

Естественные науки. 2024. № 2 (15). С. 15–27.

*Yestestvennyye nauki = Natural Sciences*. 2024; 2 (15): 15–27 (In Russ.).

Научная статья

УДК 577.161.3:615.272

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ АПОПТОЗА ЭЛЕМЕНТОВ БЕЛОЙ КРОВИ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ СТРЕССА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА У САМЦОВ КРЫС**

*Вершинина Наталья Валерьевна<sup>1</sup>✉, Черкесова Дилара Улубиевна<sup>2</sup>,  
Коваленко Наталья Вячеславовна<sup>3</sup>, Ашыров Мекангелди<sup>4</sup>, Аманов Нургелди<sup>5</sup>*

<sup>1, 3–5</sup>Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева,  
г. Астрахань, Россия

<sup>2</sup>Дагестанский государственный университет, Россия, г. Махачкала  
knv0911@mail.ru✉

**Аннотация.** Результаты нашего исследования обнаружили важные взаимосвязи между апоптозом лейкоцитов крови и свободнорадикальными процессами в контексте воздействия водной депривации и антиоксидантов у самцов крыс на разных этапах их онтогенеза. Под воздействием гипогидратационного стресса наблюдалось значительное увеличение уровня апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов у молодых и старых крыс, обусловленное повышением уровня свободнорадикальных процессов. Однако в условиях стресса применение витамина С, циклоферона и мексидола проявило существенное снижение уровня перекисного окисления липидов плазмы крови. В результате этого уровень апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов, вне зависимости от их возраста, значительно уменьшился по сравнению с группой стрессированных, не получавших предварительно препараты. Таким образом, наши данные указывают на потенциальную ценность витамина С, циклоферона и мексидола в предотвращении повышенного апоптоза лейкоцитов при гипогидратационном стрессе, обеспечивая основу для дальнейших исследований в области фармакологии и медицины.

**Ключевые слова:** апоптоз, нейтрофилы, лимфоциты, витамин С, мексидол, циклоферон, гипогидратационный стресс, перекисное окисление липидов

**Для цитирования:** Вершинина Н. В., Черкесова Д. У., Коваленко Н. В., Ашыров М., Аманов Н. Фармакологическая коррекция апоптоза элементов белой крови и свободнорадикальных процессов при действии стресса на разных этапах онтогенеза у самцов крыс // Естественные науки. 2024. № 2 (15). С. 15–27.

## PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF APOPTOSIS OF WHITE BLOOD ELEMENTS AND FREE RADICAL PROCESSES UNDER THE INFLUENCE OF STRESS AT DIFFERENT STAGES OF ONTOGENESIS IN MALE RATS

Vershinina Natalya V.<sup>✉</sup>, Cherkesova Dilara U.<sup>2</sup>, Kovalenko Natalya V., Ashyrov M., Amanov N.

<sup>1, 3-5</sup>Astrakhan Tatishchev State University, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup>Dagestan State University, Makhachkala, Russia

knv0911@mail.ru<sup>✉</sup>

**Abstract.** The functional relationship of apoptosis of blood leukocytes and free radical processes under the action of hypohydration stress and antioxidants in male rats at different stages of ontogenesis was investigated. Hypohydration stress caused a sharp increase in the level of neutrophil and lymphocyte apoptosis in young and old rats due to an increase in the level of free radical processes. Under the conditions of stress, vitamin C, cycloferon and mexidol reduced the level of lipid peroxidation of blood plasma, as a result, reduced the level of neutrophil and lymphocyte apoptosis, in animals regardless of age compared to the group of stressed not previously treated drugs.

**Keywords:** apoptosis, hypohydration stress, neutrophils, lymphocytes, vitamin C, mexidol, cycloferon, emoxipin, immobilization stress, lipid peroxidation

**For citation:** Vershinina N. V., Cherkesova D. U., Kovalenko N. V., Ashyrov M., Amanov N. Pharmacological correction of apoptosis of white blood elements and free radical processes under the influence of stress at different stages of ontogenesis in male rats. *Yestestvennyye nauki = Natural Sciences*. 2024; 2 (15): 15–27.

Программированная физиологическая гибель клеток имеет большое значение для нормального процесса жизнедеятельности целостного организма. Апоптоз повсеместно распространён в мире многоклеточных организмов, ему подвержены все виды тканей [15; 34]. Этот процесс происходит по строго определённого биохимическому и морфологическому сценарию и не зависит от причин, приводящих к началу этого процесса [11; 30]. Апоптоз лежит в основе таких процессов, как позитивная и негативная селекция Т- и В-лимфоцитов, гибель лимфоцитов, индуцированная глюкокортикоидами, интерфазная гибель тимоцитов при облучении, гибель при дефиците ростовых факторов. Апоптоз также необходим для формирования и функционирования иммунной системы, развития нервной системы.

Апоптоз играет важную роль в процессе старения [18]. В возрасте организм теряет способность эффективно реагировать на сигналы апоптоза, что приводит к возникновению различных заболеваний. Процессы апоптоза и старения взаимосвязаны, и изменение одного из них влечёт за собой изменения в другом. Однако недостаточное изучение и нечёткое представление о механизмах регуляции апоптоза клеток белого кровяного ряда при старении и влиянии на этот процесс окисления свободными радикалами ограничивают понимание всего этого.

Полноценное использование антиоксидантов, как геропротекторов и стрессопротекторов, в клинической гериатрии является значимым направлением. Поэтому актуальным кажется исследование механизмов регуляции апоптоза клеток белого кровяного ряда при старении и воздействии антиоксидантов на контроль и проявление стресса у животных разного возраста.

Накапливание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях организма выступает одним из инициирующих сигналов для запуска апоптоза. Известно, что старение организма сопровождается увеличением свободнорадикальных процессов. С возрастом наблюдается снижение содержания витаминов-антиоксидантов в организме, что представляет собой веское обоснование для их применения в медицинской практике. Указанные вещества вызывают повышенный интерес, так как способны воздействовать на интенсивность апоптоза и свободнорадикальные процессы.

Анализ литературных данных о возрастных изменениях апоптоза элементов белой крови под воздействием различных факторов, включая усиление свободнорадикального окисления (СРО) и воздействие антиоксидантов различной природы, позволяет сделать вывод о недостаточной изученности данной проблематики.

Цель данного исследования заключается в изучении защитного воздействия антиоксидантов различной природы на физиологический и стресс-индуцированный апоптоз клеток белой крови, а также на интенсивность свободнорадикальных процессов у самцов белых крыс на разных этапах их онтогенеза.

**Задачи исследования:**

1. Выявление возрастных особенностей апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов у разновозрастных самцов крыс.

2. Изучение воздействия природного антиоксиданта (витамина С) и синтетических антиоксидантов (мексидола и циклоферона) на уровень свободнорадикальных процессов в периферической крови и степень перекисного окисления эритроцитов у животных разных возрастных групп.

3. Анализ влияния гипогидратационного стресса на уровень апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов, интенсивность перекисного окисления липидов в крови и степень перекисного окисления эритроцитов у лабораторных животных, а также изучение особенностей этого процесса при старении.

4. Оценка воздействия антиоксидантов на уровень апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов, интенсивность перекисного окисления липидов в плазме крови и степень перекисного окисления эритроцитов у молодых и пожилых крыс в процессе возрастной инволюции.

**Материалы и методы исследования.** Проведённые исследования были осуществлены на кафедре фундаментальной биологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева». Перед началом экспериментов животные находились в лабораторном виварии с оптимальными условиями содержания: 12-часовой световой режим, температура  $22 \pm 3$  °С, влажность 50–70 %, уровень шумности не превышал 20 дБ.

Животные имели свободный доступ к воде и корму. Все эксперименты были проведены весной. Экспериментальные группы были сформированы с учётом возрастных особенностей: молодые крысы (180 дней) и старые крысы (820 дней) — и достоверными различиями в массе тела. Экспериментальный материал был получен от двух серий опытов. Антиоксиданты были применены для оценки их антистрессовых, антиоксидантных и антиапоптотических свойств. Животные были разделены на восемь экспериментальных групп.

Полученные данные были обработаны статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Определение уровня апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов.** Апоптоз форменных элементов крови, таких как нейтрофилы и лимфоциты, проводился на основе выявления характерных морфологических изменений в лейкоцитах. Эти изменения включали уменьшение размеров клетки, появление вакуолей, конденсация и грануляция хроматина в ядре с последующим уменьшением по периферии [13]. Для анализа использовалась световая микроскопия с применением современного микроскопа с встроенной камерой.

Подсчёт клеток, с характерными признаками апоптоза осуществлялся в процентах от общего количества нейтрофилов и лимфоцитов в общей лейкоцитарной формуле.

Такой интегрированный подход к оценке апоптоза, сочетающий морфологические признаки и квантификацию на клеточном уровне, усиливает достоверность результатов и обеспечивает более полное понимание процессов, происходящих в нейтрофилах и лимфоцитах. Это является ключевым элементом нашего исследования, подчёркивая тщательный и глубокий анализ апоптоза в клетках белой крови с использованием современных методов визуализации и количественной оценки.

Для оценки уровня свободнорадикального окисления липидов в тканях использовалась скорость перекисного окисления липидов (ПОЛ) [10].

Перекисную резистентность эритроцитов определяли согласно методике, предложенной А. А. Покровским и А. А. Абраровым.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Данное исследование фокусируется на изучении влияния стресса и антиоксидантов различной природы на уровень апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов в процессе старения организма, при котором клетки становятся более восприимчивыми к механизмам апоптоза [17; 35]. Особенно высокая чувствительность к апоптозу проявляется у Т-клеток и полиморфноядерных гранулоцитов, что играет важную роль в возрастных патологиях, связанных с иммунной системой [17; 24].

Учёные установили, что усиление уровня апоптоза может происходить при действии различных патологических факторов, в том числе влияющих на интенсивность свободнорадикальных процессов, усиление которых в итоге и приведёт к росту уровня апоптоза [21; 28; 29]. Недостаток в организме антиоксидантов и образовании большого количества активных форм кислорода служит пусковым механизмом развития апоптоза [34].

Учёные установили тесную связь между процессами свободнорадикального окисления и продолжительность жизни [32; 36]. При старении организма происходит увеличение продукции активных форм кислорода, что приводит к повреждению ДНК, белков и липидов. Эти повреждения, в свою очередь, инициируют каскад апоптоза, приводя к ускоренному процессу клеточной гибели [20; 26]. Таким образом, исследование направлено на раскрытие взаимосвязи между стрессом, окислительным стрессом и процессами апоптоза в контексте старения, предоставляя уникальные данные о молекулярных механизмах, лежащих в основе этих процессов.

Таблица 1 — Эффект стресса и антиоксидантов на уровень апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов у самцов крыс

Условия опыта	n	Количество апоптозных клеток, %, ± m			
		нейтрофилов		лимфоцитов	
		Молодые животные	Старые животные	Молодые животные	Старые животные
Контроль	7	6,49 ± 0,324 <sup>+++</sup>	8,58 ± 0,352	6,91 ± 0,299 <sup>++</sup>	8,93 ± 0,376
Иммобилизация	7	9,09 ± 0,498 <sup>***</sup>	11,21 ± 0,601 <sup>**</sup>	9,31 ± 0,503 <sup>***</sup>	11,62 ± 0,651 <sup>**</sup>
Витамин С	7	5,92 ± 0,288 <sup>+</sup>	7,01 ± 0,317 <sup>*</sup>	6,12 ± 0,293 <sup>+</sup>	6,94 ± 0,327 <sup>*</sup>
Стресс + витамин С	7	7,79 ± 0,317 <sup>#,+</sup>	9,02 ± 0,431 <sup>#</sup>	7,33 ± 0,308 <sup>#</sup>	8,22 ± 0,394 <sup>###</sup>
Циклоферон	7	5,75 ± 0,291 <sup>#,+</sup>	6,83 ± 0,322 <sup>*</sup>	6,04 ± 0,298	6,24 ± 0,311 <sup>**</sup>
Циклоферон + стресс	7	7,01 ± 0,384	8,12 ± 0,418 <sup>##</sup>	6,91 ± 0,325 <sup>##</sup>	7,68 ± 0,383 <sup>###</sup>
Мексидол	7	5,73 ± 0,237 <sup>#,+</sup>	7,09 ± 0,392 <sup>*</sup>	6,09 ± 0,345 <sup>+</sup>	6,59 ± 0,333 <sup>*</sup>
Стресс + мексидол	7	7,05 ± 0,479	8,09 ± 0,425 <sup>##</sup>	6,97 ± 0,487 <sup>##</sup>	8,11 ± 0,492 <sup>##</sup>

Примечание — \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  — достоверность различий в сравнении с контрольной группой;  
<sup>#</sup> $p < 0,05$ , <sup>##</sup> $p < 0,01$ ; <sup>###</sup> $p < 0,001$  — в сравнении с группой «стресс»;  
<sup>+</sup> $p < 0,05$ , <sup>++</sup> $p < 0,01$ ; <sup>+++</sup> $p < 0,001$  — сравнение молодых и старых животных;  
 ± m — ошибка средней.

В ходе нашего исследования мы обнаружили значительные различия в количестве апоптозных нейтрофилов и лимфоцитов между контрольными группами молодых и пожилых животных. В частности, у старых особей уровень апоптоза оказался значительно выше, чем у молодых.

Установлено, что развитие окислительного стресса связано с увеличением уровня апоптоза [39] и сопровождается активацией механизмов самообновления системы крови, а также ускоренной пролиферацией и дифференциацией клеток.

Воздействие гипогидратационного стресса в нашем эксперименте вызвало резкое увеличение уровня апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов у молодых и старых животных по сравнению с контрольными показателями.

Одним из основных факторов, способствующих увеличению апоптоза в процессе старения, является возросший уровень свободнорадикального окисления [27]. Важно отметить, что наше исследование сосредоточено на изучении воздействия биоантиоксидантов, таких как витамин С, на апоптоз. Мы заметили интересную закономерность: у молодых крыс введение витамина С приводило лишь к тенденции к снижению апоптоза, в то время как у старых животных этот показатель значительно и достоверно

уменьшался. Это подчёркивает возможную роль антиоксиданта в регулировании апоптоза и его потенциальное противостарительное действие, особенно на старших особях.

В нашей работе циклоферон, функционирующий как активатор выработки эндогенного интерферона, занимает значимое место, особенно с учётом недостатка данных о его непосредственном эффекте на апоптоз клеток белой крови. В научных статьях подчёркивается, что интерферон- $\alpha$  способен подавлять апоптоз [3], но наши результаты показывают, что циклоферон существенно и надёжно уменьшил уровень апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов у старых крыс, тогда как у молодых животных наблюдалась тенденция к снижению апоптоза. Эти данные расширяют наши знания о воздействии циклоферона на процесс апоптоза с учетом возрастных различий.

Мексидол, выступая в роли ингибитора свободнорадикальных процессов, вызывает интерес с точки зрения повышения устойчивости организма к стрессовым факторам. В рамках нашего исследования было обнаружено, что мексидол значительно снизил показатели апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов у старых крыс, что указывает на его возможное антиапоптозное действие в условиях старения. У молодых животных также была замечена тенденция к снижению апоптоза. Это подчёркивает важность мексидола в поддержании клеточной целостности и уменьшении апоптоза.

Предварительное введение витамина С, циклоферона и мексидола животным перед стрессом показало снижение уровня апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов по сравнению с ситуацией, когда стресс воздействовал без предварительного применения антиоксидантов в обеих возрастных группах. Было отмечено значительное различие в динамике апоптоза лимфоцитов у молодых и старых крыс при применении антиоксидантов перед стрессом, что расширяет наше понимание возрастных особенностей реакции на антиоксиданты.

Итогами нашего эксперимента было установлено, что нейтрофилы и лимфоциты крови старых животных демонстрируют большую чувствительность к апоптозу и что антиоксиданты оказывают на эти клетки более выраженное антиапоптозное воздействие у старших возрастных групп. Это открывает новые возможности для понимания влияния возраста на реакцию на антиоксиданты и их потенциальные антивозрастные свойства.

**Изменение концентрации малонового диальдегида (МДА) и скорости образования продуктов окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови под воздействием стресса и антиоксидантов.** Антиоксидантная система играет важнейшую роль в регулировании как нормальных, так и патологических процессов в организме. С возрастом наблюдается снижение эффективности антиоксидантной защиты, связанное с уменьшением уровня естественных антиоксидантов и увеличением количества «неактивных» ферментов, разрушающих пероксиды [22]. Это явление сопровождается усилением процессов, вызванных свободными радикалами, и накоплением окислительных повреждений биомолекул, что ускоряет естественное старение организма.

Существующие данные о возрастных изменениях продуктов окисления липидов (ПОЛ) в литературе разнообразны и противоречивы, что, вероятно, связано с различными условиями проведения экспериментов и изменениями в состоянии антиоксидантной системы.

В рамках нашего исследования мы выяснили, что у старых интактных животных начальный уровень малонового диальдегида (МДА) в плазме крови значительно выше, чем у молодых крыс. Аналогичная тенденция наблюдается относительно скорости спонтанного и аскорбатзависимого образования продуктов окисления липидов. Сравнивая контрольные показатели ПОЛ у молодых и старых животных, мы пришли к выводу, что у более старых особей скорость спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ выше, чем у молодых (см. табл. 2). Эти результаты подчёркивают важность изучения возрастных изменений в антиоксидантной системе и их влияния на окислительные процессы в организме. Дополняя существующие данные, наше исследование предоставляет новую информацию о взаимосвязи между возрастом, антиоксидантной защитой и продуктами окисления липидов в крови.

Таблица 2 — Влияние стресса и антиоксидантов на перекисное окисление липидов в плазме крови молодых и старых крыс

Характер воздействия	Уровень МДА					
	Исходный уровень, нмоль, $\pm m$		Спонтанное ПОЛ, нмоль / ч, $\pm m$		Аскорбатзависимое ПОЛ, нмоль / ч, $\pm m$	
	молодые	старые	молодые	старые	молодые	старые
Контроль	0,29 $\pm$ 0,005 <sup>+++</sup>	0,33 $\pm$ 0,002	2,13 $\pm$ 0,0018 <sup>+++</sup>	2,91 $\pm$ 0,081	2,79 $\pm$ 0,039 <sup>+++</sup>	3,92 $\pm$ 0,110
Гипогидратационный стресс	0,44 $\pm$ 0,009 <sup>***+++</sup>	0,49 $\pm$ 0,002 <sup>***</sup>	2,91 $\pm$ 0,108 <sup>***++</sup>	3,28 $\pm$ 0,117 <sup>*</sup>	3,61 $\pm$ 0,123 <sup>***++</sup>	4,35 $\pm$ 0,175 <sup>*</sup>
Витамин С	0,28 $\pm$ 0,009	0,35 $\pm$ 0,009 <sup>***</sup>	2,11 $\pm$ 0,037 <sup>+++</sup>	2,39 $\pm$ 0,016 <sup>**</sup>	2,69 $\pm$ 0,121 <sup>+</sup>	3,09 $\pm$ 0,097 <sup>*</sup>
Стресс + витамин С	0,31 $\pm$ 0,019 <sup>*##+++</sup>	0,51 $\pm$ 0,015 <sup>*###</sup>	2,22 $\pm$ 0,049 <sup>###+++</sup>	2,89 $\pm$ 0,079 <sup>#</sup>	2,88 $\pm$ 0,025 <sup>###+++</sup>	3,87 $\pm$ 0,092 <sup>#</sup>
Циклоферон	0,29 $\pm$ 0,011	0,31 $\pm$ 0,009 <sup>***</sup>	2,11 $\pm$ 0,041 <sup>+++</sup>	2,28 $\pm$ 0,024 <sup>***</sup>	2,81 $\pm$ 0,092 <sup>+</sup>	3,09 $\pm$ 0,084 <sup>**</sup>
Циклоферон + стресс	0,41 $\pm$ 0,017 <sup>###+++</sup>	0,38 $\pm$ 0,019 <sup>###</sup>	2,08 $\pm$ 0,065 <sup>###+++</sup>	2,89 $\pm$ 0,088 <sup>#</sup>	2,89 $\pm$ 0,035 <sup>###+++</sup>	3,88 $\pm$ 0,111 <sup>#</sup>
Мексидол	0,33 $\pm$ 0,027	0,29 $\pm$ 0,012 <sup>***</sup>	2,11 $\pm$ 0,067 <sup>+++</sup>	2,42 $\pm$ 0,019 <sup>***</sup>	2,72 $\pm$ 0,109 <sup>+</sup>	3,13 $\pm$ 0,117 <sup>**</sup>
Стресс + мексидол	0,42 $\pm$ 0,057 <sup>###+++</sup>	0,53 $\pm$ 0,025 <sup>###</sup>	2,09 $\pm$ 0,075 <sup>###+++</sup>	2,87 $\pm$ 0,122 <sup>#</sup>	2,87 $\pm$ 0,053 <sup>###+++</sup>	3,93 $\pm$ 0,119 <sup>#</sup>

Примечание — \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  — достоверность различий в сравнении с контрольной группой;  
<sup>#</sup> $p < 0,05$ , <sup>##</sup> $p < 0,01$ ; <sup>###</sup> $p < 0,001$  — в сравнении с группой «стресс»;  
<sup>+</sup> $p < 0,05$ , <sup>++</sup> $p < 0,01$ ; <sup>+++</sup> $p < 0,001$  — сравнение молодых и старых животных;  
 $\pm m$  — ошибка средней.

Исследования последних десятилетий чётко демонстрируют увеличение свободнорадикальных процессов под воздействием различных видов стресса [4]. Эти выводы согласуются с результатами наших опытов, подтверждая, что стресс негативно влияет на механизмы антиоксидантной защиты, приводя к их нарушению и последующему ухудшению у животных как молодого, так и старшего возраста. Наши данные показывают, что стресс вызывает

повышение уровня малонового диальдегида (МДА) в крови у животных обоих возрастов и значительно усиливает как спонтанное, так и аскорбатзависимое образование продуктов окисления липидов (см. табл. 2).

Мексидол, благодаря своей мощной антирадикальной активности, эффективно снижает интенсивность свободнорадикальных процессов, особенно в стареющих организмах. Этот препарат демонстрирует более выраженный антиоксидантный эффект у старых животных, уменьшая начальный уровень МДА в крови. У молодых грызунов также наблюдается тенденция к снижению этого показателя благодаря их высокому уровню эндогенных антиоксидантов и сбалансированному функционированию системы про- и антиоксидантов. Подобная тенденция сохраняется при введении витамина С и циклоферона.

Предварительное включение мексидола, витамина С и циклоферона в рацион животных перед стрессовой нагрузкой сопровождается снижением скорости как спонтанного, так и аскорбатзависимого образования продуктов окисления липидов, а также снижением исходного уровня МДА в крови обоих возрастных групп. Эти результаты акцентируют важность антиоксидантной терапии в условиях повышения свободнорадикальных процессов при стрессе, особенно у более старших животных, где возрастает риск апоптоза клеток белой крови [25; 33].

#### **Выводы:**

1. С возрастом у лабораторных животных наблюдается значительное увеличение естественной гибели нейтрофилов и лимфоцитов, что связано с усилением процессов свободнорадикального окисления в процессе старения.

2. Гипогидратационный стресс усиливает активность свободнорадикальных реакций в крови, что резко увеличивает гемолиз эритроцитов у самцов крыс, независимо от их возраста.

3. Стрессовые условия увеличивают апоптоз нейтрофилов и лимфоцитов как у молодых, так и у старых крыс, что связано с повышением активности свободнорадикальных процессов.

4. При водной депривации применения мексидола, витамина С и циклоферона способствует снижению уровня продуктов окисления липидов в плазме крови. Это приводит к уменьшению апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов и снижению интенсивности перекисного гемолиза эритроцитов у лабораторных животных всех возрастных групп. Таким образом, мексидол, витамин С и циклоферон показывают выраженное противострессовое и антиапоптотное действие.

#### **Список литературы**

1. Анисимов, В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: в 2 т. / В. Н. Анисимов. — 2 изд., перераб. и доп. — Санкт-Петербург : Наука, 2008. — Т. 1. — 481 с. ; Т. 2. — 434 с.

2. Арутюнян, А. В. Механизмы свободнорадикального окисления и его роль в старении / А. В. Арутюнян, Л. С. Козина // Успехи геронтологии. — 2009. — Т. 22, № 1. — С. 104–116.



3. Бажанова, Е. Д. Роль циклоферона и альфа-интерферона в регуляции апоптоза нейроэндокринной системы при старении / Е. Д. Бажанова // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2012. — № 75 (10). — С. 42–46.
4. Барабой, В. А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы / В. А. Барабой. — Киев : Фитосоциоцентр, 2006. — 424 с.
5. Васильева, И. Н. Радиопротективные и апоптотические свойства комбинации альфа-токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты / И. Н. Васильева, В. Г. Беспалов, Д. А. Бараненко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2016. — Т. 161, № 2. — С. 208–211.
6. Зенков, Н. К. Фенольные биоантиоксиданты / Н. К. Зенков, Н. В. Кандалинцева, В. З. Ланкин. — Новосибирск, 2003. — 328 с.
7. Мажитова, М. В. Определение эмоксипина в биологическом материале с применением м-крезолфталекона SA / М. В. Мажитова, М. А. Карибьянц, Д. Л. Теплый // Естественные науки. — 2011. — № 1. — С. 226–231.
8. Покровский, А. А. К вопросу о перекисной резистентности эритроцитов / А. А. Покровский, А. А. Абларов // Вопросы питания. — 1964. — № 6. — С. 44–49.
9. Сейдахметова, З. Ж. Влияние иммобилизационного стресса на реактивность симпатно-адреналовой системы и резистентность эритроцитов у крыс в периоды маммо- и лактогенеза / З. Ж. Сейдахметова, Г. К. Ташенова // Бюллетень СО РАМН. — 2005. — Т. 118, № 4. — С. 93–95.
10. Строев, Е. А. Практикум по биологической химии / Е. А. Строев, В. Г. Макарова. — Москва : Высшая школа, 1986. — С. 211–214.
11. Суханова, Г. А. Апоптоз / Г. А. Суханова, О. Е. Акбашева. — Томск : Томский политехн. ун-т, 2006. — 172 с.
12. Теплый, Д. Л. Нейрофизиологические эффекты витамина Е / Д. Л. Теплый. — Астрахань : ЛЕОН, 2008. — 309 с.
13. Черных, Е. И. Апоптоз лейкоцитов периферической крови, индуцированный действием гипертермии и преднизолона, у лиц с расстройствами адаптации / Е. И. Черных, К. Г. Языков, В. Я. Семке // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2002. — Т. 134, № 12. — С. 617–619.
14. Aydin S. Gender-dependent oxidative variations in liver of aged rats / S. Aydin // Biogerontology. — 2010. — Vol. 11, № 3. — P. 335–346.
15. Bailly, A. Germ cell apoptosis and dna damage responses / A. Bailly, A. Gartner // Advances in Experimental Medicine and Biology. — 2013. — Vol. 757. — P. 249–276.
16. Chaturvedi, P. Bitter melon protects against lipid peroxidation caused by immobilization stress in albino rats / P. Chaturvedi // International Journal for Vitamin and Nutrition Research. — 2009. — Vol. 79, № 1. — P. 48–56.
17. Conradt, B. Genetic control of programmed cell death during animal development / B. Conradt // Annual Review of Genetics. — 2009. — Vol. 43. — P. 493–523.
18. Fulle, S. Stem cell ageing and apoptosis / S. Fulle, L. Centurione, R. Mancinelli // Current Pharmaceutical Design. — 2012. — № 18. — P. 1694–1717.
19. Gautam, N. Age associated oxidative damage in lymphocytes / N. Gautam, S. Das, S. K. Mahapatra // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. — 2010. — Vol. 3, № 4. — P. 275–282.
20. Gems, D. Genetics of longevity in model organisms: debates and paradigm shifts / D. Gems, L. Partridge // Annual Review of Physiology. — 2013. — Vol. 75. — P. 621–644.
21. Haines, D. D. Management of multicellular senescence and oxidative stress / D. D. Haines, B. Juhasz, A. Tosaki // Journal of Cellular and Molecular Medicine. — 2013. — Vol. 17, № 8. — P. 936–957.
22. Honma, T. Aging decreases antioxidant effects and increases lipid peroxidation in the apolipoprotein e deficient mouse / T. Honma, T. Tsuduki, S. Sugawara // Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition. — 2013. — Vol. 52, № 3. — P. 234–240.

23. Joshi, Y. B. Vitamin E in aging, dementia, and alzheimer's disease / Y. B. Joshi, D. Praticò // *Biofactors*. — 2012. — Vol. 38, № 2. — P. 90–97.
24. Krammer, P. H. Life and death in peripheral T cells / P. H. Krammer, R. Arnold, I. N. Lavrik // *Nature Reviews Immunology*. — 2007. — Vol. 7, № 7. — P. 532–542.
25. Kyaw, M. Atheroprotective effects of antioxidants through inhibition of mitogen-activated protein kinases / M. Kyaw, M. Yoshizumi, K. Tsuchiya et al. // *Acta Pharmacologica Sinica*. — 2004. — Vol. 24, № 8. — P. 977–985.
26. Liochev, S. I. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging / S. I. Liochev // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2013. — Vol. 60. — P. 1–4.
27. Liu, X. F. Effects of oxidative stress on apoptosis in manganese-induced testicular toxicity in cocks / X. F. Liu // *Food and Chemical Toxicology*. — 2013. — Vol. 60. — P. 168–176.
28. Malinin, N. L. Oxidation as “the stress of life” / N. L. Malinin, X. Z. West, T. V. Byzova // *Aging (Albany NY)*. — 2011. — Vol. 3, № 9. — P. 906–910.
29. Matés, J. M. Oxidative stress in apoptosis and cancer: an update / J. M. Matés // *Archives of Toxicology*. — 2012. — Vol. 860, № 11. — P. 1649–1665.
30. Nakazawa, M. The human Bcl-2 family member Bcl-rambo localizes to mitochondria and induces apoptosis and morphological aberrations in drosophila / M. Nakazawa, H. Matsubara, Y. Matsushita // *PLoS One*. — 2016. — № 11 (6). — P. 159–195.
31. Niki, E. Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxy radical scavenger: in vitro and in vivo evidence / E. Niki // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2013. — № 5. — P. 537–549.
32. Pérez, V. I. Is the oxidative stress theory of aging dead? / V. I. Pérez, A. Bokov, H. V. Remmen // *Biochimica et Biophysica Acta*. — 2009. — Vol. 1790, № 10. — P. 1005–1014.
33. Pollack, M. The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart / M. Pollack, S. Phaneuf, A. Dirks, C. Leeuwenburgh // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2002. — № 959. — P. 93–107.
34. Salucci, S. Ultraviolet B (UVB) irradiation-induced apoptosis in various cell lineages in vitro / S. Salucci, S. Burattini, M. Battistelli // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2013. — Vol. 14, № 1. — P. 532–546.
35. Schleich, K. Mathematical modeling of apoptosis / K. Schleich, I. N. Lavrik // *Cell Communication and Signaling*. — 2013. — Vol. 11, № 1. — P. 44.
36. Sohal, R. S. The redox stress hypothesis of aging / R. S. Sohal, W. C. Orr // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2012. — Vol. 52, № 3. — P. 539–555.
37. Teply, D. L. Neurophysiological effects of vitamin E / D. L. Teply. — Astrakhan : Astrakhan State University, 2010. — 310 p.
38. Thiagarajan, R. Antioxidants and cataract / R. Thiagarajan, R. Manikandan // *Free Radical Research*. — 2013. — Vol. 47, № 5. — P. 337–345.
39. Wu, N. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression in vivo / N. Wu, H. Shen, H. Liu, Y. Wang // *Cardiovascular Diabetology*. — 2016. — № 15 (1). — P. 109.

### References

1. 1. Anisimov, V. N. *Molekulyarnye i fiziologicheskie mekhanizmy stareniya: v 2 tomakh = Molecular and physiological mechanisms of aging: in 2 vols.* 2<sup>nd</sup> ed. St. Petersburg: Nauka; 2008; 1: 481 p.; 2: 434 p.
2. Arutyunyan, A. V., Kozina, L. S. Mechanisms of free radical oxidation and its role in aging. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2009; 22 (1): 104–116.
3. Bazhanova, Ye. D. The role of cycloferon and alpha-interferon in the regulation of apoptosis of the neuroendocrine system during aging. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and clinical pharmacology*. 2012; 75 (10): 42–46.

4. Baraboy, V. A. *Stress: priroda, biologicheskaya rol, mekhanizmy, iskhody = Stress: nature, biological role, mechanisms, outcomes*. Kiev: Fitosotsiotsentr; 2006; 424 p.
5. Vasileva, I. N., Beshpalov, V. G., Baranenko, D. A. Radioprotective and apoptotic properties of a combination of alpha-tocopherol acetate and ascorbic acid. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 161 (2): 208–211.
6. Zenkov, N. K., Kandalintseva, N. V., Lankin, V. Z. *Fenolnye bioantioksidanty = Phenolic bioantioxidants*. Novosibirsk: 2003: 328 p.
7. Mazhitova, M. V., Karibyants, M. A., Teplyy, D. L. Determination of emoxypine in biological material using m-cresolphthalaxone SA. *Yestestvennye nauki = Natural Sciences*. 2011; 1: 226–231.
8. Pokrovskiy, A. A., Abrarov, A. A. On the issue of peroxide resistance of erythrocytes. *Voprosy pitaniya = Nutrition issues*. 1964; 6: 44–49.
9. Seydakhmetova, Z. Zh., Tashenova, G. K. Effect of immobilization stress on the reactivity of the sympathoadrenal system and erythrocyte resistance in rats during mammo- and lactogenesis. *Byulleten SO RAMN = Bulletin of the Siberian Branch of the RAMS*. 2005; 118 (4): 93–95.
10. Stroev, Ye. A., Makarova, V. G. *Praktikum po biologicheskoy khimii = Practical training in biological chemistry*. Moscow: Vysshaya shkola; 1986: 211–214.
11. Sukhanova, G. A., Akbasheva, O. Ye. *Apoptoz = Apoptosis*. Tomsk: Tomsk Polytechnic University; 2006: 172 p.
12. Teplyy, D. L. *Neyrofiziologicheskie efekty vitamina Ye = Neurophysiological effects of vitamin E*. Astrakhan: Leon; 2008: 309 p.
13. Chernykh, Ye. I., Yazykov, K. G., Semke, V. Ya. Apoptosis of peripheral blood leukocytes induced by hyperthermia and prednisolone in individuals with adaptation disorders. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Experimental Biology and Medicine*. 2002; 134 (12): 617–619.
14. Aydin S. Gender-dependent oxidative variations in liver of aged rats. *Biogerontology*. 2010; 11 (3): 335–346.
15. Bailly, A., Gartner, A. Germ cell apoptosis and dna damage responses. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2013; 757: 249–276.
16. Chaturvedi, P. Bitter melon protects against lipid peroxidation caused by immobilization stress in albino rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2009; 79 (1): 48–56.
17. Conradt, B. Genetic control of programmed cell death during animal development. *Annual Review of Genetics*. 2009; 43: 493–523.
18. Fulle, S., Centurione, L., Mancinelli, R. Stem cell ageing and apoptosis. *Current Pharmaceutical Design*. 2012; 18: 1694–1717.
19. Gautam, N., Das, S., Mahapatra, S. K. Age associated oxidative damage in lymphocytes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2010; 3 (4): 275–282.
20. Gems, D., Partridge, L. Genetics of longevity in model organisms: debates and paradigm shifts. *Annual Review of Physiology*. 2013; 75: 621–644.
21. Haines, D. D., Juhasz, B., Tosaki, A. Management of multicellular senescence and oxidative stress. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2013; 17 (8): 936–957.
22. Honma, T., Tsuduki, T., Sugawara, S. Aging decreases antioxidant effects and increases lipid peroxidation in the apolipoprotein e deficient mouse. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2013; 52 (3): 234–240.
23. Joshi, Y. B., Praticò, D. Vitamin E in aging, dementia, and alzheimer's disease. *Biofactors*. 2012; 38 (2): 90–97.
24. Krammer, P. H., Arnold, R., Lavrik, I. N. Life and death in peripheral T cells. *Nature Reviews Immunology*. 2007; 7 (7): 532–542.

25. Kyaw, M., Yoshizumi, M., Tsuchiya, K. et al. Atheroprotective effects of antioxidants through inhibition of mitogen-activated protein kinases. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2004; 24 (8): 977–985.
26. Liochev, S. I. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013; 60: 1–4.
27. Liu, X. F. Effects of oxidative stress on apoptosis in manganese-induced testicular toxicity in cocks. *Food and Chemical Toxicology*. 2013; 60: 168–176.
28. Malinin, N. L., West, X. Z., Byzova, T. V. Oxidation as “the stress of life”. *Aging (Albany NY)*. 2011; 3 (9): 906–910.
29. Matés, J. M. Oxidative stress in apoptosis and cancer: an update. *Archives of Toxicology*. 2012; 860 (11): 1649–1665.
30. Nakazawa, M., Matsubara, H., Matsushita, Y. The human Bcl-2 family member Bcl-rambo localizes to mitochondria and induces apoptosis and morphological aberrations in drosophila. *PLoS One*. 2016; 11 (6): 159–195.
31. Niki, E. Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxy radical scavenger: in vitro and in vivo evidence. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013; 5: 537–549.
32. Pérez, V. I., Bokov, A., Remmen, H. V. Is the oxidative stress theory of aging dead? *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009; 1790 (10): 1005–1014.
33. Pollack, M., Phaneuf, S., Dirks, A., Leeuwenburgh, C. The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002; 959: 93–107.
34. Salucci, S., Burattini, S., Battistelli, M. Ultraviolet B (UVB) irradiation-induced apoptosis in various cell lineages in vitro. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013; 14 (1): 532–546.
35. Schleich, K., Lavrik, I. N. Mathematical modeling of apoptosis. *Cell Communication and Signaling*. 2013; 11 (1): 44.
36. Sohal, R. S., Orr, W. C. The redox stress hypothesis of aging. *Free Radical Biology and Medicine*. 2012; 52 (3): 539–555.
37. Teply, D. L. *Neurophysiological effects of vitamin E*. Astrakhan: Astrakhan State University; 2010: 310 p.
38. Thiagarajan, R., Manikandan, R. Antioxidants and cataract. *Free Radical Research*. 2013; 47 (5): 337–345.
39. Wu, N., Shen, H., Liu, H., Wang, Y. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression in vivo. *Cardiovascular Diabetology*. 2016; 15 (1): 109.

#### **Информация об авторах**

Вершинина Н. В. — кандидат биологических наук, доцент;  
Черкесова Д. У. — доктор биологических наук, доцент, профессор;  
Коваленко Н. В. — ассистент;  
Ашыров М. — студент;  
Аманов Н. — студент.

#### **Information about the authors**

Vershinina N. V. — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor;  
Cherkesova D. U. — Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Professor;  
Kovalenko N. V. — Assistant;  
Ashyrov M. — student;  
Amanov N. — student.

**Вклад авторов**

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.  
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Contribution of the authors**

The authors contributed equally to this article.  
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 17.04.2024; одобрена после рецензирования 23.04.2024;  
принята к публикации 26.04.2024.

The article was submitted 17.04.2024; approved after reviewing 23.04.2024; accepted  
for publication 26.04.2024.