

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 57.02; 615.9

КАРНОЗИН ПРЕДОТВРАЩАЕТ РАЗВИТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА
В УСЛОВИЯХ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КАДМИЯО.И. Куликова^{1,2,*}, Т.Н. Федорова¹, С.Л. Стволинский¹, В.С. Орлова², А.Н. Иноземцев³¹ Лаборатория клинической и экспериментальной нейрохимии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии"; Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 80;² Кафедра системной экологии, экологический факультет, Российский университет дружбы народов; Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;³ Кафедра высшей нервной деятельности, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; Россия, 119234, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1, стр. 12

*e-mail: posibilidad@mail.ru

В работе исследовано защитное действие природного дипептида карнозина на антиоксидантную систему крыс в условиях окислительного стресса, вызванного хроническим введением кадмия. Окислительный статус экспериментальных животных оценивали по ряду информативных параметров железо-индуцированной хемилюминесценции. Показано, что введение кадмия в течение 7 сут приводит к снижению длительности латентного периода хемилюминесценции в ткани мозга, печени и плазме крови, свидетельствующему об истощении системы эндогенной антиоксидантной защиты. Введение крысам карнозина одновременно с кадмием приводило к значительному повышению уровня антиоксидантной защиты в плазме крови, печени и мозге животных. Вместе с тем карнозин предотвращал нарастание содержания липидных гидроперекисей в мозге и препятствовал развитию перекисного окисления липидов в печени и плазме крови животных. Механизм протекторного действия карнозина в условиях индукции системного окислительного стресса кадмием исследовали на культуре клеток нейробластомы человека SH-SY5Y. Внесение в инкубационную среду кадмия в итоговой концентрации 5 мкМ снижало жизнеспособность клеток культуры, определяемую с помощью МТТ-теста; внесение одновременно с кадмием карнозина (итоговая концентрация 0,25 мМ) при 24-часовой инкубации приводило к повышению жизнеспособности клеток. При этом в конечной концентрации 1 мМ карнозин эффективно препятствовал развитию некротических повреждений клеток нейробластомы, подавляя образование активных форм кислорода, измеренных методом проточной цитометрии. Полученные результаты указывают на способность карнозина препятствовать развитию окислительного стресса в условиях токсического действия кадмия.

Ключевые слова: карнозин, кадмий, окислительный стресс, крысы Wistar, железо-индуцированная хемилюминесценция, нейробластома человека SH-SY5Y, АФК, жизнеспособность, клеточная смерть.

Кадмий является одним из наиболее токсичных и канцерогенных тяжелых металлов. Он рассматривается как серьезный экологический и промышленный загрязнитель и может представлять значительную опасность для здоровья людей и животных даже в низких дозах, так как накапливается в тканях организма и имеет долгий период полувыведения [1]. Кадмий присутствует в воздухе промышленных предприятий, в различных выбросах от производства, в пищевых продуктах и сигаретном дыме [2]. Воздействие кадмия может вызывать поражение многих органов и тканей, включая ЦНС, что приводит к различным патологиям [3, 4]. Кадмий является этиологическим фактором нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона [5]. Он вызывает неврологические изменения в организме человека и животных, что приводит к снижению внимания, обонятельной дисфункции и дефициту памяти [6], вызывает раз-

дражительность и снижает способность к обучению [7]. Хроническое воздействие кадмия на крыс приводит к изменению количества форменных элементов крови, а также усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови [8]. Потенциальный механизм токсичности кадмия заключается в способности индуцировать генерацию активных форм кислорода (АФК), что приводит к истощению резервов антиоксидантной системы [9, 10, 11], развитию окислительного стресса (ОС), митохондриальной дисфункции и апоптозу [12, 13]. Особенно значимыми эти процессы являются для нервной системы, что связано с избирательной чувствительностью клеток возбудимых тканей к окислительной деструкции [14, 15].

Многие низкомолекулярные антиоксиданты (аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, глутатион, гистидин-содержащие дипептиды и другие), способны не только перехватывать активные ра-

дикалы, но и хелатировать ионы металлов, снижая при этом их каталитическую активность в процессах продукции АФК и активных форм азота [11].

Карнозин (β -аланил-L-гистидин) является эффективным протектором клеток и тканей от ОС, сочетающим как прямое антиоксидантное действие, так и косвенное, выраженное в модулировании активности вовлеченных в развитие ОС ферментов и NMDA-рецепторов [16]. Он нормализует физиологические параметры, нарушенные острой гипобарической гипоксией [17]. Карнозин и его аналоги могут образовывать комплексы с двухвалентными металлами: медью, кобальтом, магнием, цинком, кадмием [18]. Среди природных антиоксидантов карнозин отличается способностью проникать через гематоэнцефалический барьер в ткань мозга [19].

В то же время в литературе отсутствуют данные, касающиеся системного протекторного действия карнозина в условиях интоксикации кадмием экспериментальных животных, а также недостаточно изучены механизмы защитного действия карнозина в условиях токсического воздействия кадмия на клеточные культуры. В связи с вышесказанным изучение способности карнозина в условиях токсического действия кадмия препятствовать развитию ОС в тканях, наиболее подверженных окислительным повреждениям, представляется актуальной задачей.

Целью данной работы явилось изучение протекторного действия природного антиоксиданта карнозина на эндогенный антиоксидантный статус и состояние процессов ПОЛ в плазме крови, печени и мозге крыс Wistar в условиях токсического действия кадмия с оценкой механизмов защиты в опытах *in vitro* на клеточной культуре нейробластомы человека SH-SY5Y.

Материалы и методы

Эксперименты *in vivo*. Экспериментальные исследования были проведены на 27 крысах самцов Wistar в возрасте 8 мес с массой тела 280–300 г, которые содержались в стандартных условиях вивария при 12-часовом суточном цикле “день/ночь” и свободном доступе к воде и пище.

Крысам внутривентрально в течение 7 сут вводили хлорид кадмия (1 мкМ, из расчёта 1 мл/кг массы тела) и карнозин (100 мг/мл, из расчета 1 мл/кг массы) (Namari Chemicals Ltd., Япония), приготовленные на физиологическом растворе.

Протокол эксперимента

Крыс разделили на 4 группы:

1 — контрольные животные: две инъекции физиологического раствора с интервалом 3 ч;

2 — карнозин: первая инъекция — физиологический раствор, вторая через 3 ч — карнозин;

3 — кадмий: первая инъекция — кадмий, вторая через 3 ч — физиологический раствор;

4 — кадмий + карнозин: первая инъекция — кадмий, вторая через 3 ч — карнозин.

На седьмые сутки животных декапитировали и отбирали пробы плазмы крови, печени и большие полушария головного мозга. В кровь добавляли 1%-ный раствор гепарина, чтобы предотвратить её свертывание, затем кровь центрифугировали 10 мин при 3000 g и отбирали плазму. Все полученные образцы замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C до дальнейшего использования.

Метод железо-индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) биологических образцов. Состояние процессов ПОЛ и уровень эндогенной антиоксидантной защиты исследовали с помощью метода, предложенного Ю.А. Владимировым и адаптированного применительно к прибору “Luminometer-1251” (ЛКВ, Швеция) [20]. Анализировали следующие параметры: быструю вспышку ХЛ (h), интенсивность которой характеризует уровень предобразованных продуктов ПОЛ; латентный период (τ), свидетельствующий о резистентности субстрата к дальнейшему окислению, отражающую эндогенный антиоксидантный потенциал; максимально возможную интенсивность ХЛ (H), связанную с дальнейшим окислением ионов двухвалентного железа и накоплением продуктов ПОЛ.

Подготовка образцов к анализу. Плазму крови размораживали в термостате при 37°C . К 0,05 мл плазмы добавляли 0,85 мл фосфатного буфера. Навеску ткани (большие полушария головного мозга, печень) гомогенизировали в присутствии фосфатного буфера (60 мМ KH_2PO_4 и 105 мМ KCl при pH 7,45); к 0,1 мл 10%-ного тканевого гомогената добавляли 0,8 мл фосфатного буфера.

Регистрация показателей. Кювету с полученной суспензией помещали в измерительную камеру прибора (разогретую до 37°C с постоянным перемешиванием) и регистрировали показания фоновых величин. Для инициирования хемилюминесценции с помощью диспенсера в кювету вносили 0,1 мл раствора двухвалентного железа ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) в конечной концентрации 2,5 мМ и регистрировали кривую люминесценции.

Эксперименты *in vitro*. Экспериментальные исследования были проведены на клеточной культуре нейробластомы человека SH-SY5Y (ATCC, США).

Клетки культивировали на смеси сред Игла MEM (minimal essential medium) с солями Эрла с глутамином (ПанЭко, Россия) и F-12 без глутамин (ПанЭко, Россия) в пропорции 1:1, с добавлением 1%-ного раствора пенициллина-стрептомицина (ПанЭко, Россия) и 10% эмбриональной телячьей сыворотки (РАА Laboratories, США). Культуру содержали в клеточном инкубаторе (ShelLab) при 37°C , 90% влажности, 5% CO_2 . Каждые 3 сут производили замену среды. Клетки каждые 7–8 сут пересевали в зависимости от интенсивности роста.

Для определения дозо-зависимого эффекта токсичности кадмия спустя 3 сут после пассажа к клеткам добавлялся хлорид кадмия в концентрациях 10 нМ–10 мМ. Для определения протекторного действия карнозина к кадмию в выбранной

концентрации добавлялся карнозин в концентрациях 0,25–5 мМ (МТТ-тест) и 1 мМ (проточная цитометрия). Во всех случаях клетки инкубировали 24 ч.

МТТ-тест. Количество жизнеспособных клеток определяли в 96-луночных планшетах с помощью реагента МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромид) на спектрофотометре для микропланшетов Synergy H4 при длинах волн 570 и 660 нм [21]. Уровень сигнала в контрольных лунках принимали за 100%.

Определение доли мертвых клеток и уровня АФК. Долю мертвых клеток и уровень АФК в клеточной популяции определяли на проточном цитометре FACSCalibur (BDBiosciences, США) с использованием иодида пропидия — PI (Invitrogen) и 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин диацетата — DCFH2-DA (Invitrogen) соответственно. Иодид пропидия и DCFH2-DA добавляли в конечных концентрациях 10 мкМ за 3 мин и за 30 мин до измерения соответственно.

Оценивали полученные из гистограмм данные, по оси ординат откладывали количество событий, по оси абсцисс — распределение флуоресценции иодида пропидия и DCFH2-DA. Данные обрабатывали в программе CellQuestPro (BD, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью непараметрического критерия *U* Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Влияние кадмия на процессы ПОЛ и антиоксидантный статус в плазме крови, печени и ткани мозга животных. В мозге крыс, получавших кадмий, отмечалось повышение уровня липидных гидроперекисей (h, мВ) на 9%, в плазме крови и печени уровень липидных гидроперекисей колебался в пределах контрольных величин. Значительное повыше-

ние максимальной интенсивности ПОЛ (Н, мВ) отмечалось в плазме крови (на 41%) и печени крыс (на 15%); в мозге достоверного изменения отмечено не было. При этом длительность латентного периода ХЛ (τ) в плазме крови снижалась на 40%, в печени — на 49%, а в мозге — на 41% (рис. 1).

Оценка протекторного действия карнозина на процессы ПОЛ и антиоксидантный статус в плазме крови, печени и ткани мозга в условиях длительного введения кадмия. Введение карнозина интактным животным не оказывало существенного влияния на изучаемые параметры в плазме крови. При этом в печени карнозин повышал длительность латентного периода ХЛ на 11%, а в мозге снижал уровень липидных гидроперекисей на 10% относительно контроля.

Ежедневное введение карнозина через 3 ч после кадмия в течение 7 сут способствовало снижению уровня липидных гидроперекисей в мозге до контрольных значений. Максимальная интенсивность ПОЛ в печени снижалась до контрольных значений, в то время как в плазме крови этот показатель снижался на 13% относительно животных, получавших кадмий, но оставался повышенным относительно интактных животных. При этом длительность латентного периода ХЛ в плазме крови повышалась до контрольных величин, в мозге и печени — до 92–93%.

Оценка защитного действия карнозина на жизнеспособность клеток. В предварительных экспериментах по оценке дозозависимого влияния кадмия на жизнеспособность клеток была подобрана его концентрация равная 5 мкМ, которая в условиях 24-часовой инкубации достоверно снижала оцениваемое по МТТ-тесту количество выживших клеток на 25% [23]. Добавление карнозина в инкубационную среду, содержащую кадмий, приводило к увеличению количества жизнеспособных клеток. Наиболее выраженное защитное действие карнозина проявлялось при его концентрации, равной 0,25 мМ.

Оценка защитного действия карнозина на гибель клеток и уровень АФК. Было установлено, что в присутствии 10 мкМ кадмия доля мертвых клеток, увеличивается в среднем на 64% (рис. 2, А), а уровень АФК на 40% (рис. 2, Б). При этом внесение в культуральную среду 1 мМ карнозина эффективно препятствовало развитию некротических повреждений клеток и снижало их смертность на 51%. Также карнозин в этих условиях обеспечивал подавление продукции АФК. Основанием для выбора эффективной протекторной дозы карнозина послужили данные проведенных ранее исследований [24, 25], в которых по результатам ХЛ было показано, что карнозин в конечной концентрации 1 мМ снижает на 50% содержание преобразованных липидных гидроперекисей.

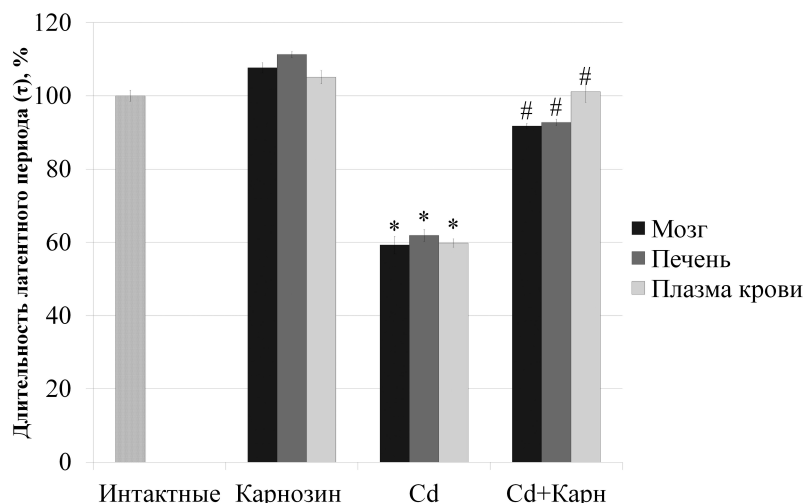


Рис. 1. Влияние кадмия и карнозина при хроническом введении крысам на длительность латентного периода хемилюминесценции в плазме крови и в тканях мозга и печени. Значения у контрольной группы животных приняты за 100%.

* — $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе; # — $p < 0,05$ по отношению к группе животных, получавших кадмий

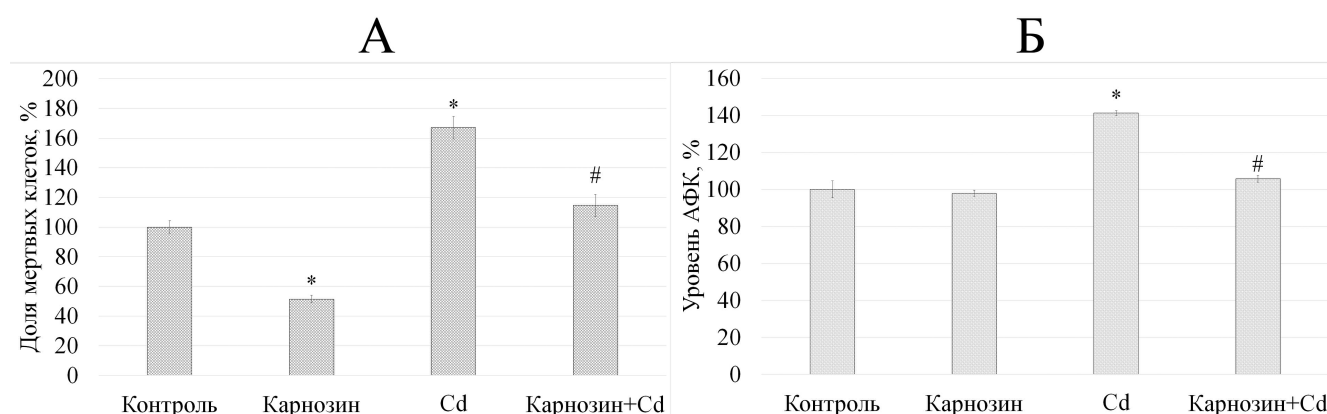


Рис. 2. Влияние 1 мМ карнозина на долю мертвых клеток (А) и уровень АФК (Б), в клетках нейробластомы человека SH-SY5Y в условиях интоксикации 10 мкМ хлорида кадмия. Значения, полученные для интактных клеток, приняты за 100%. * — $p < 0,05$ по отношению к интактным клеткам, # — по отношению к клеткам, к которым добавлен кадмий

Полученные данные свидетельствуют о том, что в организме животных на фоне системного введения кадмия происходит значительное снижение активности эндогенной антиоксидантной системы защиты и развитие окислительных процессов, которые проявились в повышении максимальной интенсивности ПОЛ в плазме и печени животных и в повышении уровня липидных гидроперекисей в мозге животных. Избирательное увеличение уровня липидных гидроперекисей в мозге указывает на его более высокую чувствительность к окислительным повреждениям, обусловленную токсичностью кадмия. Введение карнозина в этих условиях способствовало значительному повышению уровня антиоксидантной защиты в плазме крови, печени и мозге животных на фоне предотвращения роста липидных гидроперекисей в мозге и развития процессов ПОЛ в печени и плазме крови.

Важным аспектом действия карнозина является не только способность предотвращать развитие ОС в патологических условиях, но и регулировать окислительный баланс в организме здоровых животных. Так, введение карнозина интактным животным способствовало повышению уровня эндо-

генной антиоксидантной защиты на 8%, 11% и 5% в мозге, печени и плазме крови соответственно.

На культуре клеток нейробластомы человека SH-SY5Y было обнаружено, что при токсическом воздействии кадмия карнозин в концентрации 0,25 мМ в культуральной среде значительно увеличивает жизнеспособность клеток, определяемую с помощью МТТ-теста, а в концентрации, равной 1 мМ, как было установлено с помощью метода проточной цитометрии, снижает их смертность и предотвращает образование АФК. Полученные данные свидетельствуют о прямом антиоксидантном действии карнозина в условиях токсичности кадмия.

В целом полученные результаты указывают на способность карнозина препятствовать развитию окислительного стресса в условиях токсического действия кадмия как на уровне целого организма, так и отдельных органов. При этом протекторное действие карнозина обусловлено его способностью препятствовать образованию АФК и предотвращать гибель клеток, обусловленную некротическими процессами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-04-01416а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brzoska M.M., Majewska K., Kupraszewicz E. Effects of low, moderate and relatively high chronic exposure to cadmium on long bones susceptibility to fractures in male rats // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2010. Vol. 29. N 3. P. 235–245.
2. Hammond P.B., Foulkes E.C. Metal ion toxicity in man and animals // *Metal ions in biological systems* / Ed. H. Sigel. N.Y.: Marcel Dekker, 1986. P. 157–200.
3. Satoh M., Koyama H., Kaji T., Kito H., Tohyama C. Perspectives on cadmium toxicity research // *Tohoku J. Exp. Med.* 2002. Vol. 196. N 1. P. 23–32.
4. Thompson J., Bannigan J. Cadmium: toxic effects on the reproductive system and the embryo // *Reprod. Toxicol.* 2008. Vol. 25. N 3. P. 304–315.
5. Jiang L.F., Yao T.M., Zhu Z.L., Wang C., Ji L.N. Impacts of Cd(II) on the conformation and self-aggregation of

Alzheimer's tau fragment corresponding to the third repeat of microtubule-binding domain // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007. N 1774. P. 1414–1421.

6. Lukawski K., Nieradko B., Sieklucka-Dziuba M. Effects of cadmium on memory processes in mice exposed to transient cerebral oligemia // *Neurotoxicol. Teratol.* 2005. N 27. P. 575–584.

7. Иноземцев А.Н., Бокиева С.Б., Карпущина О.В., Гумаркалиева К.З. Влияние сочетанного воздействия тяжелых металлов и пирасетама на обучение и память крыс // *Докл. РАН.* 2008. Т. 422. № 5. С. 700–703.

8. Фролова Н.А. Биологическое действие кадмия при хроническом воздействии в антенатальный и постнатальный периоды развития крыс // *Токсикол. Вестник.* 2007. № 1. С. 11–14.

9. *Wajten W., Beyersmann D.* Cadmium-induced apoptosis in C6 glioma cells: influence of oxidative stress // *Bio-metals*. 2004. Vol. 17. N 1. P. 65–78.
10. *Abu-Taweel G.M., Ajarem J.S., Ahmad M.* Protective Effect of curcumin on anxiety, learning behavior, neuromuscular activities, brain neurotransmitters and oxidative stress enzymes in cadmium intoxicated mice // *J. Behav. Brain Science*. 2013. N 3. P. 74–84.
11. *Jomova K., Valko M.* Advances in metal-induced oxidative stress and human disease // *Toxicology*. 2011. Vol. 283. N 2–3. P. 65–87.
12. *Nishimura Y., Yamaguchi J.Y., Kanada A., Horimoto K., Kanemaru K., Satoh M., Oyama Y.* Increase in intracellular Cd²⁺ concentration of rat cerebellar granule neurons incubated with cadmium chloride: cadmium cytotoxicity under external Ca²⁺-free condition // *Toxicol. In Vitro*. 2006. Vol. 20. N 2. P. 211–216.
13. *Jimi S., Uchiyama M., Takaki A., Suzumiya J., Hara S.* Mechanisms of cell death Induced by cadmium and arsenic // *Ann. N.Y. Acad. of Sci.* 2004. Vol. 1011. N 1. P. 325–331.
14. *Halliwell B., Gutteridge J.M.C.* Free radical in biology and medicine, 3rd ed. N.Y.: Oxford Univ. Press, 1999. 617–783 p.
15. *Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Варакин Ю.Я., Логвиненко А.А., Гнедовская Е.В., Суслина З.А.* Окисляемость липопротеинов крови у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения // *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. 2014. Т. 8. № 1. С. 30–33.
16. *Болдырев А.А.* Карнозин и защита тканей от окислительного стресса. М.: Диалог-МГУ, 1999. 364 с.
17. *Berezhnoy D.S., Bokieva S.B., Stvolinskii S.L., Fedorova T.N., Inozemtsev A.N.* Effect of carnosine on conditioned passive avoidance response in the norm and under hypoxia conditions // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2015. Vol. 70. N 3. P. 105–109.
18. *Boldyrev A.A.* Carnosine: new concept for the function of an old molecule // *Biochemistry (Mosc)*. 2012. Vol. 77. N 4. P. 313–326.
19. *Абаимов Д.А., Сариев А.К., Танкевич М.В., Пантюхова Е.Ю., Прохоров Д.И., Федорова Т.Н., Лопачев А.В., Стволинский С.Л., Коновалова Е.В., Сейфулла Р.Д.* Исследование базовых фармакокинетических характеристик и эффективности проникновения в ткань мозга дипептида карнозина в эксперименте // *Эксп. клин. фармакол*. 2015. Т. 78. № 3. С. 30–35.
20. *Федорова Т.Н., Реброва О.Ю., Ларский Э.Г.* Модификация метода определения активности процессов свободнорадикального окисления // *Лабораторное дело*. 1991. № 3. С. 37–39.
21. *Akkuratov E.E., Lopacheva O.M., Kruusmägi M., Lopachev A.V., Shah Z.A., Boldyrev A.A., Liu L.* Functional interaction between Na/K-ATPase and NMDA receptor in cerebellar neurons // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2015. Vol. 52. N 3. P. 1726–1734.
22. *Boldyrev A., Song R., Djatlov V., Lawrence D., Carpenter D.* Neuronal cell death and reactive oxygen species // *Cell Mol. Neurobiol.* 2000. Vol. 20. N 4. P. 433–450.
23. *Федорова Т.Н., Куликова О.И., Стволинский С.Л., Орлова В.С.* Протекторное действие (S)-тролокс-карнозина на культуру клеток нейробластомы человека SH-SY5Y в условиях токсичности тяжелых металлов // *Нейрохимия*. 2016. Т. 33. № 1. С. 63–69.
24. *Федорова Т.Н., Стволинский С.Л., Куликова О.И., Коновалова Е.В., Левачева И.С., Самсонова О., Баковский У.* Эффективность нейропротекторного действия новых производных природного антиоксиданта карнозина в условиях окислительного стресса *in vitro* и *in vivo* // *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. 2016. Т. 10. № 1. С. 47–52.
25. *Stvolinsky S.L., Bulygina E.R., Fedorova T.N., Meguro K., Sato T., Tyulina O.V., Abe H., Boldyrev A.A.* Biological activity of novel synthetic derivatives of carnosine // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2010. Vol. 30. N 3. 395–404.

Поступила в редакцию 13.07.2016
Принята в печать 29.08.2016

PHYSIOLOGY

CARNOSINE PREVENTS THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN THE CONDITIONS OF TOXIC ACTION OF CADMIUM

O.I. Kulikova^{1,2,*}, T.N. Fedorova¹, S.L. Stvolinsky¹, V.S. Orlova², A.N. Inozemtsev³

¹ *Laboratory of Clinical and Experimental Neurochemistry, Research Center of Neurology, Volokolamskoe shosse 80, Moscow, 125367, Russia;*

² *Department of System Ecology, Ecological Faculty, Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198, Russia;*

³ *Department of Higher Nervous Activity, School of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskiye Gory 1-12, Moscow, 119234, Russia*

*e-mail: posibilidad@mail.ru

Protective effect of the natural dipeptide carnosine on the antioxidant system of rats in conditions of oxidative stress caused by the chronic cadmium administration was investigated. Oxidative status of experimental animals were evaluated on a number of informative parameters of iron-induced chemiluminescence. It is shown that the introduction of cadmium for 7 days reduces the duration of the latent period of chemiluminescence in the brain, liver and blood plasma suggesting the depletion of endogenous antioxidant defense. Co-exposure to carnosine and cadmium led to significant increase in the level of antioxidant protection in plasma, liver and

brain of animals. Carnosine also prevented the increase of lipid hydroperoxides in the brain and prevented the development of lipid peroxidation content in liver and plasma of animals. Mechanism of the protective effect of carnosine in conditions of oxidative stress inducing by cadmium administration shown on human neuroblastoma SH-SY5Y cell culture. Adding to the incubation medium to a final concentration of cadmium 5 μ M reduced cell viability of a culture that was determined by MTT assay; simultaneously introducing carnosine (0.25 mM final concentration) with cadmium resulted in increased cell viability at 24 hours of incubation. Thus carnosine in a final concentration of 1 mM effectively prevented the development of necrotic lesions neuroblastoma cells, inhibiting the formation of reactive oxygen species as measured by flow cytometry. The results indicate the ability of carnosine to prevent the development of oxidative stress under the toxic action of cadmium.

Keywords: *carnosine, cadmium, oxidative stress, Wistar rats, iron-induced chemiluminescence, human neuroblastoma SH-SY5Y, ROS, viability, cell death.*

Сведения об авторах

Куликова Ольга Игоревна — мл. науч. сотр. лаборатории клинической и экспериментальной нейрoхимии ФГБНУ “Научный центр неврологии”, аспирантка кафедры системной экологии экологического факультета РУДН. Тел.: 8-495-490-24-09; e-mail: posibilidad@mail.ru

Федорова Татьяна Николаевна — докт. биол. наук, зав. лабораторией клинической и экспериментальной нейрoхимии ФГБНУ “Научный центр неврологии”. Тел.: 8-495-490-24-09; e-mail: tnf51@bk.ru

Стволинский Сергей Львович — докт. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории клинической и экспериментальной нейрoхимии ФГБНУ “Научный центр неврологии”. Тел.: 8-495-490-24-09; e-mail: slstvolinsky@mail.ru

Орлова Валентина Сергеевна — докт. биол. наук, проф. кафедры системной экологии экологического факультета РУДН. Тел.: 8-495-952-89-01; e-mail: bte2005@mail.ru

Иноземцев Анатолий Николаевич — докт. биол. наук, руководитель лаборатории “Эволюция механизмов памяти” кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-50-01; e-mail: a_inozemtsev@mail.ru