

УДК 639.113.5:591.133.16

## СОДЕРЖАНИЕ $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛА У АМЕРИКАНСКИХ НОРОК (*Neogale vison*) ПРИ ОТБОРЕ ПО ПОВЕДЕНИЮ

© 2025 г. И. В. Баишникова<sup>1, \*</sup>, О. В. Трапезов<sup>2, 3</sup>, С. Н. Калинина<sup>1</sup>, И. А. Зайцева<sup>1</sup>,  
М. А. Некрасова<sup>2</sup>, М. А. Степанова<sup>2, 4</sup>

<sup>1</sup>Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук,  
Федеральный исследовательский центр «КарНЦ РАН», Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

<sup>4</sup>Новосибирский государственный аграрный университет, Новосибирск, Россия

\*e-mail: iravbai@mail.ru

Поступила в редакцию 11.07.2024 г.

После доработки 07.10.2024 г.

Принята к публикации 02.12.2024 г.

Одной из причин физиолого-биохимических изменений в организме животных, возникающих в результате отбора по оборонительной реакции по отношению к человеку, является активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Агрессивная реакция, повышая уровень стресса в организме, способствует нарушению окислительно-восстановительного баланса. Однако данные о содержании основного природного антиоксиданта — витамина Е у млекопитающих, подвергающихся отбору по поведению, ограничены. Целью данного исследования было определение содержания  $\alpha$ -токоферола у американских норок при отборе на устранение (домашние или ручные) или усиление (агрессивные) оборонительной реакции по отношению к человеку в течение 22–23 поколений. Исследовано 4 группы ( $n = 10$  в каждой) самцов стандартных темно-коричневых норок в возрасте 11 месяцев с разной степенью агрессивного (группы –2, –3) или ручного (группы +3, +6) поведения. Содержание  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови, печени, почках, сердце, скелетных мышцах и селезенке определяли методом ВЭЖХ. У агрессивных норок наблюдался более низкий уровень  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови и печени, что отражает содержание витамина Е в организме. В большинстве случаев различия были обнаружены между норками наиболее агрессивной и наиболее ручной групп. Полученные результаты, которые влияют на процессы метаболизма и расходования  $\alpha$ -токоферола в организме, можно связать с особенностями нейроэндокринной системы, ответственной за агрессивное поведение.

**Ключевые слова:** агрессивное поведение, американская норка, приручение,  $\alpha$ -токоферол

**DOI:** 10.31857/S0042132425010048, **EDN:** DMKWQE

### ВВЕДЕНИЕ

Поведение животных имело, по-видимому, ключевое значение на начальных этапах одомашнивания. Важными признаками в данном случае были устойчивость к психоэмоциональному стрессу и отсутствие оборонительной агрессии по отношению к человеку (Трапезов, 2007; Трут и др., 2021; Belyaev, 1979). В естественных условиях обитания агрессивное поведение играет важную роль как при размножении, так и для выживания животного и, таким образом, оказывает

существенное влияние не только на динамику популяции, но и на важные эволюционные процессы (Isaksson et al., 2011). Реализация реакции организма на стрессовые стимулы или ситуации зависит от гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) — гормонального каскада, который подготавливает организм к ответным действиям (Wilkins et al., 2014). Снижение активности этой системы в процессе одомашнивания приводит к уменьшению пугливости и стресс-реактивности и повышению

социальной толерантности у животных, что облегчает их взаимодействие с человеком (Hekman et al., 2018). В большинстве случаев агрессивное поведение связано с увеличением активности ГГНС, что сопровождается повышением уровня гормонов стресса (Malmkvist et al., 2003; Albert et al., 2008). Так, в сыворотке крови агрессивных собак обнаружен более высокий уровень кортизола по сравнению с неагрессивными (Rosado et al., 2011). Разводимые в зоокультуре серебристо-черные лисы (*Vulpes vulpes*), а также серые крысы (*Rattus norvegicus*) – распространенные экспериментальные модели одомашнивания (Belyaev, 1979; Plyusnina, Oskina, 1997). Исследования продемонстрировали значительно более высокие уровни адренокортикотропного гормона, который стимулирует выброс глюкокортикоидов надпочечниками, и кортизола у агрессивных серебристо-черных лис по сравнению с ручными (Оськина и др., 2008; Овчинников и др., 2018; Александрович и др., 2023). Агрессивные крысы 65-го поколения селекции имели более крупные надпочечники и более высокий уровень кортикостерона в сыворотке по сравнению с ручными (Albert et al., 2008). Однако на более поздних этапах селекции на агрессивное поведение у крыс (75-е поколение), в отличие от серебристо-черных лис, наблюдалось снижение реакции на стресс, что авторы связывают с изменением количества глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе и усилением глюкокортикоид-опосредованной обратной связи (Гербек и др., 2016).

В ряде исследований была установлена связь между агрессивным поведением и окислительным стрессом у разных групп позвоночных (Costantini et al., 2008; Rammal et al., 2010; Isaksson et al., 2011). Увеличение скорости метаболизма и повышение уровня глюкокортикоидов в организме во время реакции на стресс способствуют образованию активных форм кислорода, которые в случае длительного воздействия могут смещать окислительно-восстановительный баланс в сторону окисления и тем самым оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье и продолжительность жизни организма (Majer et al., 2019). Было обнаружено, что у птиц негативные последствия для окислительного статуса возникают вследствие изменения уровня неферментативных антиоксидантов (Mentesana, Adreani, 2021). Однако в доступной литературе отсутствуют сведения о влиянии поведения (ручного или агрессивного) млекопитающих на содержание в организме витамина Е ( $\alpha$ -токоферола), отобранного в ходе биологической эволюции в качестве основного гасителя свободнорадикальных реакций в фосфолипидных мембранах

(Чепур и др., 2020) и необходимого для здоровья животных и человека (Schubert et al., 2018; Lewis et al., 2019). В то же время имеются данные о том, что витамин Е может снижать агрессию у мышей (Hira et al., 2018).

Американская норка (*Neogale vison*), как и серебристо-черная лисица, относится к отряду хищных и разводится на зверофермах уже более 100 лет. Несмотря на это у норок клеточного разведения все еще существует значительное поведенческое разнообразие (Трапезов, 2000; Korhonen et al., 2002). Селекция норок по защитно-оборонительной реакции по отношению к человеку для изучения универсальности дестабилизирующего отбора, как фактора одомашнивания диких животных, проводится в экспериментальном хозяйстве Института цитологии и генетики (Новосибирск, Россия) с 1980-х гг. (Трапезов, 2000). За 40 лет селекции норок на ручное или агрессивное поведение были обнаружены корреляции между типом поведения и пигментацией шерсти и кожи, метаболизмом моноаминов мозга, скоростью роста и развития, фолликулогенезом, кроветворением и активностью пищеварительных ферментов (Трапезов, 2007; Калинина и др., 2022; Klochkov et al., 2005; Kulikov et al., 2016; Kizhina et al., 2017). Целью нашего исследования было изучение содержания  $\alpha$ -токоферола у американских норок, которые подвергались отбору по поведению (ручные/агрессивные) в течение 22–23 поколений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Экспериментальные животные

В эксперименте участвовали 11-месячные самцы стандартной темно-коричневой (+/+) американской норки, разводимые на экспериментальной звероферме Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск) и селекционируемые на усиление или отсутствие защитно-оборонительной реакции по отношению к человеку (агрессивное, пугливое и ручное поведение). Линии агрессивных и ручных норок разводили в течение 22–23 последовательных поколений от исходной популяции норок +/+, выращенных на звероферме. Животных содержали в стандартных проволочных клетках с деревянным гнездовым ящиком и кормили пастообразным кормом со свободным доступом к воде. Норок проверяли на оборонительную реакцию по отношению к человеку с помощью теста «hand-catch» (Трапезов, 2000). По условной шкале отрицательные значения индекса (от –4 до –1) указывали на агрессивное поведение, 0 – свидетельствовал о реакции страха, а положительные

значения (от +1 до +6) означали ручное (домашнее) поведение. Чем дальше от 0 находится значение, тем более выражено агрессивное или ручное поведение. В данном исследовании использовались 2 группы агрессивных (группы –2 и –3) и 2 группы ручных (группы +3 и +6) норок ( $n = 10$  в каждой). Агрессивное поведение проявлялось в группе –2 нападением (укусы) на руку экспериментатора в перчатке из гнездового ящика, в группе –3 – активным нападением вне убежища. Ручные норки в группе +3 демонстрировали активное исследовательское поведение по отношению к человеку (тянулись к руке, интенсивно обнюхивали, опирались передними лапами на руку человека). Животные группы +6 охотно проявляли активную положительную реакцию на контакт с человеком, которая никогда не проявлялась среди популяции норок, не подвергавшихся специальному отбору по поведению, и возникла *de novo* (в 18-м поколении).

#### *Отбор крови и тканей*

Образцы крови брали из кончика хвоста утром после ночного голодания. Сыворотку отделяли центрифугированием при  $1500 \times g$  в течение 10 мин. Образцы печени, почек, сердца, скелетной мышцы и селезенки собирали в ходе стандартного процесса получения меха. Образцы сыворотки и тканей хранили при температуре  $-80^\circ\text{C}$  до проведения анализа.

#### *Определение содержания $\alpha$ -токоферола*

Содержание  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови и тканях определяли методом ВЭЖХ. Образцы тканей, гомогенизированных в 0.25 М растворе сахарозы (рН 7.4), или сыворотки смешивали с этанолом, содержащим антиоксидант (бутилгидрокситолуол), для осаждения белков. После этого добавляли н-гексан, смесь встряхивали в течение 5 мин для экстракции витамина и центрифугировали при  $3000 \times g$  в течение 10 мин. Гексановый слой вводили в систему ВЭЖХ. Хроматографическое разделение проводили на микроколоночном хроматографе с УФ-детектором, в качестве элюента служила смесь н-гексана и изопропанола (98.5 : 1.5). Детектирование проводили при 292 нм, витамин идентифицировали по времени удерживания по сравнению со стандартом (Sigma-Aldrich). Содержание  $\alpha$ -токоферола определяли методом внешнего стандарта. Исследования выполнены с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

#### *Статистический анализ*

Статистический анализ проводили с использованием MS-Excel (Microsoft Corp., Inc.), Sigma-Stat 2.03 (SPSS Science Software Ltd., США). Результаты представлены в виде диаграмм размаха со средним значением, медианой, 25-м процентилем, 75-м процентилем и статистическим диапазоном. Статистический анализ проводился с использованием U-критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало, что тип поведения оказывал влияние на содержание  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови, печени, почках, селезенке и скелетных мышцах самцов норок. Содержание витамина Е в организме зависит от его уровня в рационе, процессов абсорбции, метаболизма и может модифицироваться некоторыми факторами, включая высокий уровень окислительного стресса (Borel, Desmarchelier, 2016). Переваривание витамина Е в просвете кишечника, как и других пищевых липидов, осуществляется под действием ферментов, в том числе липаз (Schubert et al., 2018). Установлено, что активность липазы в поджелудочной железе и двенадцатиперстной кишке у агрессивных норок была выше, чем у ручных (Калинина и др., 2022), что, по-видимому, способствует более эффективному всасыванию липидов. Однако, несмотря на одинаковый рацион у агрессивных и ручных норок, содержание  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови и печени у первых было ниже. Уровень витамина в сыворотке был самым низким у менее агрессивных животных (группа –2, рис. 1). Хотя не было обнаружено статистически значимых различий в содержании  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови между наиболее агрессивной и обеими группами ручных норок, среди последних больше особей имели более высокие уровни витамина. В печени обе группы агрессивных норок имели более низкие уровни витамина по сравнению с ручной группой +6 (рис. 2а). Существенная разница также была обнаружена между группой самых агрессивных животных (группа –3) и ручной группой +3. Содержание и распределение витамина Е в организме регулируется гомеостатически. Печень играет важную роль в регуляции метаболизма витамина Е, доставке его к периферическим тканям, а также контролирует уровень  $\alpha$ -токоферола в крови. Печеночный белок-переносчик  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТПБ) селективно удерживает  $\alpha$ -токоферол и участвует в его включении в липопротеины, в составе которых витамин циркулирует в крови



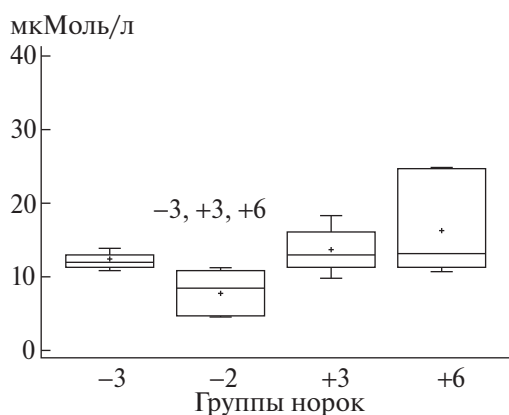
(Schmölz et al., 2018). Установлено, что  $\alpha$ -ТПБ играет важную роль в регуляции уровня витамина Е в тканях в ответ на изменение физиологических условий, причем экспрессия этого белка заметно усиливается при повышенной потребности в витамине Е, в том числе при повышенном окислительном стрессе (Atkinson et al., 2019). Следует отметить, что скорость истощения запасов токоферола в печени чрезвычайно высока (Machlin, Gabriel, 1982).

Еще одним лимитирующим этапом метаболизма витамина Е является терминальное  $\omega$ -гидроксигирование боковой цепи ферментами цитохрома Р450 (CYP) (Schmölz et al., 2018), экспрессия которых регулируется дофаминергической, норадренергической и серотонинергической системами мозга. В частности, продемонстрирована негативная регуляция CYP печени серотонинергической системой мозга посредством нейроэндокринных механизмов (Bromek, Daniel, 2021). У агрессивных животных различных видов млекопитающих обнаружено снижение активности серотонинергической системы головного мозга, влияющей на активность ГГНС (Попова, 2017), которая может модулировать метаболизм витамина Е в печени. В частности, было показано, что глюкокортикоиды индуцируют CYP3A4 — фермент, лимитирующий скорость метаболизма витамина Е (Gibson et al., 2002; Schmölz et al., 2018). Таким образом, одной из возможных причин более низкого содержания  $\alpha$ -токоферола в печени у агрессивных норок может быть более высокая скорость его катаболизма.

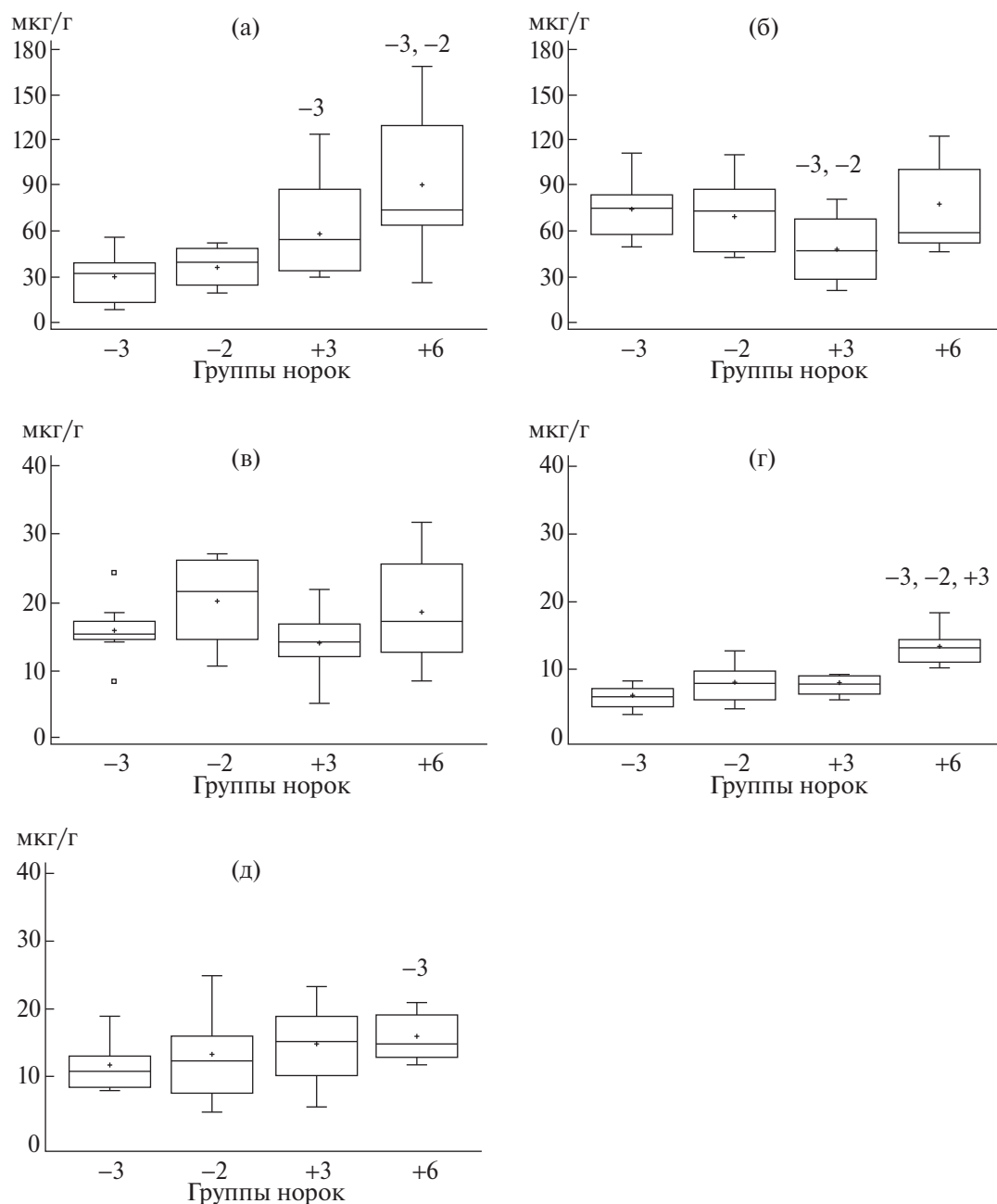
Можно также предположить, что у агрессивных животных влияние более интенсивного

метаболизма и повышения уровня гормонов стресса создает напряжение в функционировании антиоксидантной системы и может повлечь за собой повышенную потребность в  $\alpha$ -токофероле для обеспечения лучшей защиты липопротеинов и клеточных мембран от перекисного окисления липидов (Lewis et al., 2019; Zingg, 2019). В нашем исследовании не было выявлено различий в уровне кортизола в крови между норками разных поведенческих типов (Panova et al., 2024). Отлов и забор крови вызывают стресс как у ручных, так и у агрессивных животных (Romego, Reed, 2005). Поскольку взятие крови проводилось только один раз, возможно, у агрессивных норок была более продолжительная реакция кортизола, вызванная стрессом. Малмквист с соавт. (Malmkvist et al., 2003) обнаружили более высокий уровень кортизола у пугливых норок по сравнению со спокойными (confident) животными через 0 и 15 мин после отлова. При этом более существенная разница в уровне гормона между животными разного типа поведения наблюдалась через 15 мин после отлова. Более высокие уровни общего и свободного кортизола в крови ранее были обнаружены у агрессивных самцов норок по сравнению с ручными самцами после длительного совместного содержания животных с контрастным поведением в одной клетке (Gulevich et al., 2000). Кроме того, различия между животными контрастных типов поведения могут присутствовать и на других уровнях ГГНС. Так, содержание норадреналина в гипоталамусе стандартных агрессивных норок 17-го поколения было выше, чем у ручных (Kulikov et al., 2016). Можно предположить, что агрессивные норки на зверофермах чувствуют себя более беспокойно и переживают больше ситуаций как стрессовые, что способствует активации их ГГНС с последующим повышением уровня гормонов стресса (Malmkvist et al., 2003).

Глюкокортикоидные гормоны влияют на мобилизацию и распределение энергии, а их длительная повышенная секреция может привести к повышенному окислительному стрессу (Majer et al., 2019; Montesana, Adreani, 2021). Метаанализ, проведенный Костантини с соавт. (Costantini et al., 2011), показал, что печень является вторым органом после мозга, который восприимчив к вызванному глюкокортикоидами окислительному стрессу, поскольку она также является основной периферической тканью-мишенью этих гормонов. Обнаружено, что у крыс глюкокортикоиды способны снижать уязвимость мембран к перекисному окислению за счет изменения состава мембранных липидов в митохондриях печени (снижая уровень некоторых полиненасыщенных жирных кислот), но в то же время



**Рис. 1.** Содержание  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови агрессивных и ручных норок. Здесь на рис. 2: (+) — среднее, (—) — медиана, (□) — 25–75%, (▭) — статистический диапазон, (□) — выбросы; -2, -3, +3, +6 — различия достоверны по сравнению с соответствующей группой ( $p < 0.05$ ).



**Рис. 2.** Содержание  $\alpha$ -токоферола в печени (а), почках (б), сердце (в), скелетной мышце (г) и селезенке (д) агрессивных и ручных норок.

они модулируют уровень окислительного стресса в белках и ДНК митохондрий (Саго et al., 2007), что также может влиять на содержание  $\alpha$ -токоферола. Более низкий уровень витамина у агрессивных норок по сравнению с наиболее ручной группой +6 наблюдался в скелетной мышце (рис. 2г), которая наряду с печенью является основной метаболической тканью организма и местом накопления витамина Е (Harfmann

et al., 2015; Szweczyk et al., 2021). В этой ткани обнаружена достоверная разница в содержании  $\alpha$ -токоферола между группами ручных норок: в группе +3 этот показатель был достоверно ниже, чем в группе +6, и мало отличался от такового у агрессивных норок. В исследованиях по дополнительному введению витамина в рацион было показано, что  $\alpha$ -токоферол накапливается в мышцах очень медленно, что требует

высоких доз и длительного применения (Machlin, Gabriel, 1982). У наиболее ручных норок нейрогормональные особенности, влияющие на обмен веществ и расходование запасов витамина Е, вероятно, способствовали большему накоплению  $\alpha$ -токоферола в скелетных мышцах.

В данном исследовании мы обнаружили, что содержание  $\alpha$ -токоферола в селезенке наиболее ручных норок группы +6 было значительно выше по сравнению с наиболее агрессивными (группа –3, рис. 2д). Селезенка играет важную роль в функционировании иммунной системы, являясь основным резервуаром иммунных клеток. Витамин Е содержится в высоких концентрациях в иммунных клетках и влияет на функцию Т-клеток, напрямую модулируя целостность клеточных мембран и сигнальные пути, а также влияя на медиаторы воспаления, генерируемые другими иммунными клетками (Lewis et al., 2019). Можно предположить, что более низкий уровень  $\alpha$ -токоферола в селезенке у агрессивных норок может негативно отразиться на их иммунитете. Ранее было установлено (Rammal et al., 2010), что у мышей с агрессивным типом поведения наблюдался более высокий уровень окислительного стресса в гранулоцитах периферической крови, что может нарушать их фагоцитарные и бактерицидные свойства.

Глюкокортикоиды влияют на липидный обмен и могут усиливать липолиз, регулируя активность липолитических ферментов (Mir et al., 2021). При этом в крови увеличивается содержание свободных жирных кислот, которые являются важным источником энергии для почек (Sharma et al., 2021). В нашем исследовании содержание  $\alpha$ -токоферола в почках норок из группы +3 было самым низким и достоверно отличалось от агрессивных норок (рис. 2б), что может быть связано с перераспределением липидов за счет активации ГГНС и повышенным отложением липидов и  $\alpha$ -токоферола в клетках почек. В результате у агрессивных норок содержание витамина в почках было выше, чем в печени, тогда как у ручных норок распределение было противоположным. Мы не обнаружили различий между норками разных поведенческих типов по содержанию  $\alpha$ -токоферола в сердце (рис. 2в). Это согласуется с данными Костантини с соавт. (Costantini et al., 2011), что сердце обладает более сильной способностью поддерживать окислительно-восстановительный баланс и менее восприимчиво к влиянию глюкокортикоидов.

Морфофункциональные особенности различных отделов мозга, в том числе гиппокампа, играют важную роль в процессах формирования эмоций и поведения (Попова, 2017; Овчинников и др., 2018; Rosenfeld et al., 2020). Установлено, что

у взрослых серебристо-черных лисиц обнаружен более низкий уровень нейрогенеза в гиппокампе по сравнению с ручными лисицами (Huang et al., 2015). Имеются данные о том, что витамин Е, и в частности  $\alpha$ -токоферол, играет значительную роль в регуляции различных стадий нейрогенеза в гиппокампе взрослых млекопитающих, модулируя тем самым процессы нейропластичности, определяющие ряд когнитивных и эмоциональных функций (Ambrogini et al., 2016). В мозге наблюдается низкая скорость как накопления, так и расходования  $\alpha$ -токоферола (Machlin, Gabriel, 1982; Cuddihy et al., 2008). В нашем исследовании большинство тканей агрессивных норок характеризовались более низким содержанием  $\alpha$ -токоферола. Можно предположить, что мозг норки с таким типом поведения также содержит меньшее количество витамина. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение взаимосвязи между типами поведения у млекопитающих и уровнем  $\alpha$ -токоферола в мозге.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования продемонстрировали, что отбор американской норки по защитно-оборонительной реакции по отношению к человеку влияет на уровень  $\alpha$ -токоферола в организме. У агрессивных самцов норки более низкие значения наблюдались в сыворотке крови и печени, что отражает общий уровень витамина Е в организме. Причиной этого, очевидно, являются особенности нейроэндокринной системы, лежащей в основе агрессивного поведения, влияющие на процессы метаболизма и расходования  $\alpha$ -токоферола в организме. Учитывая значение витамина Е для здоровья, а следовательно, для размножения и получения качественной продукции от животных, особое внимание следует уделять удовлетворению более высокой потребности особей с агрессивным поведением в витамине Е.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы искренне признательны коллегам из Института биологии КарНЦ РАН (Петрозаводск, Россия) и Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск, Россия) за помощь в проведении исследования.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование финансировалось за счет средств федерального бюджета на выполнение государственных заданий КарНЦ РАН (FMEN-2022-0003) и ИЦиГ СО РАН (FWNR-2022-0023).

# КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование выполнено в соответствии с рекомендациями ЕС по использованию животных в научных целях (2010/63/EU) и одобрено Комитетом по биоэтике Института биологии Карельского научного центра Российской академии наук (КарНЦ РАН, Согласование № 3, 2022\_19\_04).

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Александрович Ю.В., Антонов Е.В., Шихевич С.Г. и др. Профиль экспрессии генов, связанных с регуляцией стресса, поведения и нейрогенеза, вдоль дорзo-вентральной оси в гиппокампе у взрослых ручных и агрессивных лисиц // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2023. Т. 27. С. 651–661.
- Гербек Ю.Э., Амелькина О.А., Коношенко М.Ю. и др. Влияние неонатального хэндлинга на поведение и стресс-ответ у крыс, селекционируемых по реакции на человека // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2016. Т. 20. С. 145–154.
- Калинина С.Н., Илюха В.А., Трапезов О.В. и др. Активность пищеварительных ферментов у американских норок (*Neovison vison*) при отборе на агрессивное и ручное поведение // Журн. эвол. биохим. физиол. 2022. Т. 58 (1). С. 61–68.
- Овчинников В.Ю., Антонов Е.В., Васильев Г.В. и др. Исследование экспрессии генов рецептора глюкокортикоидов и микроРНК в гиппокампе и концентрации кортизола в крови у лисиц, селекционируемых по реакции на человека // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2018. Т. 22 (2). С. 230–234.
- Оськина И.Н., Гербек Ю.Э., Шихевич С.Г. и др. Изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем при отборе на доместикационное поведение // Вестник ВОГиС. 2008. Т. 12 (1/2). С. 39–49.
- Попова Н.К. Доместикация и мозг: сорок лет спустя // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2017. Т. 21 (4). С. 414–420.
- Трапезов О.В. Гомологические ряды изменчивости окраски меха у американской норки (*Mustela vison* Schreber, 1777) в условиях доместикации // Вестник ВОГиС. 2007. Т. 11 (3/4). С. 547–560.
- Трут Л.Н., Харламова А.В., Пилипенко А.С. и др. Эксперимент по доместикации лисиц и эволюция собак с позиции современных молекулярно-генетических и археологических данных // Генетика. 2021. Т. 57 (7). С. 767–785.
- Ченур С.В., Плужников Н.Н., Сайганов С.А. и др. Механизмы реализации антиоксидантных эффектов альфа-токоферола // Успехи соврем. биол. 2020. Т. 140 (2). С. 149–165.
- Albert F.W., Shchepina O., Winter C. et al. Phenotypic differences in behavior, physiology and neurochemistry between rats selected for tameness and for defensive aggression towards humans // *Horm. Behav.* 2008. V. 53 (3). P. 413–421.
- Ambrogini P., Betti M., Galati C. et al.  $\alpha$ -Tocopherol and hippocampal neural plasticity in physiological and pathological conditions // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17 (12). P. 2107.
- Atkinson J., Thakur V., Manor D. The tocopherol transfer protein: regulator of vitamin E status // *Vitamin E in human health* / Eds P. Weber, M. Birringer, J.B. Blumberg et al. Switzerland: Humana Press, 2019. P. 111–124.
- Belyaev D.K. Destabilizing selection as a factor in domestication // *J. Hered.* 1979. V. 70 (5). P. 301–308.
- Borel P., Desmarchelier C. Genetic variations involved in vitamin E status // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17 (12). P. 2094.
- Bromek E., Daniel W.A. The regulation of liver cytochrome P450 expression and activity by the brain serotonergic system in different experimental models // *Expert Opin. J. Drug Metab. Toxicol.* 2021. V. 17 (4). P. 413–424.
- Caro P., Gomez J., Sanz A. et al. Effect of graded corticosterone treatment on aging-related markers of oxidative stress in rat liver mitochondria // *Biogerontology.* 2007. V. 8 (1). P. 1–11.
- Costantini D., Carere C., Caramaschi D., Koolhaas J.M. Aggressive and nonaggressive personalities differ in oxidative status in selected lines of mice (*Mus musculus*) // *Biol. Lett.* 2008. V. 4 (1). P. 119–122.
- Costantini D., Marasco V., Møller A.P. A meta-analysis of glucocorticoids as modulators of oxidative stress in vertebrates // *J. Comp. Physiol. B.* 2011. V. 181 (4). P. 447–456.
- Cuddihy S.L., Ali S.S., Musiek E.S. et al. Prolonged  $\alpha$ -tocopherol deficiency decreases oxidative stress and unmasks  $\alpha$ -tocopherol-dependent regulation of mitochondrial function in the brain // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283 (11). P. 6915–6924.
- Gibson G.G., Plant N.J., Swales K. et al. Receptor-dependent transcriptional activation of cytochrome P4503A genes: induction mechanisms, species differences and interindividual variation in man // *Xenobiotica.* 2002. V. 32 (3). P. 165–206.
- Gulevich R.G., Oskina I.N., Kharlamova A.V., Trapezov O.V. Cortisol and transcortin levels in minks (*Mustela vison*) selected for the type of behavior and subjected to the long-term pair co-housing // *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2000. V. 36. P. 531–536.
- Harfmann B.D., Schroder E.A., Esser K.A. Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle // *J. Biol. Rhythms.* 2015. V. 30 (2). P. 84–94.
- Hekman J.P., Johnson J.L., Edwards W. et al. Anterior pituitary transcriptome suggests differences in ACTH release in tame and aggressive foxes // *G3 Genes Genom. Genet.* 2018. V. 8 (3). P. 859–873.
- Hira S., Saleem U., Anwar F., Ahmad B. Antioxidants attenuate isolation- and L-DOPA-induced aggression in mice // *Front. Pharmacol.* 2018. V. 8. P. 945.



- Huang S., Slomianka L., Farmer A.J. et al. Selection for tameness, a key behavioral trait of domestication, increases adult hippocampal neurogenesis in foxes // *Hippocampus*. 2015. V. 25 (8). P. 963–975.
- Isaksson C., While G., McEvoy J. et al. Aggression, but not testosterone, is associated to oxidative status in a free-living vertebrate // *Behaviour*. 2011. V. 148 (5–6). P. 713–731.
- Kizhina A.G., Uzenbaeva L.B., Ilyukha V.A. et al. Selection for behavior and hemopoiesis in American mink (*Neovison vison*) // *J. Vet. Behav.* 2017. V. 17. P. 38–43.
- Klochkov D.V., Alekhina T.A., Trapezev O.V., Petrenko O.I. Estrous cycle, folliculogenesis, and brain catecholamines after stimulation of the sexual system by choriogonadotropin in female minks selected for behavior // *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2005. V. 41 (3). P. 333–340.
- Korhonen H.T., Jauhiainen L., Rekilä T. Effect of temperament and behavioural reactions to the presence of a human during the pre-mating period on reproductive performance in farmed mink (*Mustela vison*) // *Can. J. Anim. Sci.* 2002. V. 82 (3). P. 275–282.
- Kulikov A.V., Bazhenova E.Y., Kulikova E.A. et al. Interplay between aggression, brain monoamines and fur color mutation in the American mink // *Gen. Brain Behav.* 2016. V. 15 (8). P. 733–740.
- Lewis E.D., Meydani S.N., Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation // *IUBMB Life*. 2019. V. 71 (4). P. 487–494.
- Machlin L.J., Gabriel E. Kinetics of tissue  $\alpha$ -tocopherol uptake and depletion following administration of high levels of vitamin E // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1982. V. 393. P. 48–60.
- Majer A.D., Fasanello V.J., Tindle K. et al. Is there an oxidative cost of acute stress? Characterization, implication of glucocorticoids and modulation by prior stress experience // *Proc. R. Soc. L. Ser. B. Biol. Sci.* 2019. V. 286. P. 20191698.
- Malmkvist J., Hansen S.W., Damgaard B.M. Effect of the serotonin agonist buspirone on behaviour and hypothalamic–pituitary–adrenal axis in confident and fearful mink // *Physiol. Behav.* 2003. V. 78 (2). P. 229–240.
- Mentesana L., Adreani N.M. Acute aggressive behavior perturbs the oxidative status of a wild bird independently of testosterone and progesterone // *Horm. Behav.* 2021. V. 128. P. 104913.
- Mir N., Chin S.A., Riddell M.C., Beaudry J.L. Genomic and non-genomic actions of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22 (16). P. 8503.
- Panova E., Kalinina S., Ilyukha V. et al. Serum levels of cortisol and testosterone in American mink (*Neogale vison*) selected for aggressive and tame behavior towards humans // *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2024. V. 60 (4). P. 1428–1436.
- Plyusnina I., Oskina I. Behavioral and adrenocortical responses to open-field test in rats selected for reduced aggressiveness toward humans // *Physiol. Behav.* 1997. V. 61 (3). P. 381–385.
- Rammal H., Bouayed J., Soulimani R. A direct relationship between aggressive behavior in the resident/intruder test and cell oxidative status in adult male mice // *Eur. J. Pharmacol.* 2010. V. 627 (1–3). P. 173–176.
- Romero L.M., Reed J.M. Collecting baseline corticosterone samples in the field: is under 3 min good enough? // *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2005. V. 140 (1). P. 73–79.
- Rosado B., Garcia-Belenguer S., León M. et al. Effect of fluoxetine on blood concentrations of serotonin, cortisol and dehydroepiandrosterone in canine aggression // *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2011. V. 34 (5). P. 430–436.
- Rosenfeld C.S., Hekman J.P., Johnson J.L. et al. Hypothalamic transcriptome of tame and aggressive silver foxes (*Vulpes vulpes*) identifies gene expression differences shared across brain regions // *Gen. Brain Behav.* 2020. V. 19 (1). P. e12614.
- Schmölz L., Schubert M., Kluge S. et al. The hepatic fate of vitamin E // *Vitamin E in health and disease* / Ed. J.A. Morales-Gonzalez. InTech, 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79445>
- Schubert M., Kluge S., Schmölz L. et al. Long-chain metabolites of vitamin E: metabolic activation as a general concept for lipid-soluble vitamins? // *Antioxidants*. 2018. V. 7 (1). P. 10.
- Sharma I., Liao Y., Zheng X., Kanwar Y.S. New pandemic: obesity and associated nephropathy // *Front. Med.* 2021. V. 8. P. 673556.
- Szewczyk K., Chojnacka A., Górnicka M. Tocopherols and tocotrienols – bioactive dietary compounds; what is certain, what is doubt? // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22 (12). P. 6222.
- Trapezev O.V. Behavioural polymorphism in defensive behaviour towards man in farm raised mink (*Mustela vison* Schreber, 1777) // *Scientifur*. 2000. V. 24. P. 103–109.
- Wilkins A.S., Wrangham R.W., Fitch W.T. The “domestication syndrome” in mammals: A unified explanation based on neural crest cell behavior and genetics // *Genetics*. 2014. V. 197 (3). P. 795–808.
- Zingg J.-M. Vitamin E: regulatory role on signal transduction // *IUBMB Life*. 2019. V. 71 (4). P. 456–478.



**The  $\alpha$ -Tocopherol Status in American Mink (*Neogale vison*) Selected for Behavior**

**I. V. Baishnikova<sup>a, \*</sup>, O. V. Trapeznov<sup>b, c</sup>, S. N. Kalinina<sup>a</sup>, I. A. Zaitseva<sup>a</sup>,  
M. A. Nekrasova<sup>b</sup>, and M. A. Stepanova<sup>b, d</sup>**

<sup>a</sup>*Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia*

<sup>b</sup>*Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia*

<sup>c</sup>*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

<sup>d</sup>*Novosibirsk State Agrarian University, Novosibirsk, Russia*

<sup>\*</sup>*e-mail: iravbai@mail.ru*

One of the reasons for the physiological and biochemical changes in the body of animals that occur as a result of selection for a defensive reaction toward humans is the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system. An aggressive response, raising the level of stress in the body, contributes to the disruption of redox balance. However, data on the content of the main natural antioxidant vitamin E in mammals undergoing selection for behavior are limited. This study was designed to determine the content of  $\alpha$ -tocopherol in American mink selected to eliminate ("domestic" or tame) or promote (aggressive) defensive reactions toward humans for 22–23 generations. We studied 4 groups ( $n = 10$  in each) of 11-month-old male standard dark brown mink with varying degrees of aggressive (groups –2, –3) or tame (groups +3, +6) behavior. The content of  $\alpha$ -tocopherol in the blood serum, liver, kidneys, heart, skeletal muscle, spleen was determined by HPLC. Aggressive mink have lower levels of  $\alpha$ -tocopherol in the blood serum and liver, which reflect the vitamin E content in the body. In most cases, differences were found between mink of the most aggressive and the most "domestic" groups. These results can be associated with features of the neuroendocrine system responsible for aggressive behavior, which affect the processes of metabolism and depletion of  $\alpha$ -tocopherol in the body.

**Keywords:** aggressive behavior, American mink, tameness,  $\alpha$ -tocopherol