

ВОЗРАСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ НАДЕЖНОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ЗАЩИТЫ АССОЦИИРОВАНЫ С ОСОБЕННОСТЯМИ АДАПТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИМАТОВ

УДК 612.821+615.2/.076.9

© Н. Д. Гончарова^{1,2}, В. Ю. Маренин¹, А. А. Венгерин¹, А. В. Шмалий¹¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» РАМН, Сочи;² ФГБУ «Сочинский государственный университет», Сочи

Ключевые слова:

психозмоциональный стресс; типы адаптивного поведения; старение, надежность антиоксидантной ферментной защиты; макаки резусы.

Резюме:

Мы исследовали возрастные изменения в активности антиоксидантной ферментной системы и ПОЛ в эритроцитах молодых и старых самок макак резус с депрессивноподобным и стандартным поведением в базальных условиях и при стрессе. Выявлены значимые расстройства в активности GR и GSH-Px у животных с депрессивноподобным поведением, которые сопровождались более выраженным возрастным снижением надежности антиоксидантной ферментной защиты и развитием оксидативного стресса.

Библиографическая ссылка:

Гончарова Н.Д., Маренин В.Ю., Венгерин А.А., Шмалий А.В. Возрастные нарушения надежности антиоксидантной ферментной защиты ассоциированы с особенностями адаптивного поведения приматов // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* — 2012. — Т. 10, № 2. — С. 28–34.

В последние годы резко повысился интерес исследователей и клиницистов к проблемам так называемой персонифицированной медицины, призванной учитывать индивидуальные особенности реакции организма к тем или иным воздействиям, в частности стрессу, старению и средствам, направленным на профилактику повышенной уязвимости к стрессу, преждевременному (ускоренному) старению, стресс- и возраст-зависимой патологии [1–3]. Одной из наиболее значимых проблем в этой связи является проблема поиска маркеров индивидуальной уязвимости к стрессу и старению. Важную роль в решении этой проблемы играет изучение реакции адаптивных систем организма на стресс и старение у индивидов в зависимости от типологических особенностей их характера, от их адаптивного поведения.

Так, было установлено наличие связей между особенностями поведения индивида и особенностями функционирования его гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) — ключевой адаптивной нейроэндокринной системы. Например, гиперактивация ГГАС наблюдалась у

лиц с повышенным беспокойством и некоторыми формами депрессии [4, 5], а также у животных с депрессивноподобным поведением [6–8]. В единичных работах исследовался характер возрастных расстройств ГГАС в зависимости от принадлежности индивида к тому или иному поведенческому типу [9–12]. Так, у лабораторных приматов (макак резусов) с депрессивноподобным адаптивным поведением были выявлены максимальные возрастные расстройства в функционировании ГГАС, сопровождающиеся гиперкортизолемией [9, 11].

Ранее было установлено, что возрастные нарушения реакции ГГАС на стресс, являются одним из патогенетических факторов повреждения при старении стресс-реактивности антиоксидантной ферментной системы (АФС) эритроцитов, что приводит к активации свободнорадикальных процессов, в частности перекисного окисления липидов (ПОЛ) [13–16]. Активация свободнорадикальных процессов, как известно, является важным фактором старения и развития возрастной патологии [см., например, обзоры 17–19]. Поскольку возрастные нарушения функции ГГАС ассоциированы с типом адаптивного поведения индивидов [9, 11–12], можно было полагать, что возрастные нарушения в реакции антиоксидантной ферментной системы на стрессовое воздействие и интенсивность свободнорадикальных процессов у индивидов с разным поведенческим типом будут носить неодинаковый характер. В частности, можно было предположить наличие максимальных возрастных нарушений в активности АФС и уровне оксидативного стресса у индивидов с депрессивным поведением. Действительно, повышенный уровень оксидативного стресса был описан у субъектов с клинической депрессией [20–22] и у мелких лабораторных животных с депрессивноподобным поведением [23–25]. Однако в литературе отсутствовали сведения об особенностях возрастных изменений активности АФС и интенсивности свободнорадикальных процессов у индивидов с депрессивным поведением.

Целью настоящей работы явилось изучение активности глутатионзависимой антиоксидантной ферментной системы эритроцитов в базальных условиях и в условиях острого психоэмоционального стресса у молодых и старых самок макак резус со стандартным (контрольным) и депрессивноподобным поведенческими типами.

МЕТОДИКА

Животные

В опытах было использовано 20 молодых взрослых (6–8 лет) и 20 старых (20–30 лет) здоровых самок макак резус (*Macaca mulatta*), содержащихся в питомнике Научно-исследовательского института медицинской приматологии РАН г. Сочи (Адлер). Животные обычно пребывали в вольерах или клетках, предназначенных для группового содержания, а на время экспериментов были отсажены в индивидуальные метаболические клетки в отдельную комнату с естественным освещением (приблизительно с 06.00 до 18.00) и температурой окружающей среды (20–28 °C). Все эксперименты были выполнены в летнее время (июнь — август), когда овариальные циклы не характерны для самок макак резусов. Животные получали сбалансированное питание в виде брикетированного корма, изготавливаемого по технологии фирмы “Altromin” (Lage, Германия), а также свежих фруктов, овощей и вареного яйца. Вода была доступна в неограниченном количестве. В течение, по крайней мере, 4 недель животные проходили курс адаптации к условиям пребывания в метаболических клетках и процедуре взятия образцов крови.

Поведение животных оценивалось во время их пребывания в метаболических клетках, как в адаптационный период, так и собственно экспериментальный период. Классификация поведения производилась, как уже описывалось ранее [10–11]. В зависимости от особенностей поведения молодые и старые животные были разделены на 2 группы. В первые группы вошли животные преимущественно с пассивным, депрессивноподобным поведением (10 молодых взрослых, $6,7 \pm 0,27$ лет и $5,6 \pm 0,3$ кг; 10 старых, $23,8 \pm 1,7$ лет и $6,1 \pm 0,4$ кг). Вторые группы составили животные с контрольным (стандартным) поведением — активным, адекватным условиям эксперимента поведением (10 молодых половозрелых, $6,3 \pm 0,4$ лет и $5,2 \pm 0,27$ кг; 10 старых, $23,6 \pm 0,88$ лет и $5,6 \pm 0,5$ кг).

Животные первых групп характеризовались гиперболлизированной ориентировочной реакцией на экспериментаторов, которая не исчезала не только к концу адаптационного периода, но сохранялась до окончания эксперимента. Для обезьян такого типа было характерно длительное замирание в сгорбленных позах, скованность и неестественность поз, общая заторможенность, попытки лечь на дно клетки, забиться в угол, отсутствие реакции на экспериментаторов и предлагаемое угощение. Всячески сопротивлялись взятию образцов крови, а во время этой процедуры всегда занимали позу, позволяющую им минимально контактировать с экспериментатором (головой вниз, спиной к экспериментатору), не реагировали на пищевое подкрепление в присутствии экспериментаторов.

У животных контрольных групп ориентировочная реакция на экспериментаторов (выражалась в движениях головы и глаз в направлении источника раздражения, замирании или перемещении в сторону объекта исследования) исчезала уже через 2–4 недели адаптационного периода. Эти животные в дальнейшем легко вступали в контакт с исследователями, были дружелюбны; сидели, главным образом, у передней решетки клетки; при взятии образцов крови вели себя, как партнеры, а пищевое подкрепление принимали спокойно.

МЕТОДЫ

Животные всех возрастных и поведенческих групп подвергались процедуре острого стресса — умеренному ограничению подвижности (иммобилизации) в метаболической клетке в течение двух часов. Ограничение подвижности достигалось путем перемещения задней подвижной стенки по направлению к передней неподвижной стенки метаболической клетки. Тело и конечности животного не были жестко иммобилизованы. Животные подвергались стрессу в 15.00. У животных натошак брали образцы крови до начала иммобилизации (0 мин) и через 30, 60 и 120 мин после начала стрессового воздействия через 240 мин, то есть через 2 часа после окончания воздействия стрессора. Кроме того, образцы крови брали через 24 часа после начала иммобилизации. В каждый образец времени брали 2,5–3,0 мл крови из локтевой или бедренной вены с использованием гепарина в качестве антикоагулянта, которые немедленно подвергали центрифугированию при 2000 g и +4 °C. Плазму и эритроциты разделяли и хранили при –70 °C до проведения анализа. Эритроциты подвергали гемолизу и немедленно гемолизаты были использованы для измерения активности глутатионпероксидазы (EC 1.11.1.9, GSH-Px), глутатионредуктазы (EC 1.6.4.2, GR) и глутатионтрансферазы (EC 2.5.1.18, GST). Активность GSH-Px была изменена кинетическим спектрофотометрическим методом и выражалась в ммоль восстановленного глутатиона (GSH) в минуту на мг общего белка эритроцитов [41]. Активность GR была измерена кинетическим спектрофотометрическим методом и выражалась в ммоль NADPH в минуту на мг общего эритроцитарного белка [41]. Активность GST измерялась методом кинетической спектрофотометрии и выражалась в мкмоль конъюгата глутатиона с 1-хлор-2, 4-динитробензолом (GSDNB) в минуту на мг общего белка эритроцитов [41]. В эритроцитах определяли также концентрацию продуктов перекисного окисления липидов, взаимодействующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты) в ммоль малонового диальдегида (МДА) на мг общего белка эритроцитов [42].

Таблица 1. Динамика активности эритроцитарной глутатионредуктазы у молодых и старых самок макак резус со стандартным и депрессивноподобным поведением в ответ на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие ($M \pm m$, нмоль NADPH/мин/мг белка)

Возраст- ные группы	Время, минуты						
	0	15	30	60	120	240	1440
Активность GR у животных со стандартным поведением							
Молодые	0,350±0,059	0,460±0,060	0,470±0,070	0,540±0,048*	0,620±0,060*	0,620±0,049**	0,380±0,060
Старые	0,598±0,036**	0,603±0,056	0,576±0,035	0,743±0,058**	0,724±0,041*	0,738±0,050*	0,622±0,040**
Активность GR у животных с депрессивноподобным поведением							
Молодые	0,613±0,063 [□]	0,576±0,043	0,644±0,032 [□]	0,633±0,047	0,718±0,052	0,675±0,040	0,579±0,041 [□]
Старые	0,602±0,133	0,581±0,079	0,524±0,100	0,557±0,076	0,624±0,119	0,543±0,104	0,569±0,108

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ — по отношению к исходному уровню (0); * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ — возрастные различия;
[□] $P < 0,05$ — по отношению к соответствующим значениям у молодых животных со стандартным поведением

Экспериментальные данные в таблицах и на рисунках представлены как среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего арифметического. Статистические сравнения возрастных и межгрупповых различий в базальных условиях и в условиях стресса были выполнены главным образом с использованием одно и двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) [43] и лишь в отдельных случаях — с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Базальная активность GR у молодых животных с депрессивноподобным поведением была статистически значимо выше по сравнению с базальной активностью GR у молодых животных со стандартным поведением (табл. 1). Активность GR в ответ на острое стрессовое воздействие у молодых животных с депрессивноподобным поведением не претерпевала значимых изменений (табл. 1). Следует отметить лишь легкую тенденцию к увеличению активности GR через 120 мин после начала стрессового воздействия (рис. 1). В тоже время у

молодых животных со стандартным поведением отмечалось выраженное статистически значимое увеличение активности GR через 60, 120 и 240 мин после начала воздействия и ее возвращение к исходному уровню через 24 часа (табл. 1).

При старении активность GR у животных с депрессивноподобным поведением ни в базальных условиях, ни в ответ на острое стрессовое воздействие не претерпевала статистически значимых изменений (табл. 1). Не было выявлено и существенных возрастных различий в реакции GR на стрессовое воздействие у обезьян с депрессивноподобным поведением (табл. 1, рис. 1).

Базальная активность GR у старых животных со стандартным поведением была существенно выше по сравнению с молодыми животными такого же поведенческого типа, а в ответ на стрессовое воздействие подобно молодым животным значимо увеличивалась через 60, 120 и 240 мин (табл. 1). Однако величина подъема активности GR на стрессовое воздействие у старых животных со стандартным поведением была статистически значимо ниже по сравнению с молодыми животными того же поведенческого типа в относительных единицах (процентах от исходного уровня)

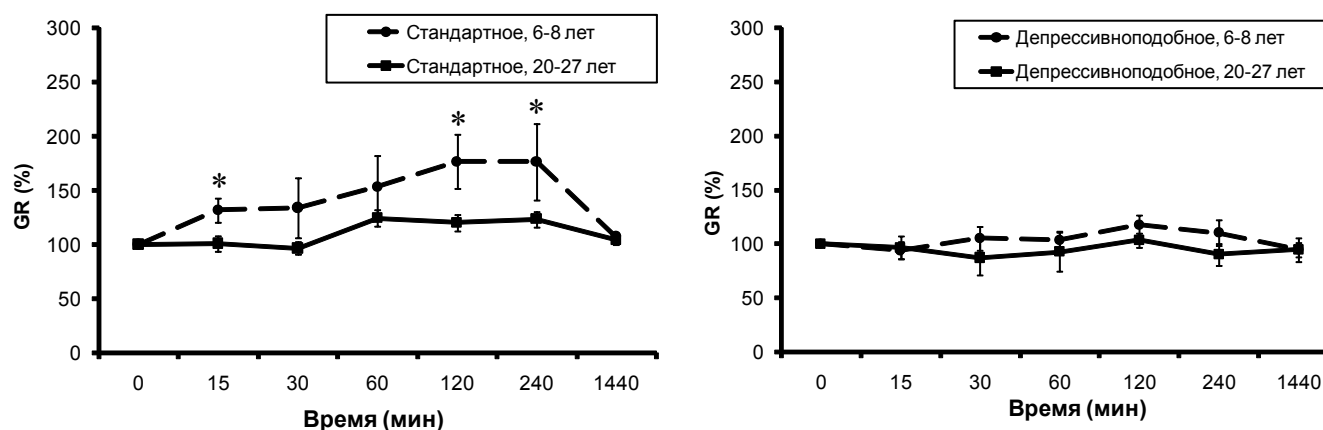


Рис. 1. Динамика активности GR в эритроцитах у молодых и старых самок макак резус со стандартным и депрессивноподобным поведением в ответ на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие ($M \pm m$, % исходного уровня).
 * $P < 0,05$ — возрастные различия

Таблица 2. Динамика активности эритроцитарной глутатионпероксидазы у молодых и старых самок макак резус со стандартным и депрессивноподобным поведением в ответ на острое психозмоциональное стрессовое воздействие ($M \pm t$, ммоль GSH/мин/мг белка)

Возрастные группы	Время, минуты						
	0	15	30	60	120	240	1440
Активность GSH-Px у животных со стандартным поведением							
Молодые, n=6	0,711±0,030	0,690±0,090	0,770±0,040	0,776±0,040	0,690±0,040	0,680±0,040	0,750±0,060
Старые, n=5	0,730±0,060	0,780±0,100	0,690±0,070	0,730±0,060	0,730±0,060	0,670±0,060	0,750±0,050
Активность GSH-Px у животных с депрессивноподобным поведением							
Молодые, n=12	0,740±0,070	0,690±0,060	0,740±0,025	0,730±0,040	0,690±0,040	0,750±0,046	0,740±0,040
Старые, n=5	0,440±0,100 [#]	0,390±0,100 [#]	0,370±0,10 ^{###}	0,340±0,10 ^{###}	0,520±0,120	0,470±0,110 [#]	0,450±0,100 [#]
* P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001 — возрастные различия; [#] P<0,05 — по отношению к соответствующим значениям у старых обезьян со стандартным поведением							

Таблица 3. Динамика активности глутатионтрансферазы в эритроцитах у молодых и старых самок макак резус со стандартным и депрессивноподобным поведением в ответ на острое психозмоциональное стрессовое воздействие ($M \pm t$, ммоль GSDNB/мин/мг белка)

Возрастные группы	Время, минуты						
	0	15	30	60	120	240	1440
Активность GST у животных со стандартным поведением							
Молодые	3,340±0,480	2,787±0,351	3,529±0,598	3,234±0,356	3,090±0,475	2,709±0,614	2,436±0,562
Старые	3,521±0,510	3,351±0,380	3,367±0,464	2,963±0,295	2,789±0,616	3,008±0,569	2,872±0,715
Активность GST у животных с депрессивноподобным поведением							
Молодые	4,158±0,437	3,841±0,487	3,809±0,222	4,163±0,407	3,879±0,293	3,879±0,460	3,794±0,352
Старые	3,617±0,945	3,609±0,862	3,633±0,893	4,002±0,772	2,819±0,585	3,207±0,743	3,173±1,023

через 15, 120 и 240 мин после начала воздействия (рис. 1).

Значимые межгрупповые различия были выявлены в активности GR у молодых животных, как в базальных условиях, так и через 30 мин и 24 часа после начала стрессового воздействия с более высокими величинами у животных с депрессивноподобным поведением (табл. 1).

Активность GSH-Px у молодых животных не претерпевала межгрупповых различий ни в базальных условиях, ни в условиях острого стресса. В то же время у старых животных выявлялись межгрупповые статистически значимые различия с более высокими значениями у животных со стандартным поведением через 30 и 60 мин после начала стрессового воздействия. Кроме того, отмечалась выраженная тенденция к более высоким значениям до начала воздействия, а также через 15, 120, 240 мин и 24 часа после начала воздействия у старых животных со стандартным поведением (табл. 2). Были отмечены также выраженные возрастные различия в активности GSH-Px в базальных условиях и через 15, 30, 60, 240 мин и 24 часа после начала стрессового воздействия с более высокими значениями у молодых животных (табл. 2).

Активность GST не претерпевала существенных возрастных или межгрупповых различий ни в базальных условиях, ни в условиях стресса (табл. 3).

Концентрация ТБК-активных продуктов у старых животных с депрессивноподобным поведением была значимо выше, чем у старых животных со стандартным типом поведения в базальных условиях (0) и через 15 мин после начала стрессового воздействия (табл. 4). Кроме того, отмечались статистически значимые возрастные различия в концентрации ТБК-активных продуктов у животных с депрессивноподобным поведением с более высокими значениями у старых животных до начала стрессового воздействия и через 15 и 60 минут после его начала (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Более высокая базальная активность GR в эритроцитах у молодых животных с депрессивноподобным поведением по сравнению с животными со стандартным поведением, по-видимому, обусловлена более высоким базальным уровнем активных форм кислорода (АФК) и дефицитом восстановленного глутатиона — основного низкомолекулярного антиоксиданта и субстрата для GSH-Px. Действительно, полученные нами данные указывают на более высокую базальную концентрацию ТБК-активных продуктов в эритроцитах у молодых обезьян с депрессивноподобным поведе-

Таблица 4. Динамика концентрации ТБК-активных продуктов в эритроцитах молодых и старых самок макак резус со стандартным и депрессивноподобным поведением в ответ на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие ($M \pm m$, нмоль МДА/мг белка)

Возрастные группы	Время, минуты						
	0	15	30	60	120	240	1440
Концентрация ТБК-активных продуктов у животных со стандартным поведением							
Старые	0,080±0,010	0,069±0,010	0,100±0,016	0,110±0,016	0,077±0,010	0,095±0,010	0,100±0,020
Концентрация ТБК-активных продуктов у животных с депрессивноподобным поведением							
Молодые	0,090±0,020	0,078±0,010	0,098±0,010	0,085±0,010	0,088±0,009	0,097±0,006	0,100±0,009
Старые	0,120±0,010 [□]	0,123±0,015 [□]	0,100±0,010	0,140±0,020 [#]	0,100±0,006	0,100±0,016	0,110±0,016
[#] P < 0,05 — возрастные различия; [□] P < 0,05 — по отношению к соответствующим значениям у старых животных со стандартным поведением							

нием даже по сравнению со старыми животными со стандартным поведением (табл. 4). К сожалению, данные по активности ПОЛ у молодых животных со стандартным поведением в настоящей работе отсутствуют. Однако наши ранние работы [15–16] и литературные данные [26–28] указывают на увеличение интенсивности ПОЛ при старении.

В ответ на острое стрессовое воздействие активность GR у молодых животных с депрессивноподобным поведением проявляла лишь легкую тенденцию к увеличению, тогда как резко увеличивалась у молодых животных со стандартным поведением. Ранее нами также отмечалось увеличение активности эритроцитарной GR у самок макак резус в ответ на аналогичное стрессовое воздействие, но в отсутствие деления животных на определенные поведенческие типы [13, 15–16].

Увеличение активности GR при мягком стрессе, к числу которых относится и используемая нами нежесткая двухчасовая иммобилизация животных, по-видимому, носит адаптивный характер, направленный на создание запасов восстановленного глутатиона. Действительно, в ответ на мягкое стрессовое воздействие (гипоксию, тепловой стресс, физическую нагрузку) отмечалось повышение уровня восстановленного глутатиона в нейронах, миоцитах, фибробластах и эритроцитах, сопровождаемого активацией GR [29–33]. Наличие запасов восстановленного глутатиона повышало устойчивость клеток к более сильному стрессорному воздействию [29–32].

Выявленная высокая активность GR у молодых животных с депрессивноподобным поведением в базальных условиях и отсутствие ее существенных изменений в условиях стресса, указывают на напряженность в биохимических процессах, обуславливающих нормальное функционирование глутатионового цикла и реакцию эритроцитов на острое стрессовое воздействие. Следствием этих процессов может быть снижение адаптационных способностей клеток, в частности неспособность к адекватной нейтрализации избытка АФК и предупреждению развития оксидативного стресса в

условиях более сильного стрессового воздействия или при старении.

Действительно, у старых животных с депрессивноподобным поведением активность GSH-Px в базальных условиях и в ответ на иммобилизацию была существенно ниже по сравнению с активностью GSH-Px у молодых животных такого же поведенческого типа, а также по сравнению со старыми животными со стандартным типом поведения (табл. 2). Понижение активности GSH-Px у старых животных с депрессивноподобным поведением сопровождалось активизацией процессов ПОЛ (табл. 4). Об этом свидетельствует статистически значимое увеличение концентрации ТБК-активных продуктов в базальных условиях и через 15 мин после начала воздействия по сравнению с концентрацией этих продуктов у старых животных со стандартным типом поведения и по сравнению с молодыми животными с депрессивноподобным поведением.

В тоже время у старых обезьян со стандартным поведением наряду с увеличением базальной активности GR наблюдалось повышение ее активности через различные интервалы времени после начала иммобилизации (табл. 1). При этом активность GSH-Px не изменялась ни в базальных условиях, ни при стрессе (табл. 3), а концентрация ТБК-активных продуктов в базальных условиях и через 15 мин после начала стрессового воздействия была существенно ниже, чем у старых животных с депрессивноподобным поведением.

Увеличение базальной активности GR (в 15.00) и снижение ее реакции в ответ на мягкую иммобилизацию, а также отсутствие существенных возрастных изменений в активности GSH-Px ранее уже отмечались нами на других группах старых самок макак резус без разделения последних в зависимости от адаптивного поведения [13, 15–16]. Увеличение базальной активности GR в эритроцитах наблюдалось также у лиц старческого возраста, преимущественно у долгожителей [34]. Литературные данные о характере возрастных изменений активности эритроцитарной GSH-Px противоречивы. В одних работах отмечалось понижение актив-

ности GSH-Px у женщин пожилого возраста [35], в других — отсутствие значимых возрастных изменений [36]. Изменения в активностях GR и GSH-Px, подобные наблюдаемым нами у обезьян с депрессивноподобным поведением, отмечались у больных с ВИЧ-инфекцией [37].

Статистически значимых межгрупповых или возрастных изменений не было выявлено в активности GST. Эти данные согласуются с результатами наших предыдущих исследований, не выявивших сколь либо значимых возрастных изменений активности GST ни в базальных условиях, ни при стрессе [13, 15–16]. По-видимому, активность этого фермента более устойчива к острому мягкому стрессу и процессам старения и менее зависима от поведенческих особенностей индивидов по сравнению с другими ферментами глутатион-зависимой антиоксидантной ферментной системы.

Следует отметить, что в предыдущих работах нами были представлены данные о том, что ГГАС у самок макаков резус с депрессивноподобным поведением в процессе старения претерпевает наибольшие изменения, сопровождаемые развитием максимальной кортизолемии как в базальных условиях, так и в условиях острого стресса [9–11]. Депрессивное поведение старых крыс, подвергнутых материнской депривации в неонатальный период, также сопровождалось выраженным увеличением концентрации глюкокортикоидов [12].

В настоящей работе представлены данные, свидетельствующие о формировании более выраженных возрастных нарушений в активности глутатион-зависимой АФС, ассоциированных с максимальной активацией ПОЛ, у животных с депрессивноподобным поведением. Важно отметить также, что такого рода нарушения отчасти наблюдались у молодых животных с депрессивноподобным поведением, у которых активность GR была существенно выше в базальных условиях и не увеличивалась при стрессе (табл. 1).

Увеличенный уровень оксидативного стресса был описан у субъектов с клинической депрессией [20–22]. Недавние экспериментальные исследования на мелких лабораторных животных показали, что социальная фобия, депрессия, беспокойство и другие нервнопсихические расстройства также ассоциированы с повышенной генерацией активных форм кислорода и нарушениями в антиоксидантной способности [23–25]. По-видимому, особи с повышенной тревожностью, депрессивноподобным поведением подвержены ускоренным процессам старения. Об этом свидетельствуют как результаты наших исследований в отношении особенностей возрастных изменений функции ГГАС у самок макаков резус с различными адаптивными поведенческими типами [9–11], так и настоящие исследования. Выявленное снижение надежности антиоксидантной ферментной защиты и более вы-

раженный оксидативный стресс у стареющих индивидов с депрессивным состоянием неизбежно приведет к более ранним и более выраженным нарушениям функции клеток, активации процессов старения, развитию возрастной патологии. Это положение хорошо согласуется с литературными данными, отмечавшими снижение продолжительности жизни у лиц, страдающих депрессивными расстройствами [38–40].

Таким образом, в настоящей работе обнаружено, что возрастные изменения в АФС у обезьян с депрессивноподобным адаптивным поведением в базальных условиях и при стрессе носят более выраженный характер и сопровождаются активизацией процессов ПОЛ. Кроме того, ряд нарушений в активности АФС выявлялся уже у молодых особей с депрессивноподобным поведением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончарова Н. Д., Маренин В. Ю. Возрастные изменения функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у индивидов с разным типом адаптивного поведения // Усп. геронтол. — 2009. — Т. 122, № 4. — С. 614–621.
2. Andersen H. R., Jeune B., Nybo H. et al. Low activity of superoxide dismutase and high activity of glutathione reductase in erythrocytes from centenarians // Age Ageing. — 1998. — Vol. 27. — P. 643–648.
3. Arthur P. G., Lim S. C. C., Meloni B. P. et al. The protective effect of hypoxic preconditioning on cortical neuronal cultures is associated with increases in the activity of several antioxidant enzymes // Brain Res. — 2004. — Vol. 1017. — P. 146–154.
4. Baek S.-H., Min J. N., Park E. M. et al. Role of small heat shock protein hsp25 in radioresistance and glutathione-redox cycle // J. Cell Physiol. — 2000. — Vol. 183. — P. 100–107.
5. Bednarek-Tupikowska G., Bohdanowicz-Pawlak A., Bidzinska B. et al. Serum lipid peroxide levels and erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activity in premenopausal and postmenopausal women // Gynecol. Endocrinology. — 2001. — Vol. 15. — P. 298–303.
6. Beluche I., Chaudieu I., Norton J. et al. Persistence of abnormal cortisol levels in elderly persons after recovery from major depression // J. Psychiatr. Res. — 2009. — Vol. 43. — P. 777–783.
7. Beutler E. Red cell metabolism. A manual of biochemical methods. New York: Grune and Stratton, 1975.
8. Bilici M., Efe H., Koroglu M. A. et al. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments // J. Affect Disord. — 2001. — Vol. 64. — P. 43–51.
9. Blache D., Devaux S., Joubert O., Loreau N. et al. Long-term moderate magnesium-deficient diet shows relationships between blood pressure, inflammation and oxidant stress defense in aging rats // Free Radic. Biol. Med. — 2006. — Vol. 41. — P. 277–284.
10. Bouayed J., Rammal H., Younos C., Soulimani R. Positive correlation between peripheral blood granulocyte oxidative status and level of anxiety in mice // Eur. J. Pharmacol. — 2007. — Vol. 564. — P. 146–149.
11. Boyle M. P., Kolber B. J., Vogt Sh. K. et al. Forebrain glucocorticoid receptors modulate anxiety-associated locomotor activation and adrenal

- responsiveness // *J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 26. — P. 1971–1978.
12. Cadenas E., Davies K. J. A. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging // *Free Radic. Biol. Med.* — 2000. — Vol. 29. — P. 222–230.
 13. Ceballos-Picot I., Trivier J. M., Nicole A. et al. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes // *Clin. Chem.* — 1992. — Vol. 38. — P. 66–70.
 14. Ding Q., Luckhardt T., Hecker L. et al. New insights into the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis // *Drugs* — 2011. — Vol. 71. — P. 981–1001.
 15. Escobedo J., Pucci A. M., Koh T. J. Hsp25 protects skeletal muscle cells against oxidative stress // *Free Radic. Biol. Med.* — 2004. — Vol. 37. — P. 1455–1462.
 16. Genud R., Merenlender A., Gispán-Herman I. et al. DHEA lessen depressive-like behavior via GABA-ergic modulation of the mesolimbic system // *Neuropsychopharmacology* — 2009. — Vol. 34. — P. 577–584.
 17. Goncharova N. D. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and antioxidant enzymes: Circadian rhythms, stress, and aging // *Front. Neuroendocrinol.* — 2006. — Vol. 27. — P. 52–53.
 18. Goncharova N. D. Individual life history, behavior, and biomarkers of ageing // *J. Nutrition, Health Aging* — 2009. — Vol. 13, Suppl. 1. — P. S215.
 19. Goncharova N. D., Marenin V. Y., Oganyan T. E. Aging of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nonhuman primates with depression-like and aggressive behavior // *Aging* — 2010. — Vol. 2. — P. 854–866.
 20. Goncharova N. D., Marenin V. Yu., Bogatyrenko T. N. Stress, aging and reliability of antioxidant enzyme defense. — *Curr. Aging Sci.* — 2008a. — Vol. 1. — P. 22–29.
 21. Goncharova N. D., Shmaliy A. V., Bogatyrenko T. N., Koltover V. K. Correlation between activity of antioxidant enzymes and circadian rhythms of corticosteroids in *Macaca mulatta* monkeys of different age // *Exp. Gerontol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 778–783.
 22. Goncharova N. D., Shmaliy A. V., Marenin V. Yu. et al. Circadian and age-related changes in stress responsiveness of the adrenal cortex and erythrocyte antioxidant enzymes in female rhesus monkeys // *J. Med. Primatol.* — 2008b. — Vol. 37. — P. 229–238.
 23. Harman D. Aging and oxidative stress // *J. Int. Fed. Clin. Chem.* — 1998. — Vol. 10. — P. 24–27.
 24. Haroon E., Raison C. L., Miller A. H. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior // *Neuropsychopharmacology* — 2012. — Vol. 37. — P. 137–162.
 25. Hickiel B., Naismith S. L., Norrie L. M., Scott E. M. Managing depression across the life cycle: new strategies for clinicians and their patients // *Intern. Med. J.* — 2009. — Vol. 39. — P. 720–727.
 26. Hovatta I., Tennant R. S., Helton R. et al. Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice // *Nature* — 2005. — Vol. 438. — P. 662–666.
 27. Janiak M., Suska M., Dudzińska W., Skotnicka E. Blood glutathione status and activity of glutathione-metabolizing antioxidant enzymes in erythrocytes of young trotters in basic training // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutrition* — 2010. — Vol. 94. — P. 137–145.
 28. Johnson N. L., Leone F. C. Statistics and experimental design in engineering and the physical sciences. — New York: John Wiley, 1977.
 29. Johnson R. M., Goyette J. G., Ravindranath Y., Ho Y.-S. Hemoglobin autooxidation and regulation of endogenous H₂O₂ levels in erythrocytes // *Free Radic. Biol. Med.* — 2005. — Vol. 39. — P. 1407–1417.
 30. Khanzode S. D., Dakhale G. N., Khanzode S. S. et al. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors // *Redox Rep.* — 2003. — № 8. — P. 365–370.
 31. Kostushov V. V., Bokal I. I., Petrov S. A. Study of activity of enzymes of antioxidant system of blood at HIV infection // *Biomed. Khim.* — 2010. — Vol. 56. — P. 596–601.
 32. Lisanti M. P., Martinez-Outschoorn U. E., Pavlides S. et al. Accelerated aging in the tumor microenvironment: connecting aging, inflammation and cancer metabolism with personalized medicine // *Cell Cycle* — 2011. — Vol. 10. — P. 2059–2063.
 33. Masood A., Nadeem A., Mustafa S. J., O'Donnell J. M. Reversal of oxidative stress-induced anxiety by inhibition of phosphodiesterase-2 in mice // *JPET* — 2008. — Vol. 326. — P. 369–379.
 34. Naert G., Ixart G., Maurice T. et al. Brain-derived neurotrophic factor and hypothalamic-pituitary-adrenal axis adaptation processes in a depressive-like state induced by chronic restraint stress // *Mol. Cell Neurosci.* — 2011. — Vol. 46, № 1. — P. 55–66.
 35. Nelson S. K., Bose S. K., Grunwald G. K. et al. The induction of human superoxide dismutase and catalase *in vivo*: a fundamentally new approach to antioxidant therapy // *Free Radic. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 40. — P. 341–347.
 36. Ozcan M. E., Gulec M., Ozerol E. et al. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 89–95.
 37. Palasuwan A., Margaritis I., Soogarun S., Rouseau A. S. Dietary intakes and antioxidant status in mind-body exercising pre- and postmenopausal women // *J. Nutr. Health Aging* — 2011. — Vol. 15. — P. 577–584.
 38. Preville X., Salvemini F., Giraud S. et al. Mammalian stress proteins protect against oxidative stress through their ability to increase glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and by maintaining optimal cellular detoxifying machinery // *Exp. Cell Res.* — 1999. — Vol. 247. — P. 61–78.
 39. Richmond R. L., Law J., Kay-Lambkin F. Physical, mental, and cognitive function in a convenience sample of centenarians in Australia // *Am. Geriatr. Soc.* — 2011. — Vol. 59. — P. 1080–1086.
 40. Russo A., Cesari M., Onder G. et al. Depression and physical function: Results from the aging and longevity study in the Sirente Geographic Area (iSIRENTE Study) // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* — 2007. — Vol. 20. — P. 131–137.
 41. Solas M., Aisa B., Muguet M. C. et al. Interactions between age, stress and insulin on cognition: Implications for Alzheimer's disease // *Neuropsychopharmacol.* — 2010. — Vol. 35. — P. 1–10.
 42. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // *Anal. Biochem.* — 1978. — Vol. 86. — P. 271–278.
 43. Vreeburg S. A., Hoogendijk W. J., van Pelt J. et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study // *Arch. Gen. Psychiatry* — 2009. — Vol. 66. — P. 617–626.

AGE-RELATED CHANGES OF RELIABILITY OF ANTIOXIDANT ENZYME DEFENSE ARE ASSOCIATED WITH ADAPTIVE BEHAVIOR OF PRIMATES

N. D. Goncharova, V. Y. Marenin, A. A. Vengerin, A. V. Shmaliy

♦ **Summary:** We have investigated age-related changes in the activity of antioxidant enzyme system and intensity of lipid peroxidation in erythrocytes of

young and old female rhesus monkeys with depression-like and standard behavior. Revealed significant disturbances in the activities of GR and GSH-Px in monkeys with depression-like behavior are accompanied more pronounced age-related decrease in reliability of antioxidant enzyme defense and development of oxidative stress.

♦ **Key words:** Psycho-emotional stress; types of adaptive behavior, aging, reliability of antioxidant enzyme defense, *Macaca mulatta*.

♦ Информация об авторах

Гончарова Надежда Дмитриевна — доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией эндокринологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» РАМН, профессор ФГБУ «Сочинский государственный университет». 354376, Сочи, Адлер, Веселое 1. E-mail: ndgoncharova@mail.ru

Маренин Виктор Юрьевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник. ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» РАМН, профессор ФГБУ «Сочинский государственный университет». 354376, Сочи, Адлер, Веселое 1.

Венгерин Арсен Арсенович — кандидат биологических наук, научный сотрудник. ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» РАМН, профессор ФГБУ «Сочинский государственный университет». 354376, Сочи, Адлер, Веселое 1.

Шмалий Алла Вячеславовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник. ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» РАМН, профессор ФГБУ «Сочинский государственный университет». 354376, Сочи, Адлер, Веселое 1.

Goncharova Nadezda Dmitrievna — Doctor of biological science, professor. Reserch Institute of Medical Primatology, Russian Academy of Medical Sciences, Sochi; Sochi State University. 354376, Sochi, Veseloe, 1. E-mail: ndgoncharova@mail.ru

Marenin Viktor Yur'evich — candidate of biological science, professor. Reserch Institute of Medical Primatology, Russian Academy of Medical Sciences, Sochi; Sochi State University. 354376, Sochi, Veseloe, 1.

Vengerin Arsen Arsenovich — candidate of biological science, professor. Reserch Institute of Medical Primatology, Russian Academy of Medical Sciences, Sochi; Sochi State University. 354376, Sochi, Veseloe, 1.

Shmaliy Alla Vyacheslavovna — candidate of medical science, professor. Reserch Institute of Medical Primatology, Russian Academy of Medical Sciences, Sochi; Sochi State University. 354376, Sochi, Veseloe, 1.