



ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ПЕПТИДНЫХ ЭКСТРАКТОВ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЁЗ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ (*RANGIFER TARANDUS*) НА ПРОЦЕССЫ КАТЕХОЛАМИНЭРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭСТРАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КРЫС

Д.А. Абаймов¹, А.Н. Осинцев², А.В. Шарабанов², М.С. Дуля^{3,*}, Р.А. Агельдинов³, В.Н. Каркищенко³

¹ ФГБНУ «Научный центр неврологии»
125367, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

² ЗАО «ФЕРМЕНТ»
143985, Российская Федерация, Московская обл., Балашиха, дер. Полтево, д. 70А

³ ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1

В работе изучалось содержание катехоламинов в моче самок крыс в норме и при развитии возраст-зависимых изменений, связанных с нарушениями эстрального цикла, на ранней стадии развития менопаузы, а также оценивалось возможное корректирующее влияние и отложенные эффекты набора пептидных экстрактов эндокринных желёз северного оленя (*Rangifer tarandus*) на сдвиги фаз эстрального цикла у животных и на возрастные нарушения в работе системы «гипоталамус — аде-ногипофиз — гонады».

Ключевые слова: экстракт эндокринных желез, эстральный цикл, северный олень, катехоламины, хроматография, пептиды

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Абаймов Д.А., Осинцев А.Н., Шарабанов А.В., Дуля М.С., Агельдинов Р.А., Каркищенко В.Н. Влияние комбинации пептидных экстрактов эндокринных желёз северного оленя (*Rangifer tarandus*) на процессы катехоламинэргической регуляции эстральной функции крыс. *Биомедицина*. 2019;15(4):46–57. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-4-46-57>

Поступила 05.08.2019

Принята после доработки 15.10.2019

Опубликована 10.12.2019

EFFECTS OF A COMBINATION OF PEPTIDE EXTRACTS FROM REINDEER ENDOCRINE GLANDS (*RANGIFER TARANDUS*) ON THE CATHOLAMINERGIC REGULATION OF THE ESTRAL FUNCTION IN RATS

Denis A. Abaimov¹, Alexey N. Osintsev², Andrey V. Sharabanov², Maxim S. Dulya^{3,*}, Ruslan A. Ageldinov³, Vladislav N. Karkischenko³

¹ Research Center of Neurology
125367, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe highway, 80

² FERMENT
143985, Russian Federation, Moscow region, Balashikha, Poltevo village, 70A

³ Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1

This study was aimed at investigating the concentration of urinary catecholamines in female rats both in the normal state and during the development of age-dependent changes associated with estrous cycle disorders at early menopause stages. In addition, we set out to assess possible corrective and delayed effects of a combination of peptide extracts from reindeer endocrine glands (*Rangifer tarandus*) on both phase changes in the estrous cycle and age-related disorders in the functioning of the hypothalamus — adenohipophysis — gonadal system in experimental animals.

Keywords: endocrine gland extract, estrous cycle, reindeer, catecholamines, chromatography, peptides

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Abaimov D.A., Osintsev A.N., Sharabanov A.V., Dulya M.S., Ageldinov R.A., Karkischenko V.N. Effects of a Combination of Peptide Extracts from Reindeer Endocrine Glands (*Rangifer Tarandus*) on the Catholaminergic Regulation of the Estral Function in Rats. *Journal Biomed.* 2019;15(4):46–57. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-4-46-57>

Submitted 05.08.2019

Revised 15.10.2019

Published 10.12.2019

Введение

Катехоламины — первые нейромедиаторы, участие которых в регуляции эстрального цикла было доказано еще в середине прошлого века в классических опытах Дж. Эверетта и Ч. Сойера [9].

Известно, что именно в возрасте 8–12 мес. у крыс начинают происходить изменения в эстральном цикле, наблюдается задержка во времени начала преовуляторного подъема [12, 14, 15].

Так, например, в исследовании [3] одним из объектов изучения стали 13–14-мес. крысы, у которых еще встречались отдельные эстральные циклы, но уже наблюдалось удлинение стадии диэструса и/или эструса. Начальные этапы угасания репродуктивной функции самок стареющих крыс сопровождаются постепенным исчезновением характерной суточной динамики содержания норадреналина, что, в свою очередь, связывается с нарушениями работы циркадианных центров в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса.

Существует ряд литературных данных, свидетельствующих о возраст-зависимых изменениях в сывороточном уровне катехоламинов. В частности, обнаружено

значительное повышение уровня катехоламинов в процессе развития климактерических изменений у женщин в начальный период менопаузы. Однако существующие данные носят довольно противоречивый характер. В одних статьях указывается на то, что повышается уровень всех катехоламинов без исключения, в других — подчеркивается особенное значение повышения адреналина и норадреналина. С указанными изменениями связывают развитие особого типа кардиомиопатий (кардиомиопатия Такоцубо) у женщин во время климакса [13]. В этой связи нам представлялось важным проанализировать уровень катехоламинов в моче лабораторных животных в зависимости от периода развития и сопутствующих возрастных изменений в работе репродуктивной системы.

Отличительной особенностью фармакологического влияния препаратов пептидной природы является эффект кратковременного воздействия и развитие фармакодинамики после применения в течение одного часа независимо от способа введения. В дальнейшем концентрация действующих веществ падает за счет метаболической трансформации пептидов и включения их в пул биохими-

ческих трансформаций [7]. В исследовании нам представлялось важным проанализировать эффект пептидных экстрактов эндокринных желез и репродуктивных органов (эпифиз, гипофиз, желтое тело, яичники) северного оленя (*Rangifer tarandus*), которые были получены с помощью метода мягкого лизиса. Состав указанных экстрактов представляет собой набор короткоцепочечных пептидов и олигопептидов, с молекулярными массами, лежащими преимущественно в области от 100 до 2000 Да, с незначительным включением минорных компонентов с массой от 3 до 5 кДа. Метод хронотерапии, предложенный в данной работе, предполагает возможность пролонгирования действия клеточных экстрактов пептидной природы за счёт наличия второй фазы высвобождения основного действующего вещества либо путём последовательного стимулирования фармакологических мишеней разными субстанциями. Экстракты пептидной природы (ЭПП) применяются в виде набора пептидных экстрактов (НПЭ) с последовательным их разведением и введением, с применением технологии хронотерапии. В основе действия данного препарата лежит полипептидный класс-эффект в виде регуляции центрального звена «гипоталамус — аденогипофиз — гонады» в условиях возрастного дефицита эстрогенов.

Функционирование системы «гипоталамус — аденогипофиз — гонады» может зависеть от факторов различной этиологии. Известно, что стрессорные воздействия, развитие десинхроноза, психоэмоциональные нарушения, естественное старение организма могут вызывать сбои в деятельности системы, ответственной за репродуктивный потенциал организма [1, 8].

Относительно низкий уровень эстрогенов и прогестинот стимулирует, а высокий уровень — угнетает активность половых центров гипоталамуса. Последовательное сочетание положительной и отрицательной обратной связи определяет циклическую

активность катехоламинов, осуществляющих контроль репродуктивной функции [5].

Цель работы — изучить содержание катехоламинов в моче самок крыс в норме и при развитии возраст-зависимых изменений, связанных с нарушениями эстрального цикла, на ранней стадии развития менопаузы, а также оценить возможное корректирующее влияние и отложенные эффекты экстрактов пептидной природы на возрастные нарушения в работе системы «гипоталамус — аденогипофиз — гонады».

Задачи исследования:

- выявить изменения эстрального цикла лабораторных крыс после воздействия препаратов ЭПП в виде НПЭ;
- изучить содержание катехоламинов в моче самок крыс в предменопаузе в контроле и на фоне фармакологического воздействия при возрастных изменениях.

Материалы и методы

Для исследования выбраны самки крыс, которые принесли 5–6 потомств. Исследование проводилось в два отдельных возрастных периода. Возраст самок в первом периоде составлял 10 мес., что соответствует среднему (зрелому) возрасту половозрелой особи. Далее крысы были перероджены до 13-ти мес., что соответствует возрасту пременопаузы, когда эстральный цикл крыс становится нерегулярным.

Самки были разделены на две группы: экспериментальная и контрольная. Экстракты пептидной природы представлены в виде НПЭ, которые вводились последовательно, внутримышечно с временным промежутком (эпифиз + желтое тело в 9³⁰ ч по МСК → гипофиз + яичники в 11³⁰ ч по МСК).

Экстракты пептидной природы изготовлены из мозговых придатков и половых желез внутренней секреции северного оленя методом щадящего лизиса. Северные олени относятся к животным с ярко выраженными сезонными биологическими циклами [6].

Таблица 1. Дизайн эксперимента

Table 1. Design of the experiment

Параметр	Опытная группа	Контрольная группа
Препарат и время введения	Эпифиз + желтое тело, 9 ³⁰ Гипофиз + яичники, 11 ³⁰	Изотонический р-р, 9 ³⁰ Изотонический р-р, 11 ³⁰
Доза	400 мкг (100 мкл)	100 мкл

Пептидные экстракты вводились последовательно в узком временном интервале между 9³⁰ и 11³⁰ ч циркадианного времени (табл. 1). Продолжительность введения препарата составляла 21 день.

Выбор дозы был пересчитан на среднюю массу самок крыс, приведен по аналогии с препаратом Пинеамин (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия), действующим веществом которого являются полипептиды эпифиза PPG — 10 мг, восстанавливающие нормальную функциональную плотность пинеалоцитов и стимулирующие синтез эндогенного мелатонина. После в/м введения препарата полипептиды PPG попадают в нижнюю полую вену, минуя портальную систему, затем — в правое предсердие и далее — в артериальный круг по ветвям средней и задней мозговых артерий, минуя гематоэнцефалический барьер, сразу попадая внутрь пинеалоцитов через аксозавальные синапсы, где активируют синтез мелатонина и серотонина, что в дальнейшем направлено на купирование нейровегетативных проявлений климактерического синдрома [2].

Выявление изменений эстрального цикла лабораторных крыс после воздействия экстрактами пептидной природы (ЭПП) в виде набора пептидных экстрактов

На цитологическое исследование были представлены 60 препаратов влагалищных мазков от 20-ти крыс. Мазки были окрашены азури-эозином (по Романовскому).

Исследование мазков проводили в проходящем свете под микроскопом Leica

DM2500, под увеличением $\times 400$, с помощью установленной на этот же микроскоп цифровой камеры Leica DFC450 и программного обеспечения LASV 4.8.

Статистическую обработку данных проводили с использованием *U*-критерия Манна — Уитни. Также применяли ранговые корреляции Спирмена. Отмеченные корреляции с содержанием катехоламинов значимы на уровне $p < 0,05$.

Метод определения катехоламинов в моче крыс

В микропробирку на 1,5 мл вносили 0,5 мл мочи крыс или градуировочного р-ра (смесь определяемых веществ в рабочих концентрациях) и добавляли 50 мкл внутреннего стандарта изопреналина в концентрации 5 мкг/мл либо вносили 1 мл фосфатного буфера для контроля. Добавляли 50 мкл 0,1%-ного р-ра метабисульфита калия, 500 мкл 1М трис-буфера, 25 мг адсорбента (активированного Al_2O_3 , BASi Inc., США). Далее пробы встряхивали на вибромиксере в течение 5-ти мин. Затем образцы центрифугировали на центрифуге на скорости 3000 об./мин в течение 3-х мин, надосадочную жидкость удаляли пастеровской пипеткой и отбрасывали. Осадок адсорбента дважды промывали пипеткой по 1 мл бидистиллированной воды. Для десорбции (выделения) катехоламинов к промытому адсорбенту добавляли 500 мкл 0,2 М $HClO_4$, встряхивали на вибромиксере 1 мин, центрифугировали при 2000 об./мин в течение 3-х мин. Надосадочную жидкость в объеме 20 мкл подвергали хроматографическому разделению.

Метод хроматографического разделения

Содержание моноаминов и их метаболитов определяли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ион-парная хроматография) с электрохимической детекцией (ВЭЖХ-ЭД) на жидкостном хроматографе System Gold (Beckman Coulter, Inc., США), оснащённом амперометрическим детектором RECIPE EC3000 (Германия), с инжектором Rheodyne 7125, объём вкола — 20 мкл. Изучаемые вещества разделяли на обращенно-фазной колонке Nucleodur C18 Gravity, 4,6×250 мм, диаметр пор — 5 мкм (Mashery-Nagel GmbH & Co. KG, Германия). Насос System Gold 125 (Beckman Coulter, Inc., США), скорость потока подвижной фазы — 1 мл/мин, при давлении 200 атм. Мобильная фаза: 0,1 М цитратно-фосфатный буфер, содержащий 1,1 мМ октансульфоновой кислоты, 0,1 мМ ЭДТА и 9% ацетонитрила (pH 3,0). Измерение проводили с помощью электрохимического детектора RECIPE EC 3000 (Германия), оборудованном измерительной

ячейкой ClinLab ECD-Cell, Model Sputnik, со стеклоуглеродным рабочим электродом (+0,65 В) и хлорсеребряным электродом сравнения Ag/AgCl. Регистрацию образцов и обработку хроматограмм проводили с применением аппаратно-программного комплекса «МультиХром 1,5» («Амперсенд»). Все использовавшиеся для анализа реактивы были высокой степени чистоты: о. с. ч., х. ч. или analytical grade. Для калибровки хроматографа использовали смеси рабочих стандартов определяемых веществ. Величины концентрации моноаминов в опытных образцах рассчитывали методом «внутреннего стандарта» исходя из отношений площади пиков в стандартной смеси и в образце [4, 11].

В этих условиях время удерживания составляло: 1) для норадреналина — 4,67 мин; 2) для адреналина — 5,22 мин; 3) для дофамина — 7,77 мин. Внутренний стандарт (адреномиметик изопреналин с финальной концентрацией 500 нг/мл) имел время удерживания 11,53 мин (рис. 1).

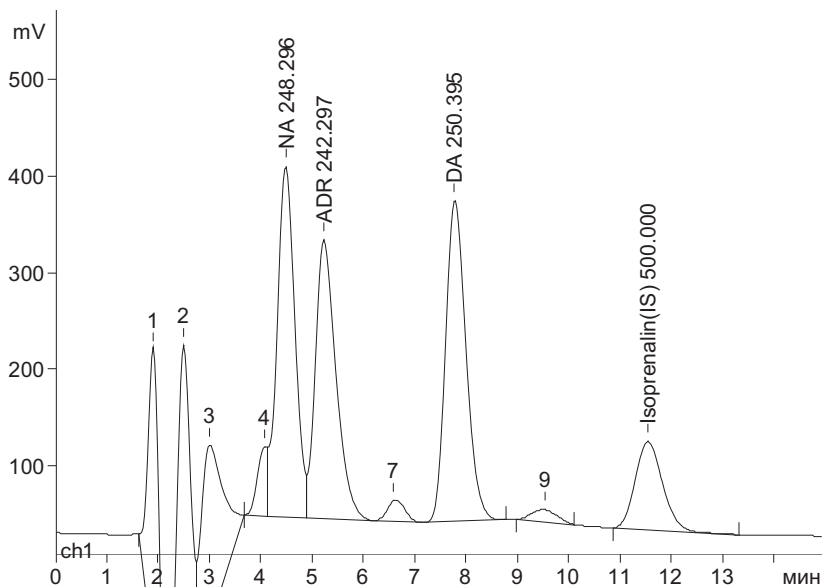


Рис. 1. Типичная хроматограмма анализируемых соединений в концентрации 250 нг/мл.

Fig. 1. A typical chromatogram for the compounds under study at a concentration of 250 ng/ml.

Предел количественного определения для всех трёх анализируемых катехоламинов составил 3,13 нг/мл. Относительная ошибка метода для концентрации 3,13 нг/мл не превышала 10%. Установлено, что в диапазоне концентраций 3,13–1000 нг/мл калибровочные кривые всех трёх аналитов линейны (рис. 2).

Параметры хроматографических кривых для анализируемых соединений представлены в табл. 2.

Нулевая проба при построении кривой не учитывалась. Отклонения от номинальной концентрации для всех калибровочных

стандартов не превышали допустимых значений (20% для нижнего предела количественного определения и 15% для остальных стандартов).

Результаты и их обсуждение

Цитологическое исследование влагалищных мазков самок крыс

Результаты проведенного цитологического исследования представлены в табл. 3, 4 и позволяют сделать следующие заключения.

Цитологические исследования влагалищных мазков у 10-мес. крыс в конце

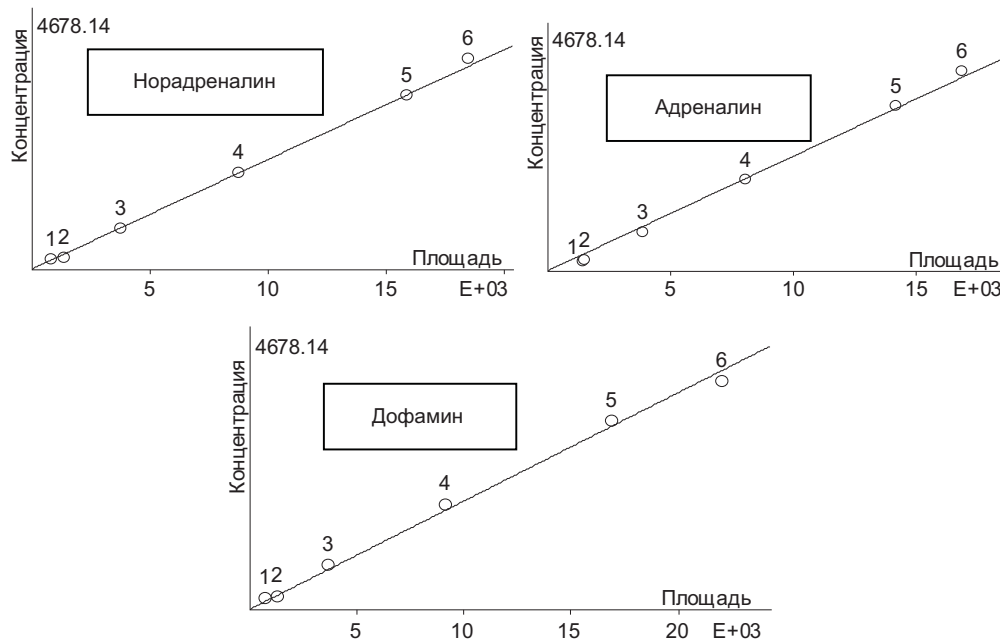


Рис. 2. Калибровочные кривые анализируемых катехоламинов.

Fig. 2. Calibration curves of the catecholamines under study.

Таблица 2. Параметры градуировочных кривых анализируемых соединений

Table 2. Parameters of the calibration curves of the compounds under study

Вещество	Формула градуировочной зависимости	Коэффициент корреляции	С. К. О., %
Норадреналин	$Q=0,195739 \cdot A$	0,999462	2,949
Адреналин	$Q=0,215921 \cdot A$	0,999927	6,430
Дофамин	$Q=0,17908 \cdot A$	0,998289	5,266

Таблица 3. Стадии эстрального цикла в группе I крыс

Table 3. Estrous cycle stages in group I rats

Номер животного		Стадия эструса	
1	Диэструс	Диэструс	Эструс
2	Эструс	Метаэструс	Эструс
3	Не показателен	Не показателен	Метаэструс
4	Эструс	Метаэструс	Эструс
5	Не показателен	Диэструс	Не показателен
6	Не показателен	Диэструс	Метаэструс
7	Метаэструс	Эструс	Метаэструс
8	Не показателен	Не показателен	Диэструс
9	Не показателен	Метаэструс	Эструс
10	Не показателен	Эструс	Прозэструс

Таблица 4. Стадии эстрального цикла в группе II крыс (контрольная группа)

Table 4. Estrous cycle stages in group II rats (control)

Номер животного		Стадия эструса	
1	Эструс	Эструс	Диэструс
2	Эструс	Диэструс	Метаэструс
3	Метаэструс	Диэструс	Эструс
4	Не показателен	Прозэструс	Диэструс
5	Эструс	Эструс	Диэструс
6	Не показателен	Не показателен	Метаэструс
7	Эструс	Не показателен	Метаэструс
8	Метаэструс	Эструс	Прозэструс
9	Метаэструс	Эструс	Метаэструс
10	Не показателен	Эструс	Метаэструс

острого эксперимента выявили достоверные ($p < 0,05$) различия в первой группе по сравнению с контролем. Наличие в мазках безъядерных клеток и слизи свидетельствует о том, что животные, получавшие препарат, находятся преимущественно в фазах эструса и метаэструса.

Отмечена корреляция ($p < 0,05$) по содержанию катехоламинов норадреналина (NA), адреналина (ADR) и дофамина (DA) в суточной моче 10-мес. крыс и сдвиги в фазах эстрального цикла. Цитологические исследования влагалищных мазков в конце острого эксперимента показали наличие сдвигов фаз эстрального цикла, где сумма рангов в 2 раза отличалась по стимулирующему эффекту, животных, экспонированных к препарату в сравнении с контролем, а также корреляцию высокого стимулирующего действия и низкого раздражающего действия

на фазы эстрального цикла к содержанию катехоламинов в суточной моче 10-мес. самок крыс.

Содержание катехоламинов в моче самок крыс

Результаты анализов представлены в табл. 5, 6. Сбор суточной мочи в указанных группах животных производился дважды. Первый сбор производился у 10-мес. крыс после субхронического (21 день) введения экстрактов пептидной природы с целью выяснения кратковременных эффектов после подострого введения. Второй сбор суточной мочи с целью выявления отложенных эффектов указанного препарата на содержание катехоламинов производился спустя 3 мес. после последнего подострого введения препарата. Полученные данные представлены в табл. 5 (краткосрочный эффект подострого введения)

Таблица 5. Концентрация катехоламинов в моче 10-мес. крыс после субхронического введения набора пептидных экстрактов

Table 5. Concentrations of urinal catecholamines in 10-month-old rats after subchronic administration of peptide extracts

№ животного	NA (нг/мл)	ADR (нг/мл)	DA (нг/мл)	Объем (мл)	NA (нг/сут)	ADR (нг/сут)	DA (нг/сут)
11	25,49	28,13	92,35	20	509,8	562,6	1847
12	69,02	32,03	150,13	8,9	614,278	285,067	1336,157
13	42,4	38,06	190,57	3,8	161,12	144,628	724,166
14	42,86	33,98	101,84	7,8	334,308	265,044	794,352
15	57,66	37,71	163,65	6,9	397,854	260,199	1129,185
16	41,55	32,78	90,66	6,6	274,23	216,348	598,356
17	60,08	36,66	79,83	10	600,8	366,6	798,3
18	82,33	27,16	162,59	9,4	773,902	255,304	1528,346
19	53,8	11,84	50,93	20	1076	236,8	1018,6
20	45,74	24,99	108,98	7,8	356,772	194,922	850,044
21	45,74	36,06	113,2	6,3	288,162	227,178	713,16
22	75,56	34,23	212,19	4,7	355,132	160,881	997,293
23	40,43	13,53	74,5	9,1	367,913	123,123	677,95
24	38,54	17,56	72,04	8,9	343,006	156,284	641,156
25	57,18	31,75	95,66	5,9	337,362	187,325	564,394
26	46,84	22,35	254,35	7,2	337,248	160,92	1831,32
27	18,64	11,34	27,49	15	279,6	170,1	412,35
28	40,75	14,59	56,64	10	407,5	145,9	566,4
29	66,37	44,18	117,14	6,9	457,953	304,842	808,266
30	52,08	25,74	96,63	6,8	354,144	175,032	657,084

Таблица 6. Концентрация катехоламинов в моче 13-мес. крыс спустя 3 мес. после финальной инъекции подострого введения набора пептидных экстрактов

Table 6. Concentrations of urinal catecholamines in 13-month-old rats 3 months after the final subacute administration of peptide extracts

№ животного	NA (нг/мл)	ADR (нг/мл)	DA (нг/мл)	Объем (мл)	NA (нг/сут)	ADR (нг/сут)	DA (нг/сут)
11	49,1	9,74	105,28	9,8	481,18	95,452	1031,744
12	108,71	26,14	185,73	10	1087,1	261,4	1857,3
13	251,42	69,86	510,1	4,5	1131,39	314,37	2295,45
14	21,3	8,88	51,55	20	426	177,6	1031
15	200,55	35,05	408,45	4,1	822,255	143,705	1674,645
16	83,94	23,12	248,43	8	671,52	184,96	1987,44
17	141,23	21,6	244,28	5,2	734,396	112,32	1270,256
18	62,37	5,98	92,93	10,5	654,885	62,79	975,765
19	25,13	8,75	88,85	18	452,34	157,5	1599,3
20	136,78	67,89	181,4	6,6	902,748	448,074	1197,24
21	103,17	29,94	266,04	6,5	670,605	194,61	1729,26
22	92,74	6,58	173,87	8,1	751,194	53,298	1408,347
23	130,5	13,14	150,43	9,5	1239,75	124,83	1429,085
24	89,09	11,88	200,99	9	801,81	106,92	1808,91
25	229,5	58,37	341,6	3,6	826,2	210,132	1229,76
26	50,7	8,96	182,69	9	456,3	80,64	1644,21
27	22,7	15,9	67,23	18	408,6	286,2	1210,14
28	46,58	47	128,66	9,6	447,168	451,2	1235,136
29	164,86	63,05	307,36	6	989,16	378,3	1844,16
30	76,78	16,64	199,74	6,2	476,036	103,168	1238,388

и табл. 6 (отложенный эффект). Приведены значения концентрации катехоламинов (норадреналина, адреналина и дофамина), выраженные в нг/мл, объем суточной мочи и количество катехоламинов — в нг, экскретированных за сутки (нормированные на объем суточной мочи).

Полученные данные были статистически обработаны методом дисперсионного анализа, на основании которого показано, что субхроническое внутримышечное введение набора пептидных экстрактов вызывает кратковременный эффект на уровень катехоламинов, выражающийся в достоверном реактивном повышении уровня дофамина, адреналина и норадреналина в суточной моче крыс в сравнении с контролем (рис. 3). Также была отмечена

тенденция к повышению уровня адреналина, что в целом может свидетельствовать о мягком тонизирующем эффекте препарата.

Повторный сбор суточной мочи выполняли спустя 3 мес., в течение которых животные не получали препарата. Данный пробоотбор был предназначен для выявления возможных отложенных эффектов субхронического введения набора экстрактов пептидной природы на уровень катехоламинов или неуправляемых факторов, связанных с пролиферативным действием пептидов. Дисперсионный анализ при межгрупповом сравнении не выявил достоверных отличий между контрольной группой животных и группами животных, принимавших препарат (рис. 4).

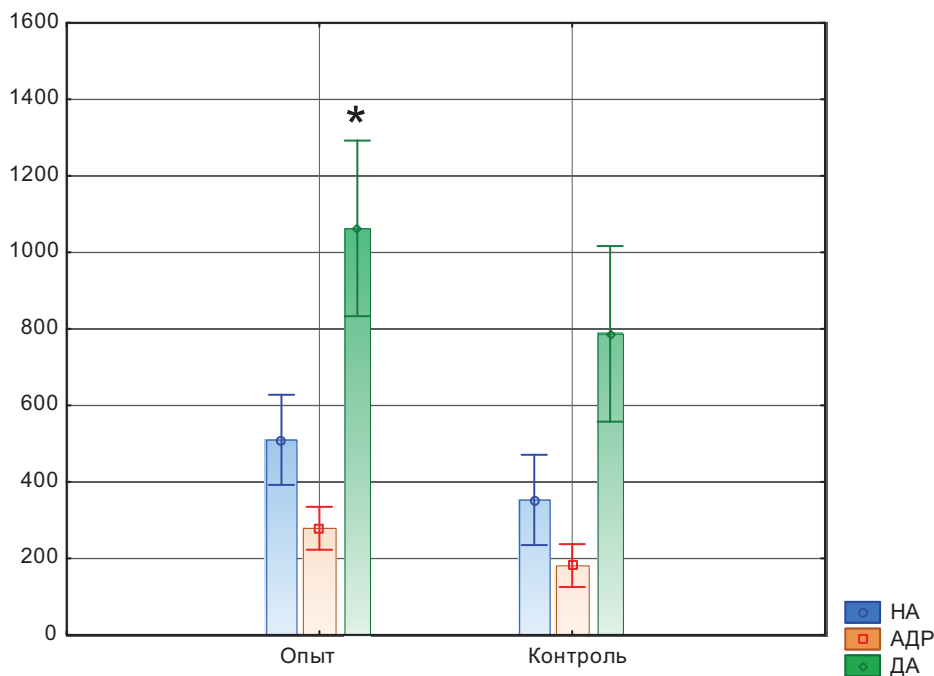


Рис. 3. Влияние субхронического введения набора пептидных экстрактов на концентрацию катехоламинов в моче 10-мес. крыс.

Примечание: * — достоверное отличие от контроля, $p < 0,05$, критерий Фишера.

Fig. 3. Effects of subchronic peptide extract administration on the concentration of urinal catecholamines in 10-month-old rats.

Note: * — significant difference from control, $p < 0.05$, Fisher's test.

В то же время нужно отметить, что нами были обнаружены выраженные отличия в содержании катехоламинов во всех группах крыс по сравнению с первым пробоотбором, причем для норадреналина и дофамина эти отличия были статистически значимы

($p < 0,05$, критерий Фишера). В среднем у 13-мес. крыс наблюдается увеличение уровня катехоламинов на 40–50% по сравнению с концентрацией катехоламинов, обнаруживаемой в этих группах животных в 10-мес. возрасте (табл. 7). Полученные результаты хоро-

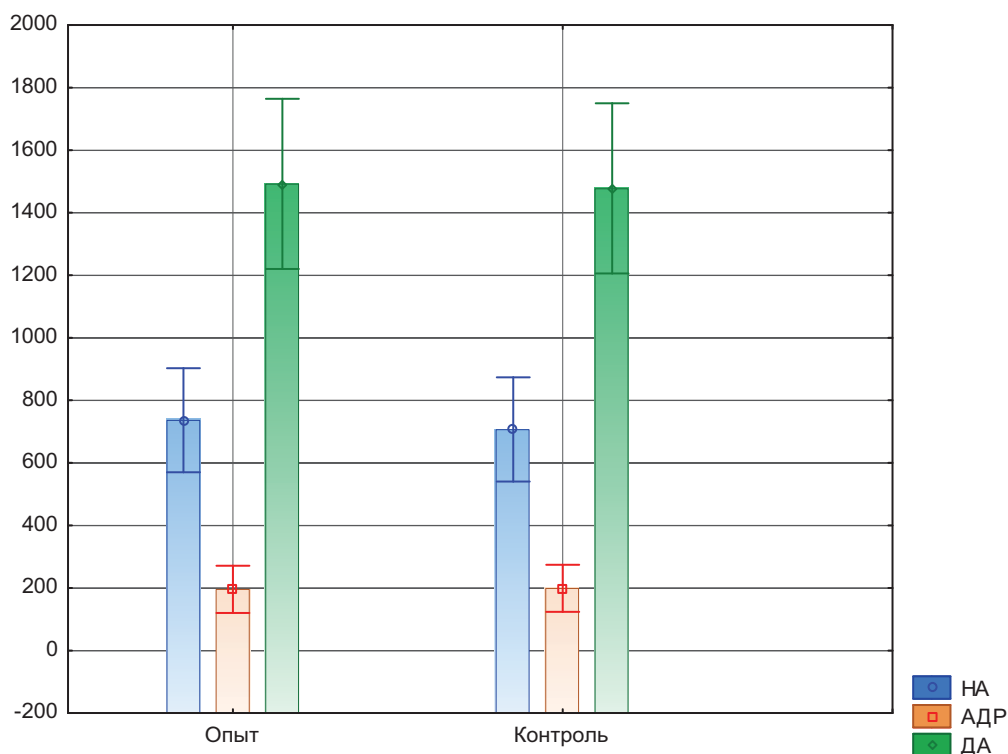


Рис. 4. Влияние субхронического введения смеси пептидов на концентрацию катехоламинов в моче 13-мес. крыс.
Fig. 4. Effects of subchronic administration of peptide extracts on the concentration of urinal catecholamines in 13-month-old rats.

Таблица 7. Сводные данные концентрационных значений катехоламинов, объединённые по группам и возрастам, нг/сут

Table 7. Summary data on the catecholamine concentration values, combined by groups and age, ng/day

Вещество Возраст самок крыс	Норадреналин (NA)		Адреналин (ADR)		Дофамин (DA)	
	10 мес.	13 мес.	10 мес.	13 мес.	10 мес.	13 мес.
Группа 1	509,906±85,202*	736,381±79,378#	247,212±20,601*	206,968±39,117	1062,450±126,071*	1492,014±145,152#
Группа 2	352,802±16,464	699,872±88,658#	176,045±17,204	194,109±46,491	786,937±126,022	1457,570±90,425*

Примечания: * — значимые отличия по сравнению с контролем ($p < 0,05$); # — возрастные отличия по сравнению с предыдущими значениями внутри группы. При $p < 0,05$, критерий Фишера.

Notes: * — significant differences compared to the control ($p < 0.05$); # — age differences compared to previous values within the group. For $p < 0.05$, Fisher's test.

шо согласуются с литературными данными, согласно которым доказано: как возраст сам по себе, так и менопауза могут повышать уровень катехоламинов в крови [16], что, в свою очередь, приводит к ослаблению активности вегетативной нервной системы [10].

Выводы

1. Выявлено наличие сдвигов фаз эстрального цикла лабораторных крыс после воздействия препаратов пептидной природы в виде набора пептидных экстрактов и последовательного их введения.

2. Субхроническое (инъекционное) введение смеси пептидов в течение 21-го дня характеризуется достоверным повышением уровня катехоламинов в суточной моче 10-мес. крыс.

3. Сравнительный анализ суточной мочи самок крыс в возрасте 10-ти и 13-ти мес. обнаруживает достоверное возраст-зависимое повышение содержания катехоламинов.

4. Значимого отложенного влияния пептидов на содержание катехоламинов в суточной моче 13-мес. крыс не выявлено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Алексеев Б.Е., Белоус И.М. Сексуальные дисфункции у женщин с психогенными депрессиями. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*. 2013;1:22–24. [Alekseev B.E., Belous I.M. Seksual'nye disfunkcii u zhenshchin s psihogennymi depressiyami [Sexual dysfunctions in women with psychogenic depressions]. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii* [Review of psychiatry and medical psychology]. 2013;1:22–24. (In Russian)].
2. Касян В.Н., Адамян Л.В. Патофизиология приливов жара. Фокус на нейрогормональную регуляцию. *Проблемы репродукции*. 2017;1:115–121. [Kasyan V.N., Adamyan L.V. Patofiziologiya prilivov zhara. Fokus na nejrogormonal'nyu regulyatsiyu [Pathophysiology of hot flashes. Focus on neurohormonal regulation]. *Problemy reprodukcii* [Problems of reproduction]. 2017;1:115–121. (In Russian)].
3. Корневский А.В., Милотина Ю.П., Степанов М.Г., Керкешко Г.О., Арутюнян А.В. О взаимосвязи циркадианных и овариальных циклов в гипоталамической регуляции репродукции (экспериментальное исследование). *Журн. акуш. и женск. бол.* 2007;56(4):24–30. [Korenevskij A.V., Milyutina Yu.P., Stepanov M.G., Kerkeshko G.O., Arutyunyan A.V. O vzaimosvyazi tsirkadiannyh i ovarial'nyh tsiklov v gipotalamicheskoy regulyatsii reprodukcii (eksperimental'noe issledovanie) [On the relationship of circadian and ovarian cycles in the hypothalamic regulation of reproduction (experimental study)]. *Zhurn. akush. i zhensk. bol.* [J. of Obstetrics and Women's Diseases]. 2007;56(4):24–30. (In Russian)].
4. Кудрин В.С., Мирошниченко И.И., Раевский К.С. Различия в механизмах ауторецепторной регуляции биосинтеза и высвобождения дофамина в подкорковых структурах мозга крыс. *Нейрохимия*. 1988;7(1):3–8. [Kudrin V.S., Miroshnichenko I.I., Raevskij K.S. Razlichiya v mekhanizmah autoretspektornoj regulyatsii biosinteza i vysvobozhdeniya dofamina v podkorkovyh strukturah mozga krys [Differences in the mechanisms of autoreceptor regulation of biosynthesis and dopamine release in rat subcortical brain structures]. *Nejrohimiya* [Neurochemistry]. 1988;7(1):3–8. (In Russian)].
5. Локтаева А.В., Беляков В.И. Характеристика эстрального цикла у крыс и значение кисспептинергической системы в его регуляции. *Вестник молодых ученых и специалистов Самарского гос. ун-та*. 2016;4:32–38. [Loktaeva A.V., Belyakov V.I. Kharakteristika estral'nogo tsikla u krys i znachenie kisspeptinergicheskoy sistemy v ego regulyatsii [Characterization of the estrous cycle in rats and the importance of the kisspeptinergic system in its regulation]. *Vestnik molodyh uchenykh i specialistov Samarskogo gos. un-ta* [Bulletin of Young Scientists and Specialists of the Samara State University]. 2016;4:32–38. (In Russian)].
6. Осинцев Н.С., Осинцев С.Н. *Целебные силы пантов*. Манускрипт, 2004. 154 с. [Osincev N.S., Osincev S.N. *Tselebnye sily pantov* [The healing power of antlers]. Manuscript, 2004. 154 p. (In Russian)].
7. *Пептидотерапия: клиническое применение*. Рук-во / Под ред. И.С. Ролика. 2-е изд., перераб. М.: РегБиоМед., 2010. 392 с. [Peptidoterapiya: klinicheskoe primeneniye. Ruk-vo. / Edited by I.S. Rolik. 2nd ed., revised. Moscow: RegBioMed, 2010. 392 p. (In Russian)].
8. Перехов А.Я. Депрессия и сексуальные расстройства у женщин в естественной хирургической менопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2009;4:6–9. [Perekhov A.Ya. Depressiya i seksual'nye rasstrojstva u zhenshchin v estestvennoj hirurgicheskoy menopauze [Depression and sexual disorders in women in natural surgical menopause]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2009;4:6–9. (In Russian)].

9. Everett J.W., Sawyer C.H. A 24-hour periodicity in the "LH-release apparatus" of female rat, disclosed by barbiturate sedation. *Endocrinology*. 1950;47(3):198–218.
10. Lee S.H., Scott S.D., Pekas E.J., Lee S., Lee S.H., Park S.Y. Taekwondo training reduces blood catecholamine levels and arterial stiffness in postmenopausal women with stage-2 hypertension: randomized clinical trial. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2018;10:1–7.
11. Malikova L.A., Fedotova I.B., Narkevich V.B., Klodt P.M., Kudrin V.S., Poletaeva I.I., et al. Effects of the novel anticonvulsant levetiracetam on the content of monoamines and their main metabolites in the brain structures of rats of the Krushinskii-Molodkina strain. *Neurochemical J*. 2008;2(4):289–292.
12. Mohan Kumar P.S., Thyaga Rajan S., Quadri S.K. Correlations of catecholamine release in the medial preoptic area with proestrous surges of luteinizing hormone and prolactin: effects of aging. *Endocrinology*. 1994;135(1):119–126.
13. Owens J.F., Stoney C.M., Matthews K.A. Menopausal status influences ambulatory blood pressure levels and blood pressure changes during mental stress. *Circulation*. 1993;88(6):2794–2802.
14. Wise P.M. Alterations in the proestrous pattern of median eminence LHRH, serum LH, FSH, estradiol and progesterone concentrations in middle-aged rats. *Life Sci*. 1982;12(2):165–173.
15. Wise P.M., Smith M.J., Dubai D.B., Wilson M.E., Rau S.W., Cashion A.B., et al. Neuroendocrine modulation and repercussions of female reproductive aging. *Recent Prog. Horm. Res*. 2002;57:235–256.
16. Zouhal H., Jacob C., Delamarche P., Gratas-Delamarche A. Catecholamines and the Effects of Exercise, Training and Gender. *Sports Medicine*. 2008;38(5):401–423.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Абаимов Денис Александрович, к.б.н., ФГБНУ «Научный центр неврологии»;
e-mail: abaidenis@yandex.ru

Осинцев Алексей Николаевич,
ЗАО «ФЕРМЕНТ»

Шарабанов Андрей Вячеславович,
ЗАО «ФЕРМЕНТ»;
e-mail: avsharabanov@gmail.com

Дуля Максим Сергеевич*, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: mdulya@gmail.com

Агельдинов Руслан Андреевич, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: ageldinov@gmail.com

Каркищенко Владислав Николаевич, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: scbmt@yandex.ru

Denis A. Abaimov, Cand. Sci. (Biol.), Research Center of Neurology;
e-mail: abaidenis@yandex.ru

Alexey N. Osintsev, FERMENT

Andrey V. Sharabanov, FERMENT;
e-mail: avsharabanov@gmail.com

Maxim S. Dulya*, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: mdulya@gmail.com

Ruslan A. Ageldinov, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: ageldinov@gmail.com

Vladislav N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: scbmt@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author