтальной активности, скорость перемещения, количество заглядываний и ориентаций) были проанализированы в зависимости от степени освещённости (модификация теста «Чёрно-белая камера»). В результате было выявлено, что материнский α -токоферол значительно увеличил у половозрелых потомков горизонтальную активность в светлой части теста ($p < 0,01$) и количество заглядываний за край платформы ($p < 0,001$), но привёл к снижению количества ориентаций ($p < 0,001$) и длительности пребывания животных в освещённой части теста ($p < 0,001$; табл. 2).

Таким образом, поведение животных, матери которых получали токоферол с пищей во время беременности, характеризуется увеличением двигательной и исследовательской активности. Результаты анализа анксиолитического эффекта от пренатального α -токоферола были не столь однозначны: несмотря на снижение времени пребывания животных в освещённой части теста, некоторые параметры их ориентировочно-исследовательского поведения (число пересечённых квадратов и заглядывания за край платформы) были увеличены. Тем не менее, полученные данные позволяют сделать вывод о положительном влиянии на поведение животных пренатального α -токоферола. Результатами, полученными другими авторами, подтверждается позитивное влияние пренатального α -токоферола на поведение и когнитивные структуры мозга взрослых животных. Так, по данным M. Shichiri [18], пренатальное введение α -ТФ мышам с синдромом Дауна приводило к коррекции поведения и их когнитивных нарушений. Известна роль α -токоферола в регуляции клеточных сигнальных молекул и их целевых белков, участие в нейропластичности и восстановлении дисфункций, вызванных адаптациями, и, как следствие, регуляции когнитивных функций и эмоций [13].

Таблица 2

Влияние пренатального α -токоферола на анксиолитический компонент в поведение половозрелых самцов крыс, $M \pm m$

Параметры поведения	Контроль, $n = 12$		α -Токоферол, $n = 7$	
	тёмный	светлый	тёмный	светлый
Горизонтальная активность, кв.	24,0 \pm 3,39	4,7 \pm 1,23 ^{###}	45,0 \pm 6,68 [*]	22,2 \pm 3,46 ^{*** ##}
Длительность пребывания, с.	212,0 \pm 20,89	88,45 \pm 9,51 ^{###}	239,5 \pm 29,90	60,5 \pm 9,03 ^{* ###}
Скорость перемещения, кв. / мин.	5,0 \pm 0,60	10,0 \pm 1,33 ^{##}	11,8 \pm 0,65 ^{***}	20,5 \pm 2,96 ^{*** ##}
Норки, шт.	7,8 \pm 0,67	2,3 \pm 0,27 ^{###}	12,75 \pm 1,43	6,0 \pm 0,57 ^{*** ###}
Ориентации, шт.	4,62 \pm 0,431	1,9 \pm 0,28 ^{###}	10,5 \pm 1,024 ^{***}	2,0 \pm 0,31 ^{###}

Примечание: достоверные различия между контрольными и опытными животными (критерий Стьюдента) обозначены для уровней статистической значимости: ^{*} $p < 0,05$; ^{**} $p < 0,01$; ^{***} $p < 0,001$; достоверные различия между поведением животных в освещённой и тёмной области теста: [#] $p < 0,05$; ^{##} $p < 0,01$; ^{###} $p < 0,001$.

В экспериментальной группе значительно изменился уровень продуктов ОМБ во всех изученных отделах ЦНС (табл. 3): увеличился уровень продуктов, характерных как для стадии инициации, так и для стадии пролонгации процесса ОМБ в мозжечке и спинном мозге, в сенсомоторной коре больших полушарий отмечен рост продуктов ОМБ, характерных для стадии инициации. Увеличение уровня СРО липидов было выявлено в тканях спинного мозга и мозжечка и отразилось в уровне промежуточных продуктов ПОЛ. Уровень активности СОД в экспериментальной группе был также модифицирован, эти изменения носили специфический характер и зависели от уровня ЦНС: в ткани мозжечка активность фермента снижена по сравнению с контрольной группой, а в коре больших полушарий и спинном мозге активность фермента увеличивается. Таким образом, экзогенный материнский α -токоферол, получаемый самками во время беременности, оказал негативное влияние на свободнорадикальный гомеостаз их потомков: был отмечен рост продуктов ОМБ во всех рассмотренных отделах ЦНС и ПОЛ в ткани спинного мозга и мозжечка.

Таблица 3

Отсроченное влияние пренатального α -токоферола на уровень некоторых параметров свободнорадикальный гомеостаза в разных отделах ЦНС у половозрелых самцов крыс, $M \pm m$

Группы		Активность СОД, у. е. / мг белка · мин.	СРО белков, у. е. / мг белка		ПОЛ, индекс окисления		
			Инициация, 270 нМ	Элонгация, 370 нМ	Диеновые конъюгаты	Кетодиены и сопряжённые триены	Основания Шиффа
Сенсомоторная кора больших полушарий	Контроль, $n = 12$	0,42 ± 0,044	1,76 ± 0,191	0,677 ± 0,071	0,58 ± 0,028	0,21 ± 0,020	0,086 ± 0,024
	α -Токоферол, $n = 7$	0,79 ± 0,041 ^{##}	2,43 ± 0,262 [#]	0,77 ± 0,051	0,57 ± 0,010	0,26 ± 0,017	0,078 ± 0,019
Мозжечок	Контроль, $n = 12$	0,34 ± 0,032	5,60 ± 0,498	1,09 ± 0,141	0,63 ± 0,010	0,28 ± 0,010	0,034 ± 0,0029
	α -Токоферол, $n = 7$	0,19 ± 0,011 ^{##}	12,36 ± 1,520 ^{##}	3,48 ± 0,520 ^{##}	0,66 ± 0,086	0,63 ± 0,057 ^{##}	0,039 ± 0,0049
Спинной мозг	Контроль, $n = 12$	0,22 ± 0,015	1,27 ± 0,178	0,60 ± 0,071	0,37 ± 0,024	0,12 ± 0,022	0,017 ± 0,0034
	α -Токоферол, $n = 7$	0,106 ± 0,0036 ^{##}	1,91 ± 0,265 [#]	1,10 ± 0,142 ^{##}	0,59 ± 0,015 ^{##}	0,21 ± 0,018 ^{##}	0,040 ± 0,0108

Примечание: 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 стресса: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (по Е. В. Гублеру и А. А. Генкину, 1973 г.).

Данные об интенсивности свободнорадикальных процессов в норме носят несколько противоречивый характер, однако основной закономерностью является рост уровня ПОЛ от филогенетически более древних отделов к филогенетически более молодым [10], что также нашло отражение в полученных нами результатах. Пренатальный α -токоферол вызвал наиболее существенные сдвиги СР-гомеостаза, как предполагалось, в более устойчивых к колебаниям внешних влияний структурах – спинном мозге и мозжечке. Уровень антиоксидантной защиты тканей также имеет значительные колебания в зависимости от уровня ЦНС. Известно, что существенный вклад в антиоксидантную защиту мозга от окислительного стресса несёт система глутатиона, при этом активность глутатион-редуктазы выше в коре головного мозга, а восстановленного глутатиона – в мозжечке и коре больших полушарий [4]. Непосредственно α -токоферол вносит существенный вклад в уровень антиоксидантной защиты мозга, особенно высока его концентрация в глиальных клетках функционально-активных отделов ЦНС (коре головного мозга). Нарастание эффектов от пренатального α -токоферола происходило «сверху вниз»: наименьшие эффекты наблюдаются в коре больших полушарий, а наибольший эффект – в ткани спинного мозга. Возможно, эти эффекты связаны с исходной более значительной антиоксидантной защитой в молодых структурах ЦНС и большей концентрацией α -токоферола в этих структурах.

Таким образом, изменения в поведении животных носят скорее положительный характер, однако рост продуктов свободнорадикального окисления и снижение активности СОД символизирует о дополнительной нагрузке, которая легла на регуляторные

системы, отвечающие за локомоторную активность животных, что было особенно выражено в филогенетически более древних отделах ЦНС.

Список литературы

1. Бекетова, Н. А. Влияние приема витаминно-минеральных комплексов на биомаркеры антиоксидантного статуса беременных женщин / Н. А. Бекетова, В. М. Коденцова, Н. М. Шилина, М. В. Гмошинская и др. // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13, № 5. – С. 32–37.
2. Владимирская, Т. Э. Определение фаз эстрального цикла белых крыс по клеточному составу влагалищных мазков / Т. Э. Владимирская, И. А. Швед, С. Г. Криворот и др. // Вести национальной академии наук Белоруссии. Серия биологических наук. – 2011. – № 4. – С. 88–91.
3. Волчегорский, И. А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактов крови / И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский, Р. И. Лившиц // Вопросы медицинской химии. – 1989. – Т. 35, № 3. – С. 127–131.
4. Галкина, О. В. Особенности свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты взрослого мозга / О. В. Галкина // Нейрохимия. – 2013. – Т. 30, № 2. – С. 93–102.
5. Дубинина, Е. Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов, И. Г. Поротов // Вопросы медицинской химии. – 1999. – Т. 45, № 1. – С. 47–54.
6. Захарова, И. О. Альфа-токоферол предотвращает длительную активацию ERK1/2 в нейронах коры мозга в условиях окислительного стресса / И. О. Захарова, А. О. Ахметшина, Н. Ф. Аврова // Нейрохимия. – 2015. – Т. 32, № 4. – С. 319–322.
7. Захарова, И. О. Альфа-токоферол предотвращает резкое падение содержания антиапоптатического 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.
8. Иванова, А. С. Изменения в системе мать – плацента – плод под влиянием А-токоферола при неосложненном течении беременности у белых крыс / А. С. Иванова, Л. П. Перетятко, О. Г. Ситникова, С. Б. Назаров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 4. – С. 517–520.
9. Калуев, А. В. Анализ груминга в нейробиологических исследованиях: нейрогенетика, нейрофармакология и экспериментальные модели стресса / А. В. Калуев // Нейронауки. – 2006. – № 4. – С. 14–18.
10. Мажитова, М. В. Возрастные и половые и половые особенности защиты и свободнорадикальных процессов в мозгу белых крыс / М. В. Мажитова, Н. Н. Тризно, Д. Л. Теплый // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 3. – С. 396–400.
11. Сирота, Т. В. Использование нитросинего тетразолия в реакции автоокисления адреналина для определения активности СОД / Т. В. Сирота // Биомедицинская химия. – 2013. – Т. 59, № 4. – С. 399–410.
12. Хужахметова, Л. К. Особенности свободнорадикальных процессов при иммобилизационном стрессе у крыс в онтогенезе / Л. К. Хужахметова, Д. Л. Теплый // Естественные науки. – 2016. – Т. 57, № 4. – С. 72–78.
13. Ambrogini, P. α -Tocopherol and Hippocampal Neural Plasticity in Physiological and Pathological ConditionsInt / P. Ambrogini, M. Betti, C. Galati // J. Mol. Sci. – 2016. – № 12. – P. 2107.

14. Barker, E. D. The duration and timing of maternal depression as a moderator of the relationship between dependent interpersonal stress, contextual risk and early child dysregulation / E. D. Barker // *Psychol. Med.* – 2013. – № 8. – P. 1587–1596.
15. Davies, C. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis / C. Davies, G. Segre, A. Estradé // *Lancet Psychiatry.* – 2020. – № 5. – P. 399–410.
16. 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 at al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 169. – P. 69–76.
17. Schepanski, S. Prenatal Immune and Endocrine Modulators of Offspring's Brain Development and Cognitive Functions Later in Life / S. Schepanski, C. Buss, I. L. Hanganu-Opatz, P. C. Arck // *Front Immunol.* – 2018. – № 9. – P. 2186.
18. Shichiri, M. α -Tocopherol suppresses lipid peroxidation and behavioral and cognitive impairments in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome / M. Shichiri, Y. Yoshida, N. Ishida at al. // *Free Radic Biol. Med.* – 2011. – Vol. 50, № 12. – P. 1801–1811.
19. Szymańska, R. Vitamin E – Occurrence, Biosynthesis by Plants and Functions in Human Nutrition / R. Szymańska, B. Nowicka, J. Kruk // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2017. – № 12. – P. 1039–1052.

References

1. Beketova, N. A. Vliyanie priema vitaminno-mineralnykh kompleksov na biomarkery antioksidantnogo statusa beremennykh zhenshchin [The effect of vitamin and mineral complexes on biomarkers of the antioxidant status of pregnant women]. *Voprosy detskoy dietologii* [Pediatric Nutrition], 2015, vol. 13, no 5, pp. 32–37.
2. Vladimirskaia, T. E., Shved, I. A., Krivorot, S. G. et al. Opredelenie faz estralnogo tsikla belykh krysov po kletochnomu sostavu vlagalishchnykh mazkov [Determination of the estrous cycle phase of white rats according to cellular makeup of vaginal smears]. *Vesti natsionalnoy akademii nauk Belorussii. Seriya biologicheskikh nauk* [News of the national Academy of Sciences of Belarus. Series of biological Sciences], 2011, no 4, pp. 88–91
3. Volchegorsky, I. A., Nalimov, A.G., Yarovinsky, B. G. et al. Sopostavlenie razlichnykh podkhodov k opredeleniyu produktov perekisnogo okisleniya lipidov v geptan-izopropanolnykh ekstraktov krovi [Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts]. *Voprosy meditsinskoj khimii* [Medicinal Chemistry Issues], 1989, vol. 35, no 3, pp. 127–131.
4. Galkina, O. V. Osobennosti svobodnoradikalnykh protsessov i antioksidantnoy zashchity vzroslogo mozga [The specific features of free-radical processes and the antioxidant defense in the adult brain]. *Neyrokhimiya* [Neurochemical Journal], 2013, vol. 30, no 2, pp. 93–102.
5. Dubinina, Ye. Ye., Burmistrov, S. O., Khodov, D. A. et al. Okislitel'naya modifikatsiya belkov syvorotki krovi cheloveka, metod yee opredeleniya [Oxidative modification of human serum proteins, method of its determination]. *Voprosy meditsinskoj khimii* [Medicinal Chemistry Issues], 1999, vol. 45, no 1, pp. 47–54.
6. Zaxarova, I. O., Akhmetshina, A. O., Avrova, N. F. Alfa-tokoferol predotvrashchaet dlitel'nuyu aktivatsiyu ERK1/2 v neyronakh kory mozga v usloviyakh okislitel'nogo stressa [Alpha-tocopherol prevents long-term activation of ERK1/2 in neurons of brain cortex under conditions of oxidative stress]. *Neyrokhimiya* [Neurochemical Journal], 2015, vol. 32, no 4, pp. 319–322.

7. Zaxarova, I. O., Sokolova, T. V., Avrova, N. F. Alfa-tokoferol predotvrashchaet rezkoe padenie sodержaniya antiapopticheskogo belka BCL-2 v neyronakh kory mozga, vyzvanoe okislitelnyim 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.

8. Ivanova, A. S., Nazarov, S. B., Peretyatko, L. P., Sitnikova, O. G. Izmeneniya v sisteme mat – platsenta – plod pod vliyaniem A-tokoferola pri neoslozhnennom techenii beremennosti u belykh kryss [Changes in the mother – placenta – fetus system under the effect of tocopherol in albino rats with normal pregnancy]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2015, vol. 159, no 4, pp. 517–520.

9. Kaluev, A. V. Analiz gruminga v neyrobiologicheskikh issledovaniyakh: neyrogenetika, neyrofarmakologiya i eksperimentalnye modeli stressa [Analysis of grooming in neurobiological Research: neurogenetics, neuropharmacology and experimental models of stress]. *Neyronauki* [Neurosciences], 2006, no 4, pp. 14–18.

10. Mazhitova, M. V., Trizno, N. N., Teply, D. L. Vozrastnye i polovye i polovye osobennosti zashchity i svobodnoradikalnykh protsessov v mozgu belykh kryss [Age and sex features of antioxidation protection and free-radical processes in white rats brain]. *Uspekhi gerontologii* [Advances in Gerontology], 2010, vol. 23, no 3, pp. 396–400.

11. Sirota, T. V. Ispolzovanie nitrosinogo tetrazoliya v reaktsii avtookisleniya adrenalina dlya opredeleniya aktivnosti SOD [Use of nitro blue tetrazolium in the reaction of adrenaline autooxidation for the determination of superoxide dismutase activity]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biochemistry], 2013, vol. 59, no 4, pp. 399–410.

12. Khuzhakhmetova, L. K., Teply, D. L. Osobennosti svobodnoradikalnykh protsessov pri immobilizatsionnom stresse u kryss v ontogeneze [Features of free radical processes during immobilization stress in rats in ontogenesis]. *Yestestvennye nauki* [Natural Sciences], 2016, vol. 57, no 4, pp. 72–78.

13. Ambrogini, P., Betti, M., Galati, C. α -Tocopherol and Hippocampal Neural Plasticity in Physiological and Pathological Conditions. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, no 12, pp. 2107.

14. Barker, E. D. The duration and timing of maternal depression as a moderator of the relationship between dependent interpersonal stress, contextual risk and early child dysregulation. *Psychol. Med.*, 2013, no 8, pp. 1587–1596.

15. Davies, C., Segre, G., Estradé, A. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 2020, no 5, pp. 399–410.

16. Nakazawa, T., Miyanoki, Y., Urano, Y., Uehara, M. et al. 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.

17. Schepanski, S., Buss, C., Hanganu-Opatz, I. L., Arck, P. C. Prenatal Immune and Endocrine Modulators of Offspring's Brain Development and Cognitive Functions Later in Life. *Front Immunol.*, 2018, no 9, pp. 2186.

18. Shichiri, M., Yoshida, Y., Ishida, N. et al. 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.

19. Szymańska, R., Nowicka, B., Kruk, J. Vitamin E – Occurrence, Biosynthesis by Plants and Functions in Human Nutrition. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2017, no 12, pp. 1039–1052.