

УДК 615

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623031>

Научная статья



# Развивающийся мозг как объект изучения становления оксидантных и антиоксидантных систем

П.Д. Шабанов, И.В. Зарубина

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Дифференцировка структур, тканей и систем мозга происходит постепенно. Значения отдельных биохимических констант варьирует в зависимости от сроков эмбрионального, раннего и позднего постнатального периода развития. В этом отношении интерес представляют системы оксидации/антиоксидации, которые многокомпонентны и поэтому созревают неодновременно.

**Цель.** Изучение процессов перекисного окисления липидов по уровню малонового альдегида и антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, восстановленный глутатион) головного мозга эмбрионов и потомства крыс в разные сроки пре- и постнатального развития крыс.

**Материалы и методы.** Были отобраны 39 беременных самок крыс Вистар массой 220–250 г, от которых получено 176 эмбрионов и крысят разного пола и возраста, включая эмбрионы 3-го триместра беременности (13–17-й дни гестации) и крысят в возрасте от 1 до 14 нед. В ткани головного мозга определяли концентрацию малонового диальдегида (показатель перекисного окисления липидов), а также активность супероксиддисмутазы, каталазы и уровень восстановленного глутатиона в качестве показателей систем антиоксидантной защиты.

**Результаты.** Установлено, что головной мозг эмбрионов характеризуется низкими значениями уровней малонового диальдегида, концентрация которого резко возрастает сразу после рождения крысят. Сходная, но менее выраженная закономерность регистрируется и для показателей антиоксидантной защиты (активность супероксиддисмутазы и уровень восстановленного глутатиона). Прямо противоположную реакцию наблюдали в случае с каталазой, активность которой в головном мозге в пренатальный период была высокой, а после рождения значимо снижалась. В период дальнейшего постнатального развития вплоть до половозрелости (14 нед., или 3-месячный возраст) не происходило существенного изменения в активности супероксиддисмутазы, каталазы и концентрации восстановленного глутатиона, но регистрировали 2-кратное падение уровня малонового диальдегида в мозге.

**Заключение.** Уже в первые месяцы жизни у крыс складывается вполне стабильный статус перекисного окисления липидов и систем антиоксидантной защиты мозговой ткани.

**Ключевые слова:** система оксидации/антиоксидации; созревание головного мозга; оксидативный статус; эмбрионы; крысы.

## Как цитировать

Шабанов П.Д., Зарубина И.В. Развивающийся мозг как объект становления оксидантных и антиоксидантных систем // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 4. С. 229–236. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623031>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623031>

Research Article

# The developing brain in the formation of oxidant and antioxidant systems

Petr D. Shabanov, Irina V. Zarubina

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The structures, tissues, and systems of the brain differentiate gradually. The values of biochemical constants vary depending on the timing of development, that is, the embryonic, early, and late postnatal periods. In this respect, the multicomponent oxidation and antioxidation systems that do not mature at the same time are of interest.

**AIM:** To examine the processes of lipid peroxidation based on the level of malonic dialdehyde and antioxidant protection (superoxide dismutase, catalase, and reduced glutathione) in the brain of rat embryos and offspring at different periods of pre- and postnatal development.

**MATERIALS AND METHODS:** Thirty-nine pregnant female Wistar rats weighing 220–250 g were selected, from which 176 embryos and rat pups of different sexes and age were obtained, including embryos in the third trimester of pregnancy (13–17 days of gestation) and rat pups aged 1–14 weeks. The concentration of malonic dialdehyde (indicator of lipid peroxidation) was determined in the brain tissue, and the activity of superoxide dismutase, catalase, and level of reduced glutathione was found as indicators of antioxidant defense systems.

**RESULTS:** The brains of the embryos were characterized by low levels of malonic dialdehyde, and its concentration sharply increased immediately after the birth of rat pups. A similar but a less pronounced pattern was also recorded for indicators of antioxidant protection (superoxide dismutase activity and level of reduced glutathione). The opposite reaction was observed in catalase, which demonstrated high activity in the brain in the prenatal period but significantly decreased after birth. With further postnatal development up to sexual maturity (14 weeks, or 3 months of age), no significant changes in the activities of superoxide dismutase, catalase, and concentration of reduced glutathione were noted; however, a twofold drop in the level of malonic dialdehyde in the brain was noted.

**CONCLUSION:** Already in the first months of life in rats, a quite stable status of lipid peroxidation and antioxidant defense systems of the brain tissue developed.

**Keywords:** oxidation/antioxidation system; brain maturation; oxidative status; embryos; rats.

## To cite this article

Shabanov PD, Zarubina IV. The developing brain in the formation of oxidant and antioxidant systems. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(4):229–236. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn623031>

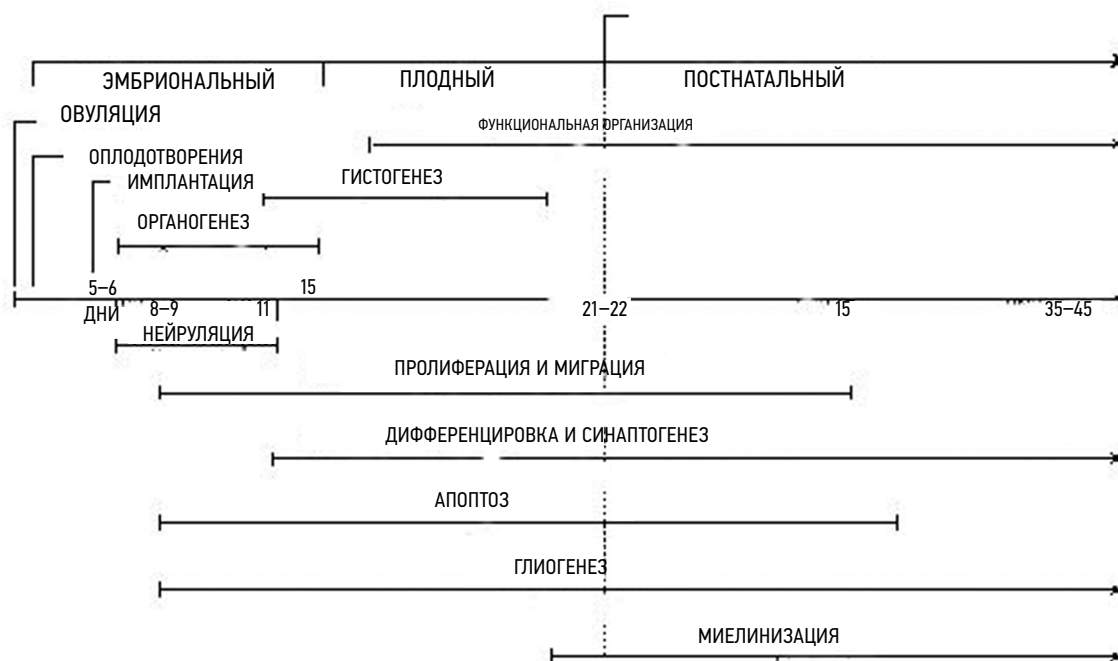
## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что дифференцировка структур, тканей и систем мозга происходит постепенно. Значения отдельных биохимических констант варьируют в зависимости от сроков эмбрионального, раннего и позднего постнатального периода развития. В этом отношении интерес представляют системы окислации/антиокислации, они многокомпонентны и поэтому созревают неодновременно [1]. От степени зрелости отдельных систем во многом зависит и биологический ответ на физиологические раздражители и фармакологические агенты.

Традиционным объектом исследования являются крысы, беременность которых составляет 21–22 дня. Однако известно [2], что нейромедиаторные механизмы головного мозга к моменту рождения во многом незрелы и не могут обеспечить адекватной поведенческой реакции новорожденного животного. Крысята рождаются голыми и слепыми, и только к 9–10-му дню они прозревают и начинают вести себя активно, а способны к самообеспечению только с 17-го дня постнатального развития [3]. Это послужило основанием для проведения экспериментов с выделением так называемых критических периодов развития организма животных, когда их отсаживают от матери и выращивают в одиночных клетках в условиях полной внутривидовой и частичной сенсорной изоляции. Этими и аналогичными исследованиями было доказано [4, 5], что у крыс 3-й триместр беременности и ранний постнатальный период, обычно рассматриваемый до 14–21-го дня жизни, наиболее уязвимы для воздействия экстремальных факторов

среды (в эксперименте это гипоксия, введение нейротоксинов и т. д.). Данные показывают, что процесс созревания биохимических систем головного мозга растягивается во времени, затрагивая как пренатальный, так и постнатальный период. Исходя из известной схемы созревания головного мозга [6], основанной в основном на нейрогистологических исследованиях (рис. 1), выделяют 7 основных морфогенетических процессов (пролиферация, миграция, дифференцировка, синаптогенез, апоптоз, глиогенез и миелинизация), с помощью которых можно достаточно подробно охарактеризовать созревание структур центральной нервной системы.

Эти процессы протекают, как правило, параллельно по законам взаимодействия и взаимопроникновения, тем не менее каждый из них можно охарактеризовать как отдельно, так и во взаимодействии с другими процессами. Морфологи объединяют эти процессы в гисто- и органогенез, но подобные понятия малопригодны для объяснения биохимических процессов, протекающих внутри клетки и на уровне синаптических контактов (синтез медиатора, его аксональный транспорт, депонирование в везикулах, высвобождение под влиянием нервного импульса, выделение в синаптическую щель, взаимодействие с рецепторами, распад или обратный захват пресинаптическим окончанием и т. д.). В еще меньшей степени можно охарактеризовать такие процессы, как созревание ферментных систем, участвующих в синаптической передаче, и систем поддержания процессов окислации/антиокислации, которые вовлекают многие субстратные и ферментные системы.



**Рис. 1.** Основные морфогенетические процессы, происходящие в развивающемся мозге крыс [6, с изменениями]. Центральная вертикальная черта разделяет пренатальный и постнатальный периоды развития. По центральной оси абсцисс указаны дни развития в пренатальный и постнатальный периоды

**Fig. 1.** Basic morphogenetic processes occurring in the developing rat brain [6, as modified]. A central vertical line separates the prenatal and postnatal periods of development. The central abscissa axis indicates the days of development in the prenatal and postnatal periods

Поэтому в качестве **цели** исследования мы выбрали изучение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по уровню малонового альдегида и антиоксидантной защиты (АОЗ) головного мозга (активность супероксиддисмутазы и уровень восстановленного глутатиона) эмбрионов и потомства крыс в разные сроки пре- и постнатального развития.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования предполагал изучение головного мозга эмбрионов и потомства самок крыс Вистар, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Были отобраны 39 беременных самок массой 220–250 г, от которых получено 176 эмбрионов и крысят разного пола и возраста, включая эмбрионы 3-го триместра беременности (13–17-й дни гестации) и крысят в возрасте от 1 до 14 нед. Самок и потомство содержали в условиях вивария при инвертированном свете в режиме 8:00–20:00 при температуре  $22 \pm 2$  °C. Животные получали *ad libitum* сухой брикетированный корм и воду. В каждую группу животных включали по 10–12 особей.

В биохимических исследованиях исследовали цельный мозг эмбрионов или мозг крысят, полученных после эвтаназии. Головной мозг выделяли, освобождали от оболочек, промывали Na-фосфатным буфером (50 мМ при pH = 7,4), далее проводили гомогенизацию в том же буфере в соотношении 1 : 4–6 в пересчете на массу и объем буфера. Полученный гомогенат головного мозга центрифугировали в течение 25 мин при 4000 g. Осадок удаляли, а супернатант повторно центрифугировали в течение 60 мин при 15 000 g. Полученный супернатант использовали для определения активности супероксиддисмутазы (СОД) и уровня малонового диальдегида (МДА) как показателя ПОЛ. Для определения активности каталазы промежуточный осадок митохондриальной фракции один раз обрабатывали Na-фосфатным буфером (50 мМ при pH = 7,4) и проводили гомогенизацию в 1 % растворе Triton X-100 в качестве детергента в объеме, равном объему первоначально взятого гомогената. Отобранный гомогенат центрифугировали в течение 40 мин при 15 000 g. Активность каталазы определяли в супернатанте и выражали в мкМ  $H_2O_2$  / мин · мг белка.

Состояние АОЗ головного мозга характеризовали 3 показателями: активностью СОД, каталазы и уровнем восстановленного глутатиона (ВГ), который определяли в 10 % гомогенате мозга, используя 25 мМ трис-HCl с 175 мМ KCl буфером при pH 7,4. Активность СОД определяли методом [7] по степени угнетения восстановления нитросинего тетразолия в присутствии феназинметасульфата и НАДН, соотнося с содержанием белка в пробах, оцененных унифицированным методом [8], и выражали в А/мг белка. Концентрацию ВГ измеряли по его реакции с избытком аллоксана [9] и выражали в мкМ/г. Уровень МДА как продукта ПОЛ определяли

по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [10] и выражали в мкМ/г белка.

Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ «GraphPad Prism 6» (Graphpad Software Inc., США). Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для представления полученных данных использовали среднее арифметическое значение и стандартную ошибку среднего.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Активность ПОЛ в головном мозге эмбрионов, оцененная по содержанию МДА в ткани мозга, характеризовалась сравнительно низкими значениями, не превышающими 1–2 мкМ/г белка. Через 1–3 нед. после рождения уровень МДА в ткани мозга резко возрастал, постепенно снижаясь к 7–14-й неделе постнатального развития (рис. 2, *а*). Сходная, но менее выраженная закономерность зарегистрирована и для показателей АОЗ, в частности активности СОД (рис. 2, *б*) и уровня ВГ (рис. 2, *д*). В этих исследованиях показано, что в течение 1-й недели постнатального развития исследуемые показатели возрастают, но не так резко, как в случае с МДА. И прямо противоположную реакцию наблюдали в случае с каталазой, активность которой в головном мозге в пренатальный период была высокой (30–40 мкМ  $H_2O_2$  / мин · мг белка), а после рождения значимо снижалась (рис. 2, *с*).

Следовательно, рождение крысят и 1-я неделя их жизни характеризуются скачкообразным повышением уровня МДА, мягким увеличением активности СОД и уровня ВГ, но значительным падением активности каталазы в ткани головного мозга. Период дальнейшего постнатального развития вплоть до половозрелости (14 нед., или 3-месячный возраст) не приводит к существенным изменениям в активности СОД, каталазы и концентрации ВГ, но вызывает 2-кратное падение уровня МДА в мозге, то есть уже в первые месяцы жизни у крыс складывается вполне стабильный статус ПОЛ и АОЗ мозговой ткани.

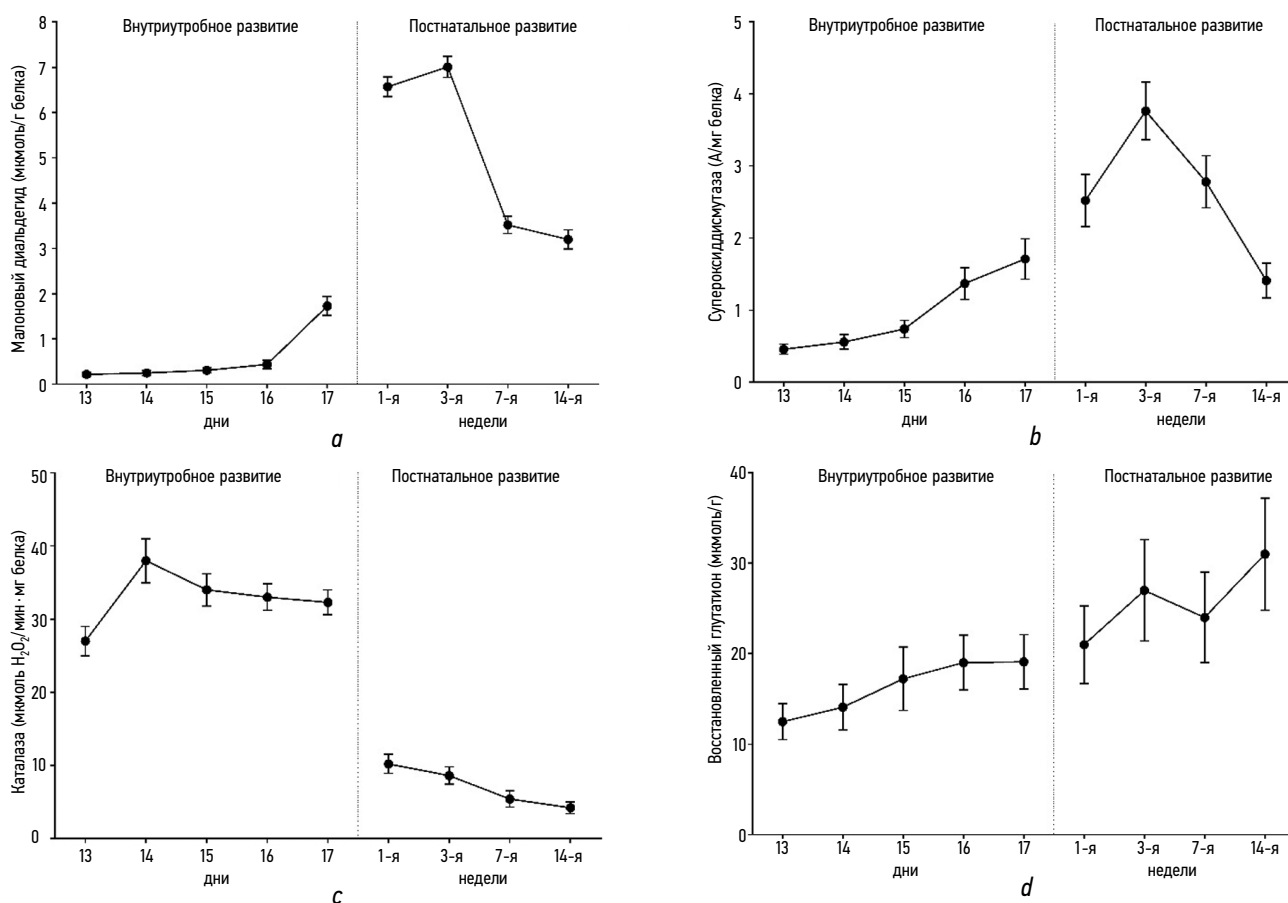
## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Приступая к обсуждению полученных результатов, прежде всего надо ответить на 2 основных вопроса:

1) насколько развивающийся мозг отличается от взрослого по показателям ПОЛ и АОЗ;

2) в какой мере можно перенести полученные результаты на традиционный подход к изучению функций головного мозга (двигательных, когнитивных, эмоциональных), основанный на оценке главным образом нейромедиаторных систем головного мозга?

На первый вопрос сразу напрашивается очевидный ответ: да, отличается, и значимо. Изучение динамики



**Рис. 2.** Динамика показателей оксидации/антиоксидации ( $M \pm m$ ) в головном мозге эмбрионов и потомства крыс разного возраста. По оси ординат — исследованные показатели; по оси абсцисс — время (дни, недели): *a* — малоновый диальдегид (мкмоль/г белка); *b* — супероксиддисмутаза (А/мг белка); *c* — каталаза (мкмоль  $H_2O_2$ /мин · мг белка), *d* — восстановленный глутатион (мкмоль/г)

**Fig. 2.** Dynamics of oxidation/antioxidation parameters ( $M \pm m$ ) in the brain of embryos and offspring of rats of different ages. The ordinate and abscissa show the studied indicators and time (days, weeks), respectively: *a* — malonic dialdehyde ( $\mu\text{mol/g}$  protein); *b* — superoxide dismutase (A/mg protein); *c* — catalase ( $\mu\text{mol } H_2O_2/\text{min} \cdot \text{mg}$  protein), *d* — reduced glutathione ( $\mu\text{mol/g}$ )

выбранных показателей ПОЛ и системы АОЗ показывает, что разные компоненты изученных систем по-разному изменяются в процессе созревания структур головного мозга. Так, касательно МДА, основного и традиционного лабораторного показателя ПОЛ, эти изменения достаточно драматичны, причем резкий скачок вверх мы регистрировали в 1-ю неделю постнатального периода, который составил возрастание показателя МДА в 3–3,5 раза в сравнении с пренатальным периодом (конец беременности).

По логике, на возрастание ПОЛ должны реагировать и системы АОЗ, чтобы компенсировать данные изменения в оксидантном статусе. Однако этого мы не наблюдаем, а видим мягкое повышение активности СОД и уровня ВГ в этот период. Что же касается активности каталазы, то она, напротив, резко падает приблизительно в 4 раза. Это указывает либо на недостаточную зрелость систем оксидации/антиоксидации, либо на еще не до конца сформированную гармонию биохимического управления этими процессами. По-видимому, оба допущения верны, на что указывают работы, выполненные как в нашей лаборатории [1, 3–5], так и других исследованиях [11].

По крайней мере, наш вывод относительно достаточно быстрого во времени формирования стабильного статуса систем ПОЛ и АОЗ в первые 3 нед. постнатального периода, по-видимому, имеет достаточно оснований.

Второй поставленный вопрос касается соотношения внутриклеточных процессов оксидации/антиоксидации и традиционных нейромедиаторных механизмов, которые привлекают для объяснения реализации разных функций головного мозга (моторной, когнитивной, эмоционально-мотивационной). С помощью введения разных нейротоксинов, избирательно разрушающих дофаминергические (6-гидроксидофамин) и серотонинергические (5,7-дигидрокситриптамиин) терминалы головного мозга, было показано, что критическими периодами в развитии этих нейротрансмиттерных систем являются 13–14-й дни пренатального периода и 4–10-й дни постнатального периода [12]. Поскольку моноаминергические нейромедиаторные системы определяют в большей степени эмоционально-мотивационные реакции животных и человека, их нарушения в рассматриваемые периоды времени следует оценить как критические для формирования девиантного

поведения, связанного с употреблением психоактивных средств [13]. Холинергическая нейротрансмиттерная система головного мозга в большей степени вовлекается в когнитивные процессы, в частности в процессы памяти, внимания, а также в осуществление моторных функций. Так как холинергическая система в головном мозге децентрализована и не представлена специализированными проводящими путями, как дофамин-, норадрен- и серотонинергические системы, она выполняет более универсальные функции и в большей степени сопряжена с процессами окислации/антиоксидации. Специальные исследования В.И. Тиханова [14] показали, что холинергические механизмы тесно связаны с окислительным статусом человека. К сожалению, В.И. Тиханов не рассматривал онтогенетические проблемы, связанные с холинергическими системами организма. Тем не менее в его исследованиях убедительно продемонстрировано, что активация М- и Н-холинергических механизмов активирует и систему окислации/антиоксидации, а блокада этих рецепторов, напротив, умеренно ее подавляет [15, 16].

Приведенные данные в значительной степени подтверждают положение, что системы окислации/антиоксидации в онтогенезе развиваются параллельно с нейромедиаторными системами головного мозга и во многом обуславливают их работу. Тогда становятся понятными и критические периоды в развитии обеих систем, и возможность сопоставления полученных данных с материалами по изучению становления нейромедиаторных систем головного мозга [3, 13, 17]. Привлечение же нейроморфологических представлений о становлении (гистогенезе) отдельных процессов, которые мы рассмотрели выше, к сожалению, мало приближает нас к проблеме функционального параллелизма в развитии нейромедиаторных и окислительных систем головного мозга.

## ВЫВОДЫ

1. Головной мозг эмбрионов характеризуется низкими значениями уровней малонового диальдегида, концентрация которого резко возрастает сразу после рождения крысят.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шабанов П.Д., Яковлева О.А., Бурмистров С.О. Созревание окислительных и антиоксидантных систем в раннем онтогенезе у крыс // Психофармакология и биологическая наркология. 2010. Т. 10, № 1. С. 2681–2687.
2. Байрамов А.А., Мещеров Ш.К. Отдаленные нейрорхимические эффекты пренатального воздействия селективных М- и Н-холинотропных препаратов // Психофармакология и биологическая наркология. 2008. Т. 8, № 1. С. 2286–2293.
3. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Ноздрачев А.Д. Критические периоды формирования дофаминергической системы // Доклады Академии наук. 2002. Т. 386, № 4. С. 565–569.

2. Сходная, но менее выраженная закономерность регистрируется и для показателей антиоксидантной защиты (активности СОД и уровня восстановленного глутатиона).

3. Прямо противоположная реакция наблюдается в случае с каталазой, активность которой в головном мозге в пренатальный период была высокой, а после рождения значительно снижалась.

4. В период дальнейшего постнатального развития вплоть до половозрелости (14 нед., или 3-месячный возраст) не происходит существенного изменения в активности СОД, каталазы и концентрации восстановленного глутатиона, но выявляется 2-кратное падение уровня малонового диальдегида в мозге, то есть уже в первые месяцы жизни у крыс складывается вполне стабильный статус ПОЛ и систем антиоксидантной защиты мозговой ткани.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: П.Д. Шабанов, И.В. Зарубина — написание статьи, анализ данных; П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: P.D. Shabanov, I.V. Zarubina — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; P.D. Shabanov — general concept discussion.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

4. Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А. Синдром социальной изоляции. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2004. 208 с.
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К., Могилевский Д.А. Внутриматочное введение 6-гидроксидофаминна беременным крысам снижает у потомства подкрепляющие свойства фениламина // Клиническая патофизиология. 2002. Т. 2, № 2. С. 46–49.
6. Vorhees C.V. Principles of behavioral teratology. In: Handbook of behavioral teratology / E.P. Riley, C.V. Vorhees, editors. New York: Plenum Press, 1986. P. 23–48. DOI: 10.1007/978-1-4613-2189-7\_2

7. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр СОД эритроцитов в плазме крови человека // Лабораторное дело. 1983. № 10. С. 30–33.
8. Lowry O.H., Rosebrough N.Y., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J Biol Chem. 1951. Vol. 193, No. 1. P. 265–275. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)52451-6
9. Стальная И.Д., Горишвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. Москва: Медицина, 1977. С. 66–68.
10. Зарубина И.В., Миронова О.П. Влияние бемитила на глутатионовую систему в печени крыс при острой гипоксии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. Т. 65, № 3. С. 28–30.
11. Угрюмов М.В. Механизмы нейроэндокринной регуляции. Москва: Наука, 1999. 247 с.
12. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К., Стрельцов В.Ф. Влияние нейрoхимического разрушения дофаминергических терминалей в раннем онтогенезе на эмоциональные формы поведения взрослых крыс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2003. Т. 89, № 11. С. 1438–1450.
13. Шабанов П.Д., Ноздрачев А.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Серотонинергические механизмы формирования эмоционально-

го поведения в онтогенезе у крыс // Доклады Академии наук. 2003. Т. 393, № 4. С. 562–566.

14. Тиханов В.И., Шабанов П.Д. Холинергические механизмы регуляции свободнорадикального окисления липидов печени при холодовой адаптации у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, № 2. С. 41–48. DOI: 10.7816/RCF17241-48

15. Тиханов В.И., Шабанов П.Д. Окисление липидов микросом печени ферментативными и неферментативными механизмами в присутствии холинергических средств // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, № 2. С. 53–59. DOI: 10.7816/RCF17253-59

16. Тиханов В.И. Реципрокность между М- и Н-холинореактивными структурами ткани печени при анализе условий, субстратов и продуктов свободно-радикального окисления липидов печени при 5-дневном охлаждении крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, № 3. С. 51–58. DOI: 10.17816/RCF17351-58

17. Сташина Е.В., Полетаева А.О., Зеленер А.О., и др. Отдаленные пренатальные эффекты центральных М- и Н-холиноблокаторов на мотивационный компонент полового поведения у потомства крыс // Вестник Новгородского государственного университета. 2021. № 1. С. 94–100. DOI: 10.34680/2076-8052.2021.1(122).94-100

## REFERENCES

1. Shabanov PD, Yakovleva OA, Burmistrov SO. Sozrevanie oksidantnykh i antioksidantnykh sistem v rannem ontogeneze u krys. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2010;10(1):2681–2687. (In Russ.)
2. Bairamov AA, Meshcherov ShK. Otdalennyye neurokhimicheskie ehffekty prenatal'nogo vozdviystviya selektivnykh M- i N-kholinotropnykh preparatov. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2008;8(1):2286–2293. (In Russ.)
3. Shabanov PD, Lebedev AA, Nozdachev AD. Kriticheskie periody formirovaniya dofaminergicheskoi sistemy. *Doklady Akademii nauk*. 2002;386(4):565–569. (In Russ.)
4. Shabanov PD, Meshcherov SHK, Lebedev AA. *Sindrom sotsial'noi izolyatsii*. Saint Petersburg: Ehlbi-SpB; 2004. 208 p. (In Russ.)
5. Shabanov PD, Lebedev AA, Meshcherov ShK, Mogilevskii DA. Vnutrimnioticheskoe vvedenie 6-gidroksidofamina beremennym krysam snizhaet u potomstva podkrepilyayushchie svoystva fenamina. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2002;2(2):46–49. (In Russ.)
6. Vorhees CV. Principles of behavioral teratology. Riley EP, Vorhees CV, editors. *Handbook of behavioral teratology*. New York: Plenum Press, 1986. P. 23–48. DOI: 10.1007/978-1-4613-2189-7\_2
7. Dubinina EE, Sal'nikova LA, Efimova LF. Activity and isoenzyme spectrum of superoxide dismutase of human red cells and blood plasma. *Laboratornoe delo*. 1983;10(10):30–33. (In Russ.)
8. Lowry OH, Rosebrough NY, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193(1):265–275. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)52451-6
9. Stal'naya ID, Gorishvili TG. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoi kisloty. Orekhovich VN, editor. *Sovremennyye metody v biokhimii*. Moscow: Meditsina; 1977. P. 66–68. (In Russ.)
10. Zarubina IV, Mironova OP. The effect of bemithyl on the glutathione system in rat liver under acute hypoxia conditions. *Experimental and clinical pharmacology*. 2002;65(3):28–30. (In Russ.)

11. Ugryumov MV. *Mekhanizmy neuroehndokrinnoi regulyatsii*. Moscow: Nauka; 1999. 247 p. (In Russ.)

12. Shabanov PD, Lebedev AA, Meshcherov ShK, Strel'tsov VF. Vliyanie neurokhimicheskogo razrusheniya dofaminergicheskikh terminalей v rannem ontogeneze na ehmtsional'nye formy povedeniya vzroslykh krys. *Russian Journal of Physiology*. 2003;89(11):1438–1450. (In Russ.)

13. Shabanov PD, Nozdachev AD, Lebedev AA, Meshcherov ShK. Serotoninergicheskie mekhanizmy formirovaniya ehmtsional'nogo povedeniya v ontogeneze u krys. *Doklady Akademii nauk*. 2003;393(4):562–566. (In Russ.)

14. Tikhonov VI, Shabanov PD. Cholinergic mechanisms of regulation of free radical oxidation of the liver lipids in cold adaptation in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(2):41–48. (In Russ.) DOI: 10.7816/RCF17241-48

15. Tikhonov VI, Shabanov PD. Okislenie lipidov mikrosom pecheni fermentativnymi i nefermentativnymi mekhanizmami v prisutstvii kholinergicheskikh sredstv. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(2):53–59. (In Russ.) DOI: 10.7816/RCF17253-59

16. Tikhonov VI. Reciprocity between muscarinic and nicotinic cholinoreactive structures of liver tissue in conditions, in substrates and in products of free radical oxidation of liver lipids in 5-day period of cooling in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(3):51–58. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF17351-58

17. Stashina EV, Poletaeva AO, Zelener AO, et al. Long-terms prenatal effects of central M- and N- holinoblockers on the motivational component of behavior in offspring of rats. *Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences*. 2021;(1):94–100. (In Russ.) DOI: 10.34680/2076-8052.2021.1(122).94-100

## ОБ АВТОРАХ

**Петр Дмитриевич Шабанов**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; адрес: ул. Акад. Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия; ORCID: 0000-0003-1464-1127; e-Library SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

**Ирина Викторовна Зарубина**, д-р биол. наук, профессор, старший преподаватель; ORCID: 0000-0002-7670-2864; e-Library SPIN: 1902-3574; e-mail: i.v.zarubina@list.ru

## AUTHORS' INFO

**Petr D. Shabanov**, Dr. Sci. (Med., Pharmacology), professor, professor of the Pharmacology Department, Kirov Military Medical Academy, 6, Acad Lebedev st., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-1464-1127; e-Library SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

**Irina V. Zarubina**, Dr. Sci. (Biol., Pharmacology), professor, senior lecturer; ORCID: 0000-0002-7670-2864; e-Library SPIN: 1902-3574; e-mail: i.v.zarubina@list.ru

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author