

## Л и т е р а т у р а

1. Викторов И.В. Стволовые клетки: развивающийся и зрелый мозг // Изв. АН, сер. Биол. - 2001. - №6. - С. 645-655.
2. Матвеева Е.П. Влияние уровня репродуктивных потенций самок крыс на показатели развития головного мозга, надпочечников и семенников их новорожденного потомства: дис. ... канд. мед. наук. - Владивосток, 2007. - 195 с.
3. Обухов Д.К. Современные представления о развитии, структуре и эволюции неокортекса конечного мозга млекопитающих и человека // Вестн. СПбГУ. - 2005. - №6. - С. 200-223.
4. Рыжавский Б.Я. Развитие головного мозга: отделенные последствия. - Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2009.
5. Матвеева Е.П., Баранова С.Н. Влияние экспериментального уменьшения численности пометов у самок-крыс на показатели развития головного мозга их 1- и 40-дневного потомства // Морфология. - 2009. - Т. 136, №4. - С. 97.
6. Светухина В.М. Цитоархитектоника новой коры мозга в отряде грызунов (белая крыса) // Архив анато-

мии, гистологии и эмбриологии. - 1962. - Т. 42, №2. - С.31-45.

7. Семенова Л.К., Васильева В.А., Цехмистренко Т.А. Структурные преобразования коры большого мозга человека в постнатальном онтогенезе // Структурно-функциональная организация развивающегося мозга. - Л.: Наука, 1990. - С. 8

8. Степаничев М.Ю., Моисеева Ю.В., Лазарева Н.А. и др. Изменения пролиферации клеток в субвентрикулярной зоне мозга у взрослых крыс при введении р-амилоидного пептида (25-35) // Морфология. - 2009. - Т. 135. Вып. 1. - С. 13-16.

9. Bagirathy Nadarajah, John G. Parnavelas: Mode of neuronal migration in the developing cerebral cortex. Nat Rev Neurosci. - 2002. - Vol. 3. - P. 423-432.

**Координаты для связи с авторами:** Матвеева Елена Павловна — канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии человека ДВГМУ, тел.: 8(4212) 32-63-93; Рыжавский Борис Яковлевич — доктор мед. наук, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ДВГМУ.



УДК 611.018.8 : 612.4 : 616 - 092.9 : 599.323.4

О.А. Лебедько<sup>2,1</sup>, Б.Я. Рыжавский<sup>1</sup>, О.В. Задворная<sup>1</sup>

## СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЙ СТАТУС НЕОКОРТЕКСА БЕЛЫХ КРЫС И ЕГО МОДИФИКАЦИЯ ЭКЗОГЕННЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ ТЕСТОСТЕРОНА

Дальневосточный государственный медицинский университет<sup>1</sup>,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8(4212) 32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;  
Хабаровский филиал Дальневосточного центра физиологии и патологии дыхания  
СО РАМН — НИИ охраны материнства и детства<sup>2</sup>,  
680022, ул. Воронежская, 49, кор. 1, тел.: 8(4212) 98-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru, г. Хабаровск

Нарушения нейроонтогенеза вносят значительный вклад в церебральную патологию. Поэтому идентификация базовых молекулярных механизмов формирования дизонтогений имеет не только теоретическое, но и практическое значение. Исследованиями последних лет установлено, что декомпенсированная гиперпродукция свободных радикалов и других активных форм кислорода (АФК) является ведущим механизмом нейродеструкции на всех этапах нейроонтогенеза. В то же время известно, что созревание и адаптивные модификации структуры и функций мозга тесно связаны между собой на уровне редокс-механизмов регуляции экспрессии генов. Нарушения редокс-регуляции вызывают дискоординацию генетически детерминированных событий нейроонтогенеза. Особенно уязвимы в аспекте запуска и формирования цепной реакции нарушений редокс-регуляции различных уровней трансдукции сигнала — так называ-

емые критические периоды онтогенеза, к которым, безусловно, относятся препубертатный и пубертатный. Ранее нами было показано, что гонадэктомия 30-дневных крыс приводит к повышению интенсивности свободнорадикального окисления в коре головного мозга крыс, сочетавшемуся со снижением исследовательской активности и повышением уровня тревожности [5].

Подобно гонадам и надпочечникам, мозг является стероидогенным органом. Нейроны и глиальные клетки обладают способностью синтезировать стероиды *de novo*. В наших предыдущих исследованиях с помощью гистохимического анализа выявлена активность ключевого фермента стероидогенеза — 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы в пирамидных нейронах неокортекса крыс и ее повышение у гонадэктомированных животных обоего пола [6]. Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о важной роли нейроактивных стерои-

дов, тестостерона в том числе, в морфофункциональной организации головного мозга [2, 9]. Ранее нами было установлено, что введение сустанона 30-дневным крысам приводит к увеличению у них исследовательской активности [4].

В препубертатный и пубертатный периоды онтогенеза нарушения эндокринного статуса могут включать в себя как недостаточную/избыточную продукцию гормонов «своего» пола, так и увеличение концентрации гормонов, характерных для противоположного пола. Так, при синдроме поликистозных яичников, нередко у девочек-подростков характерным симптомом является гиперандрогения, тогда как при гипогонадизме у мальчиков наблюдается снижение концентрации в крови тестостерона. Таким образом, при патологии эндокринной системы у женщин может наблюдаться эндогенная гиперандрогения, у мужчин возможно повышение уровня андрогенов при введении различных производных тестостерона.

С учетом того, что стероидные гормоны, наряду с АФК, являются генетическими индукторами, а АФК, ввиду универсальности своей природы, могут выступать в качестве и первичных, и вторичных мессенджеров (опосредуя в последнем случае эффекты тестостерона), влияние тестостерона на биогенез АФК имеет сложный многокомпонентный характер, реализующийся в итоге либо в про-, либо в антиоксидантном эффектах. Поскольку неокортекс, в силу высокого уровня пластического и энергетического обменов, наиболее подвержен окислительному повреждению, интерес представляет выявление особенностей гормональной модификации свободнорадикального статуса именно этого отдела головного мозга.

*Цель работы* — изучение влияния экзогенных производных тестостерона на процессы свободнорадикального окисления в неокортексе крыс препубертатного и пубертатного возраста.

#### Материалы и методы

Проводилось две серии экспериментов. В 1 серии исследование осуществлялось на крысах из 5 пометов, каждый из которых был разделен на 2 подгруппы — опытную и контрольную. Подопытным животным обоего пола в 30-дневном возрасте (препубертатный период) внутримышечно введен препарат тестостерона пролонгированного действия «Сустанон-250» в дозе 7 мг/кг. В составе препарата различные эфиры тестостерона: тестостерон пропионат, тестостерон фенилпропионат, тестостерон изокапроат и тестостерон андеканоат. Контрольным животным введен растворитель (персиковое масло) в эквивалентном количестве. Опытная группа состояла из 18 самцов и 6 самок, контрольная — из 16 самцов и 5 самок. В 60-дневном возрасте производили забой животных декапитацией.

Во 2 серии экспериментов исследованы животные из 4 пометов, в каждом из которых в 60-дневном возрасте (начало репродуктивного периода) самцы и самки были разделены на опытную (10 самцов и 7 самок) и контрольную (9 самцов и 7 самок) группы. Подопытным животным внутримышечно введен сустанон-250 в дозе 8 мг/кг, контрольным — растворитель (персиковое масло) в эквивалентном количестве. Животных забивали декапитацией в 90-дневном возрасте.

#### Резюме

Изучали возрастные и половые особенности свободнорадикального статуса (хемилюминесцентный анализ) неокортекса правого полушария белых крыс в условиях нормы и при воздействии препарата, содержащего производные тестостерона. Установлено, что интенсивность свободнорадикального окисления (СРО) у 60-суточных самцов выше, чем у самок того же возраста. У 90-суточных животных половых различий не выявлено. Определено, что у 90-суточных самок уровень СРО выше, чем у 60-суточных. У самцов возрастных отличий не обнаружено. Введение сустанона-250 привело к угнетению СРО в неокортексе у самцов и активации этого процесса у самок.

*Ключевые слова:* свободнорадикальное окисление, неокортекс, тестостерон.

O.A. Lebedko, B.Ya. Ryzhavskii, O.V. Zadornaya

#### FREE RADICAL STATUS OF NEOCORTEX OF ALBINO RATS AND ITS MODIFICATION BY EXOGENOUS TESTOSTERONE'S DERIVATES

*Far Eastern State Medical University, Khabarovsk;  
Khabarovsk Faculty of State Founding Far Eastern Scientific  
Center of Respiratory Pathology and Physiology SB RAMS  
- Scientific research institute of Mother and Child Care,  
Khabarovsk*

#### Summary

We studied age- and sex-related characteristics of free-radical oxidation (chemiluminescence analysis) in neocortex right hemisphere of the white rats at normal development and at influence medicine, containing testosterone's derivatives. It's determined that intensity of free-radical oxidation beside 60-dayly males more, than beside females of the same age. Sex-related differences is not revealed beside 90-dayly animals. It's determined that beside 90-dayly females level of free-radical oxidation above, than beside 60-dayly females. Age-related differences is not revealed beside males. Introduction sustanon-250 reduced the activity of the oxidation in neocortex of the males and raised the activity of this process beside females.

*Key words:* free-radical oxidation, neocortex, testosterone.

Биогенез АФК в мозге исследовали методом хемилюминесценции (ХМЛ). Регистрацию ХМЛ в гомогенатах коры правого полушария головного мозга крыс осуществляли, используя люминесцентный спектрометр LS 50B «PERKIN ELMER». Определяли светосумму за 1 мин спонтанной ХМЛ (Scp.), величина которой коррелирует с интенсивностью свободнорадикальных процессов; максимум быстрой вспышки (h) индуцированного  $\text{Fe}^{2+}$  свечения, свидетельствующий о содержании гидроперекисей липидов; светосумму (Sind 1) за 4 мин после «быстрой» вспышки, отражающую скорость образования перекисных радикалов липидной природы [3]. Кинетику ХМЛ, инициированную  $\text{H}_2\text{O}_2$  в присутствии люминола [1], анализировали по параметрам: S-lum - светосумме за 1 мин люминол-зависимой ХМЛ, величина которой находится в прямой зависимости от интенсивности продукции гидроксил-радикала, по максимуму свечения (H), указывающему на потенциальную способность биологического

Таблица 1

Влияние введения сустанона-250 на ХМЛ-показатели свободнорадикального статуса неокортекса 60-суточных белых крыс системы (M±m)

| Показатели (отн.ед.) | Самцы       |               | Самки        |               |
|----------------------|-------------|---------------|--------------|---------------|
|                      | Контроль    | Опыт          | Контроль     | Опыт          |
| Ssp                  | 0,118±0,005 | 0,103±0,003** | 0,09±0,005*  | 0,147±0,003** |
| h                    | 0,707±0,03  | 0,565±0,019** | 0,66±0,03    | 1,085±0,04**  |
| Sind1                | 0,96±0,04   | 0,67±0,02**   | 0,84±0,025*  | 1,54±0,06**   |
| Slum                 | 0,150±0,006 | 0,131±0,005** | 0,120±0,007* | 0,190±0,006** |
| H                    | 1,67±0,04   | 1,03±0,03**   | 1,52±0,04*   | 1,73±0,069**  |
| Sind2                | 3,05±0,079  | 2,52±0,07**   | 2,79±0,06*   | 3,29±0,11**   |

Примечание. \* —  $p < 0,05$  — различия между самцами и самками контрольных групп; \*\* —  $p < 0,05$  — различия между группами «контроль»-«опыт».

Таблица 2

Влияние введения сустанона-250 на ХМЛ-показатели свободнорадикального статуса неокортекса 90-суточных белых крыс системы (M±m)

| Показатели (отн.ед.) | Самцы       |              | Самки       |              |
|----------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
|                      | Контроль    | Опыт         | Контроль    | Опыт         |
| Ssp                  | 0,125±0,008 | 0,091±0,003* | 0,119±0,005 | 0,152±0,003* |
| h                    | 0,734±0,035 | 0,556±0,023* | 0,794±0,031 | 1,116±0,034* |
| Sind1                | 1,109±0,072 | 0,752±0,022* | 1,109±0,026 | 1,601±0,064* |
| Slum                 | 0,162±0,007 | 0,120±0,005* | 0,156±0,006 | 0,217±0,005* |
| H                    | 1,756±0,059 | 1,154±0,043* | 1,627±0,039 | 2,223±0,061* |
| Sind2                | 3,194±0,093 | 2,68±0,078*  | 2,963±0,059 | 3,732±0,177* |

Примечание. \* —  $p < 0,05$  — различия между группами «контроль»-«опыт».

объекта к перекисному окислению, и светосумме за 2 мин ХМЛ (Sind 2), величина которой обратна активности антиоксидантной антирадикальной защиты (АОРЗ). Интенсивность ХМЛ, измеренную в милливольтгах, рассчитывали на 1 г влажной ткани, взятой во время забоя животных, и выражали в условных единицах. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0.

### Результаты и обсуждение

При анализе ХМЛ-грамм гомогенизированных тканей неокортекса правого полушария головного мозга 60-суточных крыс в группе «контроль» выявлены тендерные особенности биогенеза АФК: у самцов интенсивность свободнорадикального окисления (Ssp), образование гидроксил-радикалов (Slum) и перекисных радикалов (Sind 1) были достоверно выше, чем у самок. Активность антиоксидантной антирадикальной защиты и уровень перекисной резистентности — достоверно ниже, о чем свидетельствовали изменения соответствующих ХМЛ-величин: Sind 2 и H (табл. 1).

Однако у 90-суточных животных (пубертатный период онтогенеза) группы «контроль» достоверных различий между ХМЛ-показателями гомогенатов неокортекса самцов и самок не обнаружено (табл. 2).

Сравнительный анализ показателей свободнорадикального статуса неокортекса 60- и 90-суточных самок продемонстрировал более высокие уровни генерации

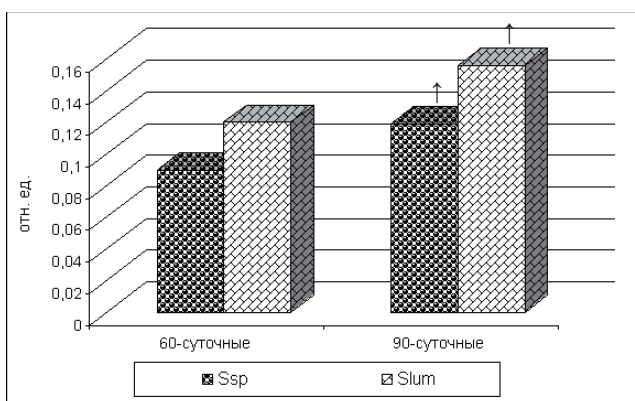


Рис. 1. Изменения спонтанной и люминол-зависимой ХМЛ в гомогенатах неокортекса самок крыс контрольной группы в ходе постнатального развития. ↑ —  $p < 0,05$  — достоверность возрастных различий

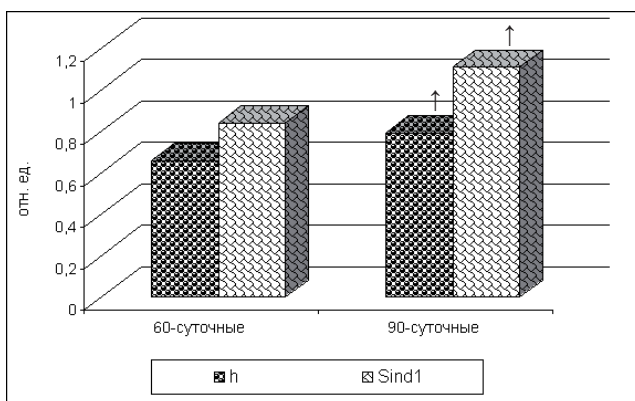


Рис. 2. Изменения  $Fe^{2+}$ -индуцированной ХМЛ в гомогенатах неокортекса самок крыс контрольной группы в ходе постнатального развития. ↑ —  $p < 0,05$  — достоверность возрастных различий

свободных радикалов в целом (Ssp), продукции гидроксил-радикалов (Slum) и перекисных радикалов (Sind 1), концентрации гидроперекисей липидов (h) у животных старшей возрастной группы (рис. 1, 2). Аналогичный анализ уровней ХМЛ неокортекса 60- и 90-суточных самцов достоверных различий не выявил.

Таким образом, если половые различия биогенеза АФК в неокортексе правого полушария 90-суточных белых крыс отсутствовали, то наличие (у самок) или, наоборот, отсутствие (у самцов) возрастной динамики СРО были сопряжены, соответственно, с половой принадлежностью животного.

Известно, что половая дифференцировка головного мозга в ходе нейроонтогенеза осуществляется на различных уровнях не только структурно-функциональной, но и метаболической организации головного мозга. Чрезвычайно важным при этом является соответствующий полу баланс в системе «андрогены — эстрогены», поскольку и те, и другие, синтезируясь как в эндокриноцитах гонад и надпочечников, так и в процессе нейростероидогенеза, обеспечивают оптимальную нейрохимическую среду для формирования структур и реализации функций мозга в процессе развития.

Данные литературы свидетельствуют о выраженном антиоксидантном эффекте эстрогенов, как прямом — за счет наличия в химической структуре фенольного

кольца, так и опосредованном рецептор-зависимыми механизмами. Основными источниками свободных радикалов в клетке являются митохондрии. С антиоксидантным эффектом эстрогенов ряд авторов связывает наличие полового диморфизма в уровнях генерации и детоксикации митохондриальных АФК: в митохондриях самок генерация супероксиданиона и перекиси водорода ниже, а содержание глутатиона, генная экспрессия и активность ферментов АОРЗ (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы) выше, чем у самцов. Соответственно, и устойчивость митохондрий к окислительным повреждениям выше у самок [10].

Выявленная нами разница в уровнях активности биогенеза свободных радикалов в неокортексе правого полушария самцов и самок крыс в начале репродуктивного периода в определенной степени может быть опосредована этим механизмом. Тем не менее, отсутствие подобной разницы у 90-дневных животных, когда превалирование андрогенного (у самцов) или эстрогенного (у самок) фона достигает пика в сравнении с предшествующим этапом развития, а также положительная возрастная динамика генерации АФК у самок дают основание для следующих предположений.

Поскольку эти данные получены нами при исследовании неокортекса животных в ходе нормального (физиологического) развития, то выявленные возрастные и половые особенности биогенеза АФК следует оценивать с позиции перехода редокс-регуляции в режимы функционирования, необходимые для успешного прохождения очередного этапа нейроонтогенеза. Например, повышение продукции АФК вызывает активацию экспрессии редокс-сенситивных генов апоптоза — процесса, необходимого для элиминации структур, эффективных на предыдущем этапе нейроонтогенеза, но утративших свое значение на новом этапе развития [11]. Положительные и отрицательные обратные связи играют ключевую роль в редокс-регуляции процессов морфогенеза, роста и развития неокортекса. Доказано участие АФК в формировании межклеточных нейронально-глиальных отношений, в том числе с вовлечением глутаматергической системы, которая, в свою очередь, играет важную роль в индукции АФК. Сами нейроны, вследствие своей морфофункциональной неоднородности, неоднородны и в отношении уровней окислительного метаболизма, то же следует сказать о клетках макро- и микроглии, сосудистой сети. Особо следует отметить способность глиальных макрофагов, обеспечивающих вариабельность местного иммунитета, индуцировать мощный выброс АФК в ходе «дыхательного взрыва» [14].

Наличие межполушарной асимметрии активности процессов свободнорадикального окисления, вероятно, также играет определенную роль в редокс-регуляции процессов образования новых и элиминации старых структур и функций в онтогенезе. При этом многофазная возрастная динамика концентрации продуктов перекисного окисления липидов в полушарии мозга белых крыс-самцов (в возрастном диапазоне от 3 до 34 мес.) описывается М-образной кривой [7].

Возможно, в силу этих и других причин данные литературы о возрастных изменениях СРО носят противоречивый характер, свидетельствуя как о снижении, так и об увеличении интенсивности окислительного метаболизма

в процессе постнатального развития мозга. То же можно сказать и о вариабельности половых изменений. Если в наших исследованиях в 60-дневном возрасте активность СРО у самок была ниже, чем у самцов, в 90-дневном и у самцов, и у самок зарегистрирована одинаковая интенсивность процесса, то в исследованиях [8] у самок 6-месячного возраста (в стадии диэструса) в полушариях головного мозга выявлен более высокий уровень протекания свободнорадикальных процессов, чем у самцов того же возраста.

О значимости возрастных и половых особенностей баланса «андрогены/эстрогены» для процессов формирования свободнорадикального статуса в ходе нейроонтогенеза свидетельствуют и данные, полученные нами.

Однократное введение препарата тестостерона длительного действия («Сустанона-250») в препубертатном или пубертатном периодах онтогенеза угнетало интенсивность генерации АФК в неокортексе правого полушария у самцов и активировало этот процесс у самок, на что указывают соответствующие изменения ХМЛ-показателей относительно контролей (табл. 1, 2). При этом половые различия были более выражены: уровни ХМЛ-показателей неокортекса у самок в 1,4-2,3 раза превышали аналогичные параметры у самцов.

Тестостерон, как и эстрогены, обладает прямым и рецептор-опосредованным антиоксидантным эффектом, который, вероятно, и проявился при введении сустанона-250 самцам. Именно этот эффект тестостерона признается важной составляющей его нейропротективного действия [12]. Известно, что в образовании АФК при нейродеструкции значимая роль принадлежит инотропным глутаматергическим рецепторам, в том числе NMDA (N-methyl-D-aspartat)-рецепторам. Гиперстимуляция NMDA-рецепторов является пусковым механизмом развития эксайтотоксичности. Тестостерон способен нормализовать функции NMDA-рецептор-канального комплекса, снижая тем самым продукцию АФК [15].

Половой диморфизм баланса в системе «андрогены — эстрогены» обусловлен различиями в генной экспрессии, из-за которых нервные клетки у животных разного пола реагируют по-разному на одни и те же половые гормоны. Например, на эстрадиол, имеющий разное происхождение, с одной стороны, как продукт синтеза эндокриноцитами, нейронами и глиоцитами у самок, а с другой — как продукт ароматизации андрогенов у самцов [2]. Вероятно, аналогичную природу имеет выявленный в нашем эксперименте прооксидантный эффект андрогенизации самок крыс в препубертатном и пубертатном периодах онтогенеза. Полученные нами результаты в определенной степени соответствуют данным [13] о наличии системного оксидативного стресса у половозрелых самок мышей на фоне воздействия тестостерона. Наши данные также свидетельствуют о том, что подобная дискоординация стероидного спектра у особей женского пола препубертатного и пубертатного возраста опасна развитием оксидативного стресса и реализацией токсических эффектов АФК в неокортексе. В этой связи следует отметить зарегистрированное в наших экспериментах повышение в 1,2-1,8 раза в неокортексе самок, подвергнутых воздействию тестостерона, генерации одного из наиболее цито- и генотоксичных свободных радикалов — гидроксил-радикала (Slum). Этот процесс может быть

исключительно неблагоприятным для неокортекса и способным вызывать повреждения ДНК в нейронах, являющихся постмитотическими клетками.

Вышесказанное позволяет считать, что оценка возрастных и половых особенностей формирования свободнорадикального статуса неокортекса, в том числе в период становления репродуктивных функций, необходима не только для решения фундаментальных задач нейробиологии развития, но и для направленного применения средств метаболической коррекции в условиях нейропатологии.

### Выводы

1. В неокортексе 60-суточных крыс (начало пубертатного периода онтогенеза) интенсивность процессов свободнорадикального окисления у самцов выше, чем у самок. У 90-суточных животных достоверные различия между ХМЛ-показателями свободнорадикального статуса неокортекса самцов и самок отсутствуют.

2. Сравнительный анализ ХМЛ-показателей неокортекса 60- и 90-суточных самок продемонстрировал более высокие уровни генерации свободных радикалов у животных старшей возрастной группы. Аналогичный анализ уровней ХМЛ неокортекса у самцов возрастных различий не выявил.

3. Однократное введение препарата тестостерона длительного действия («Сустанона-250») в препубертатном (30-дневном возрасте) или пубертатном (60-дневном возрасте) периодах онтогенеза угнетало интенсивность свободнорадикального окисления в неокортексе у самцов и активировало этот процесс у самок.

### Л и т е р а т у р а

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: мет. рек. - СПб., 2000. - 198 с.

2. Бабичев В.Н. Половые гормоны и центральная нервная система // Рос. хим. журнал. - 2005. - Т. XLIX, №1. - С. 94-103.

3. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. // Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. - М.: Изд-во ВИНТИ АН СССР, 1991. - Т. 29. - 1991. - 147 с.

4. Задворная О.В., Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я. и др. Влияние введения сустанона-250 самцам и самкам крыс в препубертатном периоде онтогенеза на показатели их развития и свободнорадикальное окисление в коре головного мозга // Дальневост. мед. журнал. - 2010. - №2. - С. 108-111.

5. Задворная О.В., Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я. и др. Влияние гонадэктомии на морфометрические и гистохимические показатели развития коры головного мозга крыс // Дальневост. мед. журнал. - 2010. - №4. - С. 111-114.

6. Задворная О.В., Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я. и др. Влияние гонадэктомии на морфометрические показатели, активность  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы и свободнорадикальное окисление в коре мозга крыс // Дальневост. мед. журнал. - 2011. - №3.

7. Клименко Л.Л., Деев А.И., Протасова О.В. и др. Синхронизация изменений уровня постоянного потенциала и концентрации продуктов перекисного окисления липидов головного мозга в онтогенезе у крыс // Биофизика. - 1999. - Т. 44, вып. 3. - С. 540-544.

8. Мажитова М.В., Тризно Н.Н., Теплый Д.Л. Возрастные и половые особенности антиоксидантной защиты и свободнорадикальных процессов в мозгу белых крыс // Успехи геронтологии. - 2010. - Т. 23, №3. - С. 396-400.

9. Сашков В.А. Роль нейростероидов мозга в его морфофункциональной организации и реализации процессов поведения, обучения и памяти в онтогенезе // Альманах «Новые исследования». - М.: Изд-во «Вердана», 2009. - №1(18). - С. 134-151.

10. Borrás C., Sastre J., Garcia-Sala D. et al. Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males // Free Radic. Biol. Med. - 2003. - Vol. 34, №5. - P. 546-552.

11. Chato W., Abdouh M., Bernier G. p53 pro-oxidant activity in the central nervous system: implication in aging and neurodegenerative diseases // Antioxid. Redox Signal. - 2011. - Vol. 15, №6. - P. 1729-1737.

12. Creta M., Riccio R., Chiancone F. et al. Androgens exert direct neuroprotective effects on the brain: a review of pre-clinical evidences // J. Andrological Sciences. - 2010. - №17. - P. 49-55.

13. Liu S., Navarro G., Mauvais-Jarvis F. Androgen excess produces systemic oxidative stress and predisposes to b-cell failure in female mice // PLoS ONE. - Vol. 5, Issue 6. el 1302. - June. 2010. - Режим доступа: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0011302> (дата обращения 07.08.2011).

14. Lull M.E., Block M.L. Microglial activation and chronic neurodegeneration // Neurotherapeutics. - 2010. - Vol. 7, №4. - P. 354-365.

15. Zheng P. Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: action, mechanism and possible significance // Prog. Neurobiol. - 2009. - Vol. 89, №2. - P. 134-152.

**Координаты для связи с авторами:** Лебедько Ольга Антоновна — доктор мед. наук, вед. науч. сотр., зав. клинико-диагностической лабораторией НИИ ОМиД, вед. науч. сотр. ЦНИЛ ДВГМУ, тел.: 8(4212) 98-05-91, e-mail: leoaf@mail.ru; Рыжавский Борис Яковлевич — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии ДВГМУ; Задворная Ольга Викторовна — аспирант кафедры гистологии ДВГМУ.

