



ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ/HUMAN AND ANIMAL PHYSIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.166.74> EDN: WGNVQP

ИССЛЕДОВАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ МОДИФИКАЦИЙ БЕЛКОВ В ТКАНЯХ МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДЕПРЕССИИ

Научная статья

Москвитина П.М.¹, Павлова О.Н.^{2,*}, Желонкин Н.Н.³, Мерзляков В.С.⁴, Трегубова О.М.⁵, Куанышева Л.А.⁶¹ ORCID : 0000-0002-0666-7442;² ORCID : 0000-0002-8055-1958;⁴ ORCID : 0009-0009-1483-1327;⁵ ORCID : 0009-0007-9166-9568;⁶ ORCID : 0009-0006-4787-5076;^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (casiopeya13[at]mail.ru)

Аннотация

В настоящее время депрессивное расстройство диагностируется у более чем у 350 миллионов человек по всему миру, а хронический стресс рассматривается как одна из ведущих причин его формирования. Стресс нарушает окислительно-восстановительный баланс клетки, что приводит к возникновению оксидативного стресса. Мозг, благодаря своей функциональной и метаболической активности, особенно подвержен влиянию оксидативного стресса. Окислительная модификация белков считается одним из ранних и надёжных маркеров оксидативного стресса.

Цель нашего исследования — изучение окислительных модификаций белков в тканях мозга крыс в условиях стресс-индуцированной депрессии. Работа проводилась на 60 крысах-самцах линии Wistar шестимесячного возраста. Для моделирования депрессивного состояния у животных использовали модель «социального» стресса. Все животные были разделены поровну по принципу рандомизации на 2 группы: 1 группа — интактные животные; 2 группа — животные, у которых моделировали депрессивное состояние. Количественное определение окислительных модификаций белков в тканях мозга крыс проводили методом иммуноферментного анализа с помощью готовых наборов реагентов Rat AOPP ELISA Kit (Cusabio, Китай). Продукты реакции регистрировали на двух длинах волн 270 нм и 363 нм, что соответствует карбонильным производным белков с гидрофильными и гидрофобными аминокислотными остатками. Цифровой материал всех экспериментов подвергали статистической обработке с помощью параметрических и непараметрических методов анализа.

Установлено, что крысы-агрессоры и жертвы характеризуются разной концентрацией окисленных модификаций белков в различных структурах мозга. Исследование процессов свободнорадикального окисления белков в различных структурах мозга в комплексе с оценкой поведенческих реакций вносит вклад в понимание патогенеза депрессии через нарушение нейронной сигнализации, пластичности и метаболического баланса.

Ключевые слова: депрессия, стресс, оксидативный стресс, окисленная модификация белков, мозг, гиппокамп, стриатум, неокортекс, гипоталамус.

STUDY OF PROTEIN PEROXIDATION IN BRAIN TISSUES OF RATS UNDER CONDITIONS OF STRESS-INDUCED DEPRESSION

Research article

Moskvitina P.M.¹, Pavlova O.N.^{2,*}, Zhelonkin N.N.³, Merzlyakov V.S.⁴, Tregubova O.M.⁵, Kuanisheva L.A.⁶¹ ORCID : 0000-0002-0666-7442;² ORCID : 0000-0002-8055-1958;⁴ ORCID : 0009-0009-1483-1327;⁵ ORCID : 0009-0007-9166-9568;⁶ ORCID : 0009-0006-4787-5076;^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation

* Corresponding author (casiopeya13[at]mail.ru)

Abstract

Depressive disorder is currently diagnosed in over 350 million people worldwide, and chronic stress is considered one of the leading causes. Stress disrupts the cellular redox balance, leading to oxidative stress. The brain, due to its functional and metabolic activity, is particularly susceptible to the effects of oxidative stress. Oxidative modification of proteins is considered one of the early and reliable markers of oxidative stress.

The aim of our study was to investigate protein peroxidation processes in rat brain tissue under conditions of stress-induced depression. The study was conducted on 60 six-month-old male Wistar rats. A "social" stress model was used to simulate depression in animals. All animals were equally divided randomly into two groups: Group 1 — intact animals; Group 2 — animals in which a depressive state was simulated. Quantitative determination of protein peroxidation products in rat brain tissue was performed by enzyme-linked immunosorbent assay using the Rat AOPP ELISA Kit (Cusabio, China). Reaction products were recorded at two wavelengths: 270 nm and 363 nm, corresponding to protein carbonyl derivatives with



hydrophilic and hydrophobic amino acid residues. Digital data from all experiments were statistically processed using parametric and nonparametric analysis methods.

It was found that aggressor and victim rats have different concentrations of oxidized protein modifications in various brain structures. Studying free-radical protein oxidation processes in various brain structures, combined with behavioral assessment, contributes to our understanding of the pathogenesis of depression through disruption of neural signaling, plasticity, and metabolic balance.

Keywords: depression, stress, oxidative stress, oxidative modification of proteins, brain, hippocampus, striatum, neocortex, hypothalamus.

Введение

Депрессивное расстройство диагностируется у более чем у 350 миллионов человек по всему миру, хронический стресс рассматривается как одна из ведущих причин его формирования [1], [2]. Известно, что стресс нарушает окислительно-восстановительный баланс клетки и это приводит к возникновению оксидативного стресса, сопровождающего различные патологические состояния, в том числе расстройства психики, способствующего ускоренному старению и деструктивным изменениям различных систем организма, в том числе нервной системы [3]. С другой стороны, оксидативный стресс можно рассматривать как участника адаптивных процессов организма к стрессорным условиям, так как он активирует пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток [4].

Мозг, благодаря своей функциональной и метаболической активности, особенно подвержен влиянию оксидативного стресса. Установлено, что оксидативный стресс играет важную роль в нейродегенеративных психопатологиях и, в частности, в посттравматическом стрессовом расстройстве и депрессии [5]. Изучение окислительно-восстановительных в тканях мозга является важным для оценки дальнейшего развития патологий и предупреждения нейродегенеративных заболеваний при воздействии стресса.

Как правило, при изучении функционирования прооксидантных и антиоксидантных систем в тканях исследуются процессы перекисного окисления липидов, а не окислительная модификация белков (ОМБ), хотя это один из ранних и надёжных маркеров окислительного стресса [6].

Белкам и продуктам их метаболизма, в частности продуктам свободнорадикального окисления принадлежит центральная роль в работе сигнальных систем клетки. Свободнорадикальное окисление белков можно рассматривать как механизм внутренней модуляции и передачи информации как от внешней среды к внутриклеточным системам и обратно [7].

Многочисленные исследования демонстрируют, что при большинстве патологических состояний именно белки выступают более эффективными ловушками активных форм кислорода, чем липиды и нуклеиновые кислоты, и их окислительная модификация считается одним из ранних и надёжных маркеров оксидативного стресса, так как продукты окисления белков в тканях проявляются раньше, и более стабильны, по сравнению с продуктами перекисного окисления липидов [8].

В связи с этим цель исследования — изучение окислительных модификаций белков в тканях мозга крыс в условиях стресс-индуцированной депрессии.

Методы и принципы исследования

Работа проводилась на 60 крысах-самцах линии Wistar шестимесячного возраста. Для моделирования депрессивного состояния у животных использовали модель «социального» стресса [9], при котором у крыс формируется агрессивный и субмиссивный характер поведения. Все животные были разделены поровну по принципу рандомизации на 2 группы: 1 группа — интактные животные; 2 группа — животные, у которых моделировали депрессивное состояние.

Для определения окислительных модификаций белков, крыс убивали в соответствии с этическими нормами и из черепной коробки извлекали мозг, из которого выделяли неокортекс, стриатум, гиппокамп и гипоталамус. Затем готовили из тканей 10% гомогенат в 0,1 М фосфатном буфере (pH=7,4), гомогенат центрифугировали при 10000 g, t=+4 °C в течение 40 мин для удаления клеточного дебриса. В гомогенате определяли спонтанную и индуцированную реактивом Фентона ОМБ методом иммуноферментного анализа с помощью готовых наборов реагентов Rat AOPP ELISA Kit (Cusabio, Китай). Продукты реакции регистрировали на двух длинах волн 270 нм и 363 нм, что соответствует карбонильным производным белков с гидрофильными и гидрофобными аминокислотными остатками.

Количество продуктов ОМБ выражали в единицах оптической плотности, рассчитанной на 1 мг белка. Для оценки Фентон-индуцированного окисления белков использовали величину приращения ОМБ, вычитая из значений оптической плотности, полученной в пробе после индукции реактивом Фентона, значения оптической плотности спонтанного ОМБ. Оптическую плотность растворов измеряли фотоэлектроколориметром КФК-3-01 ЗОМЗ (Россия).

Цифровой материал всех экспериментов подвергали статистической обработке с помощью пакета программ STATISTICA Application 10.0.1011.0. (США).

Основные результаты

Результаты исследования уровня спонтанного и Фентон-индуцируемого окисления гидрофильных и гидрофобных аминокислотных остатков (АКО) в тканях мозга крыс представлены на рисунках 1–4.

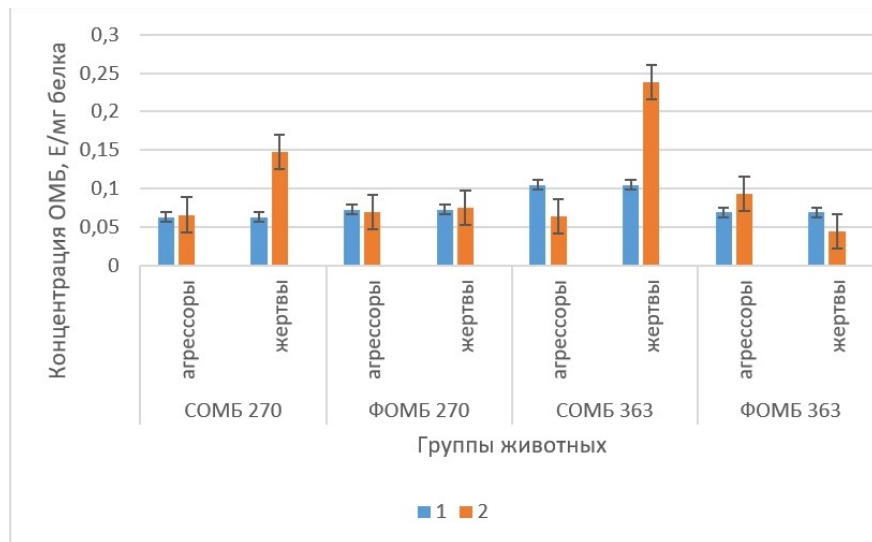


Рисунок 1 - Концентрация ОМБ в неокортексе крыс в норме и в состоянии депрессии
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.166.74.1>

В состоянии депрессии в неокортексе крыс-агрессоров установлено отсутствие изменений концентрации спонтанной окислительной модификации белков (СОМБ) и Фентон-индуцированной окислительной модификации белков (ФОМБ) гидрофильных АКО, но при этом выявлено снижение концентрации СОМБ гидрофобных АКО на 39,0% и повышение концентрации ФОМБ гидрофобных АКО на 34,8% по сравнению с интактными животными. У жертв в неокортексе на фоне депрессии установлено отсутствие изменений концентрации ФОМБ гидрофильных АКО, но при этом выявлено повышение концентрации СОМБ гидрофильных и гидрофобных АКО на 134,9% и 126,7% соответственно, а также снижение концентрации ФОМБ гидрофобных АКО на 34,8% по сравнению с крысами 1 группы.

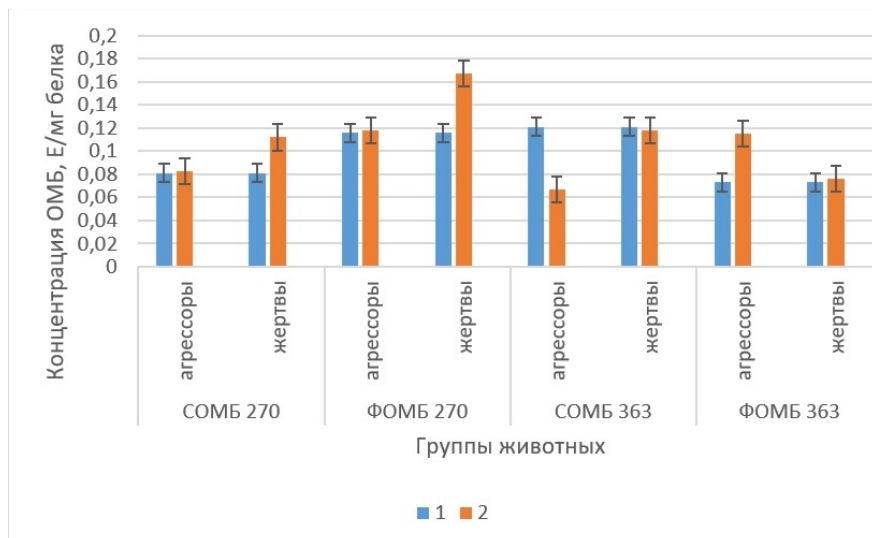


Рисунок 2 - Концентрация ОМБ в гипоталамусе крыс в норме и в состоянии депрессии
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.166.74.2>

В состоянии депрессии в гипоталамусе агрессоров установлено отсутствие изменений концентрации СОМБ и ФОМБ гидрофильных АКО, но при этом выявлено снижение концентрация СОМБ гидрофобных АКО на 44,6% и повышение концентрация ФОМБ гидрофобных АКО на 57,5% по сравнению с интактными животными. У жертв в гипоталамусе на фоне депрессии установлено отсутствие изменений концентрации СОМБ и ФОМБ гидрофобных АКО, но при этом выявлено повышение концентрации СОМБ и ФОМБ гидрофильных АКО на 38,3% и 44,0% соответственно по сравнению с крысами 1 группы.

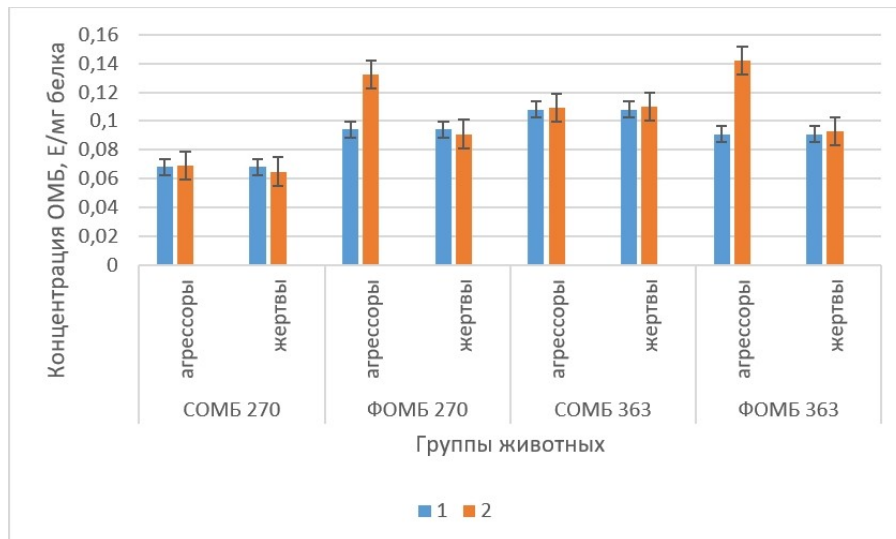


Рисунок 3 - Концентрация ОМБ в гиппокампе крыс в норме и в состоянии депрессии
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.166.74.3>

В состоянии депрессии в гиппокампе агрессоров установлено отсутствие изменений концентрации СОМБ гидрофильных и гидрофобных АКО, но при этом выявлено повышение концентрация ФОМБ гидрофильных и гидрофобных АКО на 40,4% и 57,0% соответственно по сравнению с интактными животными. У жертв в гиппокампе на фоне депрессии установлено отсутствие изменений концентрации СОМБ и ФОМБ гидрофильных и гидрофобных АКО.

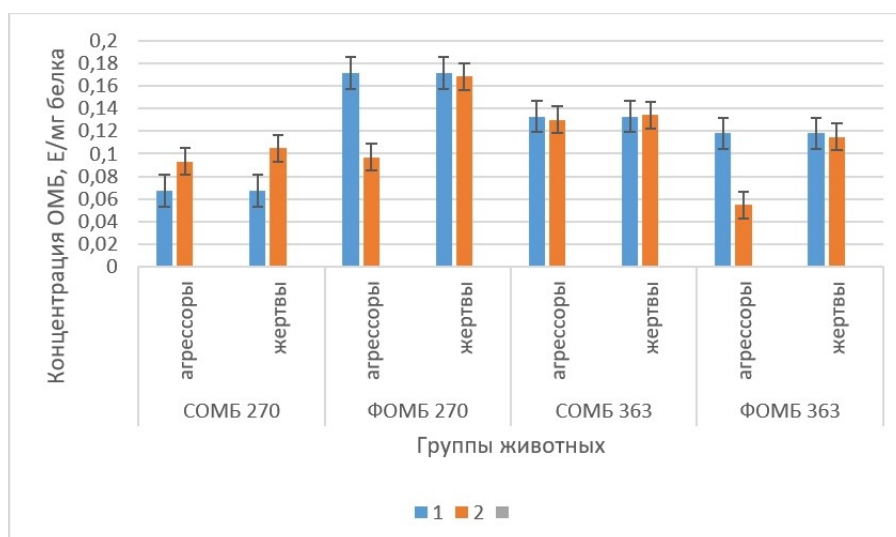


Рисунок 4 - Концентрация ОМБ в стриатуме крыс в норме и в состоянии депрессии
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.166.74.4>

В состоянии депрессии в стриатуме агрессоров установлено отсутствие изменений концентрации СОМБ гидрофобных АКО, но при этом выявлено повышение концентрация СОМБ гидрофильных АКО на 38,8% и снижение концентрация ФОМБ гидрофильных и гидрофобных АКО на 43,3% и 53,4% соответственно по сравнению с интактными животными. У жертв в стриатуме на фоне депрессии установлено отсутствие изменений концентрации



СОМБ гидрофобных АКО и концентрации ФОМБ гидрофильных и гидрофобных АКО, но при установлении повышения концентрации СОМБ гидрофильных АКО на 56,7% по сравнению с интактными крысами.

Обсуждение результатов

В целом спонтанное окисление белков в тканях представляет собой естественный физиологический процесс, происходящий без внешних стрессоров и сопровождающийся непреднамеренными химическими модификациями аминокислотных остатков (например, атаками свободных радикалов на серин, лизин, цистеин; образованием окисленных функциональных групп и карбоно-/нуклеофильными изменениями). В результате возникает умеренное число окисленных белковых остатков, что в целом влияет на структуру белков, их активность и склонность к полимеризации. Базальная ОМБ отражает баланс между продукцией активных форм кислорода и антиоксидантной защитой организма и обычно функционирует как регуляторный механизм: модификации белков могут менять их активность или взаимодействие с другими клеточными компонентами. Изменения физиологического уровня спонтанного окисления белков могут сигнализировать о дисбалансе редокс-потенциала ткани и предвещать риск возрастных или патологических состояний [10].

Индукцируемая ОМБ обычно возникает под влиянием внешних факторов или патологических состояний, например, при ультрафиолетовом облучении, поступлении токсических агентов, активации воспалительных медиаторов, гипоксии или усиленной активности свободных радикалов. Она характеризуется резким ростом концентрации окисленных остатков в тканях и образованием продуктов перекисного окисления липидов, связанных с белками (например, малоновый диальдегид и другие).

Индукцируемая ОМБ служит индикатором того, как организм справляется со стрессом: чем выше порог чувствительности организма к стрессу и чем эффективнее антиоксидантная защита, тем меньше вероятность чрезмерной индуцированной модификации белков. Низкая устойчивость тканей к переокислению проявляется быстрым ростом индуцированной модификации белков под действием стимулов и коррелирует с повышенным риском окислительного повреждения клеток и тканей [11], [12].

Совокупный анализ обоих видов ОМБ позволяет всесторонне оценить редокс-потенциал ткани, риск повреждений и эффективность антиоксидантной терапии, а также служит маркером динамики патологических состояний и ответов на лечение.

Таким образом, по результатам эксперимента установлено, что при моделировании депрессивного состояния у крыс агрессоров и жертв наблюдаются разнонаправленные изменения ОМБ в различных структурах мозга. Повышение концентрации СОМБ и ФОМБ гидрофильных и гидрофобных АКО свидетельствует о интенсивном окислительном стрессе в тканях, ухудшении редокс-гомеостаза и повреждении белков клеточных мембран, а снижение концентрации СОМБ и ФОМБ гидрофильных и гидрофобных АКО свидетельствует об эффективной работе антиоксидантной системы организма.

Заключение

На фоне депрессивного состояния у крыс агрессоров и жертв наблюдаются разнонаправленные изменения ОМБ в различных структурах мозга и дестабилизация их редокс-потенциала. Повышение концентрации ФОМБ гидрофобных АКО характеризует повреждение клеточных мембран в структурах мозга и интенсивный локальный окислительный стресс. Повышение концентрации СОМБ гидрофильных АКО отражает интенсификацию цитозольных источников активных форм кислорода. Исследование процессов свободнорадикального окисления белков в различных структурах мозга вносит вклад в понимание патогенеза депрессии через оценку нарушений нейронной сигнализации, пластичности и метаболического баланса.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Волель Б.А. Невротическая депрессия: подходы к терапии / Б.А. Волель, О.Ю. Сорокина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2019. — № 1 (2). — С. 69–74.
2. Дубинина Е.Е. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть II / Е.Е. Дубинина, Л.В. Щедрина, Г.Э. Мазо // Успехи физиологических наук. — 2021. — № 1. — С. 31–48. — DOI: 10.31857/S0301179821010033
3. Schiavone S. Severe life stress and oxidative stress in the brain: from animal models to human pathology / S. Schiavone, V. Jaquet, L. Trabace et al. // Antioxid Redox Signal. — 2013. — V.18. — № 12. — P. 1475–90.
4. Иванец Н.Н. Депрессивные расстройства монополярного течения: клиника, дифференцированные подходы к терапии / Н.Н. Иванец, М.А. Кинкулькина, Ю.Г. Тихонова. — Москва: РАН, 2020. — 230 с.
5. Miller M.W. Traumatic stress, oxidative & posttraumatic stress disorder: neurodegeneration & the accelerated-aging hypothesis / M.W. Miller, N. Sadeh // Mol Psychiatry. — 2014. — 19. — P. 1156–1162.



6. Мажитова М.В. Функциональный подход к оценке степени выраженности стрессорных реакций по состоянию свободнорадикальных процессов а разных уровнях центральной нервной системы / М.В. Мажитова, Д.Л. Теплый, Н.А. Горст и др. // Вестн. Дагестанского гос. ун-та. — 2012. — №1. — С. 123–127.
7. Вьюшина А.В. Окислительная модификация белков в структурах мозга крыс линии Спрэг-Дуоли и некоторые показатели поведения после пренатального стресса / А.В. Вьюшина, А.В. Притворова, М.А. Флеров // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2012. — № 8. — С. 962–969.
8. Winterbourn C.C. Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients / C.C. Winterbourn, I.H. Buss, T.P. Chan et al. // Critical Care Medicine. — 2000. — V.28. — № 1. — P. 143–149.
9. Kudryavtseva N.N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice / N.N. Kudryavtseva // Aggress Behav. — 1991. — vol. 17 (5). — P. 285–291.
10. Муравлева Л.Е. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования / Л.Е. Муравлева, В.Б. Молотов-Лучанский, Д.А. Ключев и др. // Фундаментальные исследования. — 2010. — 1. — С. 74–78.
11. Ливанова Л.М. Дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий мозга крыс с разным типом поведения / Л.М. Ливанова, К.Ю. Саркисова, Л.Д. Лукьянова и др. // Журн. Высш. Нервн. Деят. — 1991. — № 5. — С. 973.
12. Шаляпина В.Г. Основы нейроэндокринологии / В.Г. Шаляпина, П.Д. Шабанов. — Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2005. — 472 с.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Volel' B.A. Nevroticheskaya depressiya: podxody' k terapii [Neurotic depression: approaches to therapy] / B.A. Volel', O.Yu. Sorokina // Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. — 2019. — № 1 (2). — P. 69–74. [in Russian]
2. Dubinina E.E. Osnovny'e bioximicheskie aspekty' patogeneza depressii. Chast' II [The main biochemical aspects of the pathogenesis of depression. Part II] / E.E. Dubinina, L.V. Shhedrina, G.E'. Mazo // Advances in the Physiological Sciences. — 2021. — № 1. — P. 31–48. — DOI: 10.31857/S0301179821010033 [in Russian]
3. Schiavone S. Severe life stress and oxidative stress in the brain: from animal models to human pathology / S. Schiavone, V. Jaquet, L. Trabace et al. // Antioxid Redox Signal. — 2013. — V.18. — № 12. — P. 1475–90.
4. Ivanecz N.N. Depressivny'e rasstrojstva monopolyarnogo techeniya: klinika, differencirovanny'e podxody' k terapii [Monopolar depressive disorders: clinic, differentiated approaches to therapy] / N.N. Ivanecz, M.A. Kinkul'kina, Yu.G. Tixonova. — Moscow: RAN, 2020. — 230 p. [in Russian]
5. Miller M.W. Traumatic stress, oxidative & posttraumatic stress disorder: neurodegeneration & the accelerated-aging hypothesis / M.W. Miller, N. Sadeh // Mol Psychiatry. — 2014. — 19. — P. 1156–1162.
6. Mazhitova M.V. Funkcional'ny'j podxod k ocenke stepeni vy'razhennosti stressorny'x reakcij po sostoyaniyu svobodnoradikal'ny'x processov a razny'x urovnyax central'noj nervnoj sistemy' [A functional approach to assessing the severity of stress reactions based on the state of free radical processes at different levels of the central nervous system] / M.V. Mazhitova, D.L. Teply'j, N.A. Gorst et al. // Bulletin of Dagestan State University. — 2012. — №1. — P. 123–127. [in Russian]
7. V'yushina A.V. Okislitel'naya modifikaciya belkov v strukturax mozga kry's linii Spre'g-Douli i nekotory'e pokazateli povedeniya posle prenatal'nogo stressa [Oxidative modification of proteins in brain structures of Sprague-Dowley rats and some indicators of behavior after prenatal stress] / A.V. V'yushina, A.V. Pritvorova, M.A. Flerov // Russian Psychological Journal named after I.M. Sechenov. — 2012. — № 8. — P. 962–969. [in Russian]
8. Winterbourn C.C. Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients / C.C. Winterbourn, I.H. Buss, T.P. Chan et al. // Critical Care Medicine. — 2000. — V.28. — № 1. — P. 143–149.
9. Kudryavtseva N.N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice / N.N. Kudryavtseva // Aggress Behav. — 1991. — vol. 17 (5). — P. 285–291.
10. Muravleva L.E. Okislitel'naya modifikaciya belkov: problemy' i perspektivy' issledovaniya [Oxidative modification of proteins: problems and research prospects] / L.E. Muravleva, V.B. Molotov-Luchanskij, D.A. Klyuev et al. // Basic research. — 2010. — 1. — P. 74–78. [in Russian]
11. Livanova L.M. Dy'xanie i okislitel'noe fosforilirovanie mitoxondrij mozga kry's s razny'm tipom povedeniya [Respiration and oxidative phosphorylation of rat brain mitochondria with different behaviors] / L.M. Livanova, K.Yu. Sarkisova, L.D. Luk'yanova et al. // Journal of Higher Mental Functions. — 1991. — № 5. — P. 973. [in Russian]
12. Shalyapina V.G. Osnovy' nejroe'ndokrinologii [Fundamentals of neuroendocrinology] / V.G. Shalyapina, P.D. Shabanov. — Saint Petersburg: E'lbi-S-Pb, 2005. — 472 p. [in Russian]