



## Коррекция рекомбинантным лактоферрином человека гормонально-метаболических сдвигов возрастного гипогонадизма у крыс-самцов

Ю.А. Рудниченко, В.С. Лукашевич, И.В. Залуцкий

*Институт физиологии НАН Беларуси, Минск*

*Контактная информация: Рудниченко Юлия Анатольевна, link060619@list.ru*

На модели возрастного гипогонадизма было показано снижение в сыворотке крови экспериментальных животных уровня тестостерона и его некоторых предшественников в стероидогенезе (прогестерон и 17-ОН прогестерон). На этом фоне увеличивалось содержание эстрадиола, следствием чего явилось достоверное понижение тестостерон/эстрадиолового индекса в группе двухлетних крыс-самцов на протяжении всего эксперимента.

Системное введение *per os* рекомбинантного лактоферрина человека экспериментальным животным оказывало значительное стимулирующее действие на биосинтез тестостерона у двухлетних особей, восстанавливая его уровень до физиологических значений молодых крыс. При этом происходило достоверное понижение сывороточного содержания лютеинизирующего (но не фолликулостимулирующего) гормона на 26,4% по сравнению с контрольной группой двухлетних животных.

**Ключевые слова:** возрастной гипогонадизм, рекомбинантный человеческий лактоферрин, тестостерон, стероидогенез, липидный и белковый обмен.

### Введение

Тестостерон является основным андрогеном, циркулирующим в крови у мужчин. Он отвечает за развитие первичных и вторичных половых признаков, а также за формирование мужского фенотипа и сохранение репродуктивной функции. В то же время андрогены участвуют в подавлении процессов апоптоза, воспаления и отложения  $\beta$ -амилоида, стимулируют нейрональный рост, секрецию нейротрансмиттеров, улучшают церебральный кровоток и метаболизм,

оказывают антиоксидантное и нейропротективное действие [2]. Показана связь между повышенной активностью гормональной оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники/половые железы и клиническими симптомами рассеянного склероза, а в 2013 г. американскими учеными установлено, что падение уровня тестостерона приводит к появлению симптомов, характерных для болезни Паркинсона [14] и увеличению риска развития болезни Альцгеймера в пожилом возрасте [9]. В 2016 г. на 65-й научной сессии

Американского колледжа кардиологии были представлены результаты, которые свидетельствуют о том, что системное (в течение трех лет) потребление тестостерона предотвращает развитие сердечно-сосудистых заболеваний (инфарктов и инсультов) у пациентов в возрасте 58-80 лет [15].

В ряде исследований было показано постепенное прогрессирующее уменьшение концентрации тестостерона в сыворотке крови мужчин с 30-ти лет. Так, после 40 лет синтез данного андрогена снижается на 1-2% в год. Это явление было названо возрастным гипогонадизмом. Из-за отсутствия идентифицируемой переломной точки, от которой уровень тестостерона начинал резко падать, многие исследователи ставят под сомнение обоснованность использования термина «андропауза», которая ошибочно предполагает резкое прекращение производства андрогенов у мужчин [21].

Развитию возрастного андрогенного дефицита могут сопутствовать др. заболевания и состояния (сахарный диабет, цирроз печени, сердечно-сосудистая патология, гипертония, гиперлипидемия, депрессия, нарушение питания и ожирение) [7].

Мужской гипогонадизм может быть вызван тестикулярной (первичный) или гипоталамо-гипофизарной (вторичный) дисфункцией. Первичный гипогонадизм характеризуется низким уровнем тестостерона, повышенным содержанием гонадотропных гормонов, ростом концентрации связывающего половые гормоны глобулина и сопровождается подавлением сперматогенеза. При вторичном гипогонадизме происходит падение уровня тесто-

стерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и нарушение сперматогенеза [7]. Возрастной гипогонадизм, как правило, имеет смешанную этиологию, т.е. характеризуется тестикулярной и гипоталамо-гипофизарной дисфункцией [7, 20]. С возрастом происходит уменьшение количества клеток Лейди-га в семенниках, снижается их реакция на ЛГ и хорионический гонадотропин по сравнению с клетками у молодых людей. Следует отметить, что наряду с угнетением биосинтеза тестостерона у пожилых мужчин, происходит падение амплитуды его пика утром, что является важным критерием в диагностике возрастного гипогонадизма [20].

Кроме этого, различные симптомы и признаки могут указывать на андрогенную недостаточность: потеря костной и мышечной массы, увеличение жировой ткани, снижение физических, сексуальных и когнитивных функций [13]. Основным методом лечения такой патологии остается заместительная андрогенная терапия. В настоящее время применяются общедоступные лекарственные формы тестостерона, включающие внутримышечные и пероральные препараты кратковременного и пролонгированного действия. Хотя применение данных препаратов способствует коррекции гипогонадизма [18], главным недостатком таких средств является угнетение собственного синтеза эндогенного тестостерона или полное его прекращение в организме после отмены заместительной андрогенной терапии. В свою очередь, длительное их применение приводит к стимуляции периферической конверсии тестостерона в эстрадиол и повышению содержа-

ния последнего. В итоге переизбыток циркулирующего эстрадиола может приводить к развитию гинекомастии у мужчин [10].

В рамках выполнения программы Союзного государства «БелРосТрансген-2» из молока трансгенных коз получен рекомбинантный лактоферрин человека (рчЛФ) – один из основных белковых компонентов молока, негемовый железосвязывающий гликопротеин, относимый к семейству трансферринов [4, 11]. Он обладает антиоксидантной активностью, противоопухолевыми и противовоспалительными свойствами, участвует в регуляции роста и дифференцировки клеток и др. [12]. Заслуживает также внимания его роль в гормональном статусе организма, а точнее – показанная способность увеличивать уровень тестостерона в сыворотке крови [4]. В литературе отсутствуют сведения о механизме воздействия рчЛФ на метаболизм стероидных гормонов, в т.ч. и при возрастных изменениях. Перспективными являются исследования, направленные на изучение возможности коррекции эндогенного уровня тестостерона в рамках профилактических мероприятий или при комплексной терапии гипогонадизма различной этиологии.

Учитывая вышесказанное, **целью** наших исследований стало изучение влияния рчЛФ на биосинтез тестостерона и его предшественников в стероидогенезе, основные показатели белкового и липидного обмена в сыворотке крови для раскрытия механизмов активации биосинтеза тестостерона в экспериментальной модели возрастного гипогонадизма крыс-самцов.

## Материалы и методы

Исследования были проведены на нелинейных белых крысах-самцах (n=61) разных возрастных групп, содержащихся в стандартных условиях вивария Института физиологии НАН Беларуси.

Животные получали стандартный рацион, при свободном доступе к воде и пище, в соответствии с нормами содержания [1]. Все эксперименты выполнены с учетом рекомендаций Европейской конвенции о гуманном обращении с лабораторными животными (European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimentation and other scientific purposes (ETS № 123, Strasbourg, 1986)).

В качестве экспериментальной модели возрастного гипогонадизма были использованы особи в возрасте двух лет массой  $480 \pm 30$  г, что примерно соответствует 60-летнему возрасту человека [5].

Согласно условиям эксперимента, было сформировано пять групп (n=10-14):

1-я группа – половозрелые крысы-самцы (2 мес.) массой  $250 \pm 30$  г, которые содержались на стандартном рационе и получали ежедневно *per os* изотонический р-р NaCl в объеме 0,1 мл;

2-я и 4-я группа – контроль, особи в возрасте двух лет, которые находились на опыте в течение одного и 2,5 мес. и получали ежедневно *per os* изотонический р-р NaCl в объеме 0,1 мл (возрастной гипогонадизм);

3-я и 5-я группа – крысы-самцы в возрасте двух лет, которые помимо стандартного рациона питания ежедневно получали *per os* рчЛФ в дозе

100 мг/кг в объеме 0,1 мл на протяжении одного и 2,5 мес.

Животных, лишенных утреннего кормления, выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом, осуществляли забор крови, образцов гипоталамуса (n=9-12) и семенников (n=9-11). После получения сыворотки определяли уровни стероидных гормонов и некоторые показатели белкового и липидного обмена.

Ткань гипоталамуса помещали в среду, состоящую из 0,25 М сахарозы, 0,5 мМ ЭДТА, 10 мМ Трис (рН 8,0) в соотношении 1:10 (вес/объем), которую затем гомогенизировали и центрифугировали при 12000 g в течение 10 мин. Семенники помещали в 0,01 М К<sub>2</sub>Na-фосфатный буфер (рН 7,4) с 1,15% KCl в соотношении 1:10 (вес/объем), затем гомогенизировали и центрифугировали при 12000 g в течение 20 мин.

Содержание общего и свободного тестостерона, эстрадиола, прогестерона и 17-ОН прогестерона, ЛГ и ФСГ определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов фирмы «Хема» (Россия), в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП и ХС ЛПНП), общего белка и альбумина изучали с помощью соответствующих наборов НТПК «Анализ Х» (Беларусь), ЧПУП «Диасенс» (Беларусь), RANDOX (Великобритания). Отношение тестостерон/эстрадиол в сыворотке крови устанавливали расчетным путем.

Экспериментальные данные обработаны с помощью программ Microsoft

Excel, Origin 6.1 и представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля – 25%; 75%). Нормальность распределения показателей проверяли при помощи теста Шапиро-Уилка. Для сравнения групп по одному признаку применяли U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок с использованием пакета программ Statistica 6.0. Достоверным считали уровень значимости  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Анализ результатов проведенных исследований показал, что уровень общего тестостерона в сыворотке контрольной группы двухлетних крыс был достоверно ниже через 1 и 2,5 мес. на 88% и 70,9% соответственно по отношению к двухмесячным особям (рис. 1А).

Содержание общего тестостерона в сыворотке крови двухлетних крыс спустя 1 и 2,5 мес. получения рЧЛФ достоверно возрастало в 3,4 и 5,1 раза по сравнению с контрольными «возрастными» особями. Аналогичные изменения происходили и с уровнем свободного тестостерона в сыворотке. Концентрация анализируемого показателя статистически значимо увеличивалась во всех опытных группах на 61,2% и 119,1% (3-я и 5-я группа соответственно) по отношению к контрольной группе двухлетних животных, что указывает на возрастающую долю именно биологически активного андрогена (рис. 1Б). Курсовое кормление рЧЛФ на протяжении 2,5 мес. стимулировало значительный рост концентрации свободного тестостерона (на 171,3%) в сыворотке крови по отношению к молодым особям.

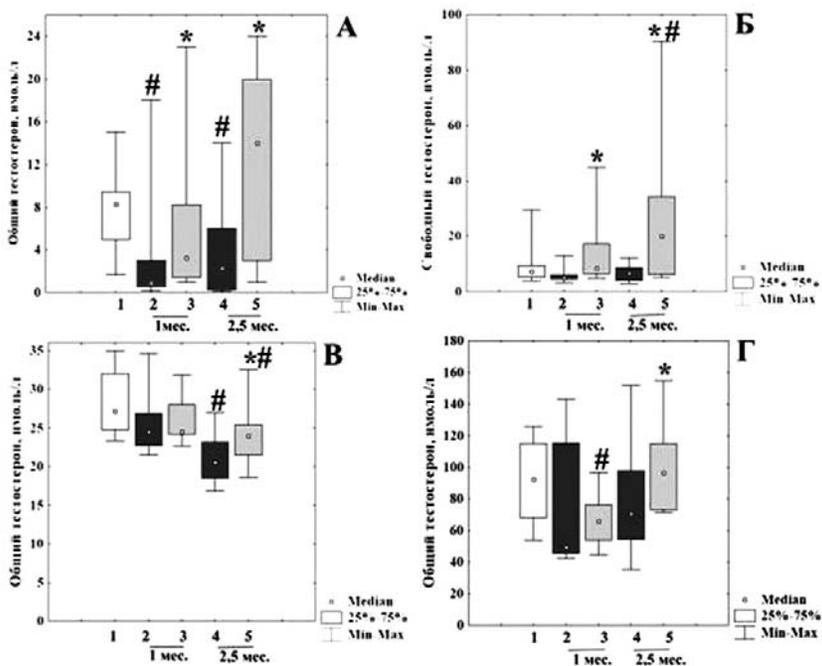


Рис. 1. Уровень общего (А) и свободного тестостерона (Б) в сыворотке, гомогенате тканей гипоталамуса (В) и семенников (Г) крыс после перорального введения рекомбинантного лактоферрина человека в течение 1 и 2,5 мес.

*Примечание:* 1 – контрольная группа (двухмесячные крысы); 2 и 4 – контрольная группа (двухлетние крысы); 3 и 5 – опытная группа (двухлетние крысы), получающая рчЛФ *per os* в концентрации 100 мг/кг на протяжении 1 и 2,5 мес. соответственно.

# – достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) от контрольной группы двухмесячных крыс;

\* – достоверные отличия от контрольной группы двухлетних крыс (Me, 25%; 75%).

Содержание общего тестостерона в гипоталамусе статистически значимо уменьшалось в 4-й группе на 24,4% по сравнению с контрольными двухмесячными крысами (рис. 1В). Также наблюдалась тенденция к снижению данного показателя в семенниках на 46,8% и 23,8% (2-я и 4-я группа соответственно) по отношению к молодым особям (рис. 1Г). Эти результаты являются свидетельством развития возрастной андрогенной недостаточности в группе двухлетних крыс, за счет ослабления синтезирующей и/или секреторирующей способности эндокриноцитов семенников.

Напротив, количество общего тестостерона в гипоталамусе и семенниках двухлетних крыс, получавших рчЛФ на протяжении 2,5 мес., статистически значимо увеличивалось на 17,1% и 37,2% соответственно по сравнению с контрольными «возрастными» особями (рис. 1Г). Рост уровня изучаемого андрогена в семенниках может свидетельствовать об активации биосинтеза тестостерона в клетках Лейдига. Отмеченное повышение уровня общего тестостерона в гипоталамусе связано, возможно, с активацией механизмов регуляции синтеза тестостерона по типу обратной связи на гипоталамическом уровне.

Содержание прогестерона и 17-ОН прогестерона в сыворотке крови двухлетних крыс (4-я группа) значительно снижалось на 60,7% и 21,8% соответственно по отношению к контрольной группе двухмесячных крыс (рис. 2А, Б), что может происходить из-за уменьшения активности или синтеза соответствующих ферментов метаболического пути образования тестостерона (3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы и 17 $\alpha$ -гидроксилазы соответственно) в клетках Лейдига с возрастом [7].

После курсового приема рчЛФ двухлетними особями не было обнаружено существенных изменений содержания прогестерона и 17-ОН прогестерона в сыворотке крови.

Концентрация эстрадиола значительно возрастала во всех контрольных группах на 24,7% и 36% (2-я и 4-я группа соответственно) по сравнению с молодыми особями (рис. 2В). Указанные изменения, возможно, связаны с возрастным увеличением активности или синтеза ароматазы, которая конвертирует тестостерон в эстрадиол.

При анализе уровня эстрадиола в сыворотке экспериментальных животных после одного и 2,5 мес. перорального введения рчЛФ было выявлено, что данный показатель имел тенденцию к снижению на 9,1% и 14,6% соответственно по сравнению с контрольными «возрастными» крысами.

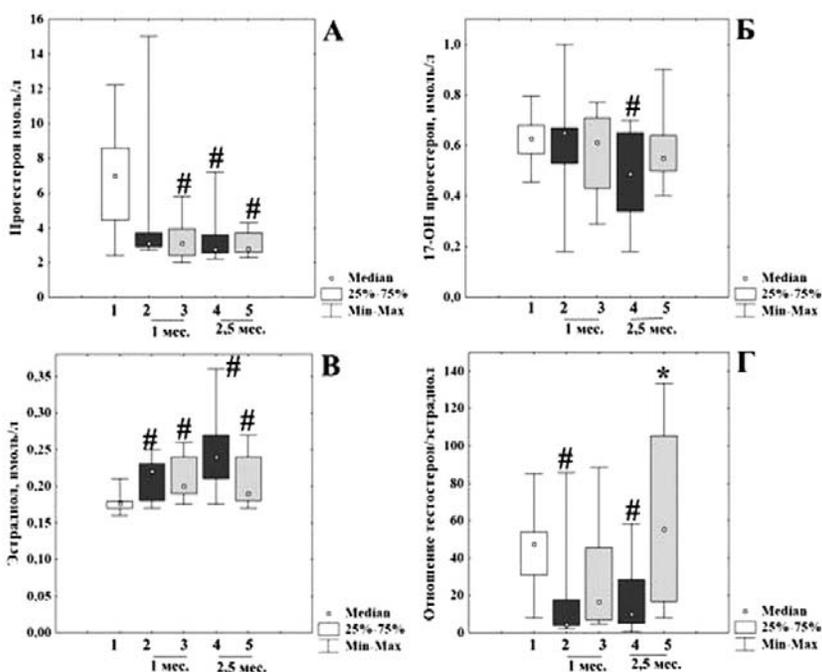


Рис. 2. Содержание прогестерона (А), 17-ОН прогестерона (Б), эстрадиола (В) и отношение тестостерон/эстрадиола (Г) в сыворотке крови крыс после перорального введения рекомбинантного лактоферрина человека в течение 1 и 2,5 мес.

Примечания – как на рис. 1.

Тестостерон/эстрадиоловый индекс двухлетних животных достоверно уменьшался через 1 и 2,5 мес. (в 11,4 и 4,7 раза соответственно) по отношению к молодым особям (рис. 2Г). Напротив, данный показатель возрастал ( $p < 0,05$ ) в группе, получавшей анализируемый белок на протяжении 2,5 мес., в 5,5 раза по сравнению с контрольной группой двухлетних крыс, восстанавливаясь до значений молодых особей.

Изучение содержания гонадотропных гормонов в сыворотке крови показало, что уровни ФСГ и ЛГ значительно не изменялись во всех контрольных «возрастных» группах по отношению к двухмесячным животным (табл. 1). Полученные результаты согласуются с литературными данными, в которых указывается, что при возрастном гипогонадизме концентрация сывороточного ЛГ растет незначительно или не меняется вовсе, что связано со снижением чувствительности клеток

Лейдига к данному гонадотропину [18].

Исследование уровня ФСГ в сыворотке животных 5-й группы показало тенденцию к уменьшению изучаемого показателя на 42,3%, а содержание ЛГ достоверно падало на 26,4% по сравнению с контрольной группой двухлетних крыс.

Наши результаты свидетельствуют о том, что рчЛФ оказывает влияние на центральные механизмы регуляции уровня циркулирующего тестостерона. Существует вероятность того, что рассматриваемый белок может участвовать в восстановлении чувствительности эндокриноцитов двухлетних крыс к ЛГ.

Показано, что уровень общего холестерина в сыворотке крови достоверно увеличивался во 2-й группе на 12,2% по сравнению с молодыми особями (табл. 2), что является характерным для стареющего организма [17].

Таблица 1

Уровень ФСГ и ЛГ в сыворотке крови крыс после перорального введения рекомбинантного лактоферрина человека в течение 1 и 2,5 мес.

Гормон	Контроль, двухмесячные крысы (1-я группа)	Экспериментальная модель возрастного гипогонадизма (двухлетние крысы)			
		через 1 мес.		через 2,5 мес.	
		Контроль (2-я группа)	рчЛФ, 100 мг/кг (3-я группа)	Контроль (4-я группа)	рчЛФ, 100 мг/кг (5-я группа)
ФСГ, МЕ/мл	0,37 (0,28;0,90)	0,50 (0,19;0,89)	0,45 (0,16;0,58)	0,52 (0,17;0,66)	0,30 (0,13;0,57)
ЛГ, МЕ/мл	0,50 (0,28;0,63)	0,36 (0,30;0,61)	0,40 (0,25;0,57)	0,53 (0,35;1,00)	0,39* (0,15;0,49)

Примечание: \* – достоверные отличия от контрольной группы двухлетних крыс,  $p < 0,05$  (Me, 25%;75%).

Таблица 2

Уровень некоторых показателей липидного и белкового обмена в сыворотке крови крыс после перорального введения рекомбинантного лактоферрина человека в течение 1 и 2,5 мес.

Гормон	Контроль, двухмесячные крысы (1-я группа)	Экспериментальная модель возрастного гипогонадизма (двухлетние крысы)			
		через 1 мес.		через 2,5 мес.	
		Контроль (2-я группа)	рЧЛФ, 100 мг/кг (3-я группа)	Контроль (4-я группа)	рЧЛФ, 100 мг/кг (5-я группа)
Общий холестерин, ммоль/л	1,34 (1,20;1,45)	1,50 (1,38;1,58)#	1,47 (1,34;1,67)#	1,40 (1,24;1,46)	1,52 (1,39;1,70)*#
Триглицериды, ммоль/л	1,21 (1,13;1,46)	1,13 (0,89;1,42)	1,09 (0,99;1,11)#	1,30 (1,06;1,63)	1,20 (0,92;1,41)
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,69 (0,40;0,78)	0,90 (0,69;1,08)	0,91 (0,69;0,96)#	0,63 (0,53;0,77)	0,91 (0,71;1,11)*#
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,18 (0,17;0,21)	0,12 (0,11;0,17)#	0,13 (0,12;0,14)#	0,10 (0,09;0,12)#	0,10 (0,09;0,12)#
Альбумин, г/л	37,43 (35,71;39,60)	37,32 (29,76;40,41)	36,74 (32,39;39,83)	32,22 (29,65;4,68)#	35,14 (29,42;38,80)
Общий белок, г/л	73,02 (70,00;75,62)	75,87 (73,91;77,39)	76,30 (72,61;77,83)	71,30 (70,22;73,48)	73,04 (70,87;73,91)

Примечание: # – достоверные отличия от контрольной группы двухмесячных крыс;

\* – достоверные отличия от контрольной группы двухлетних крыс,  $p < 0,05$  (Ме, 25%; 75%).

Существуют убедительные доказательства того, что снижение уровня тестостерона с возрастом связано с угнетением транспорта холестерина в митохондрии, где и происходит основной биосинтез стероидных гормонов. Подавление транспорта в клетках Лейдига происходит за счет уменьшения экспрессии двух белков-переносчиков (стероидогенного острого регуляторного белка (STAR) и белка-транслокатора (TSPO)), играющих важную роль в перемещении холестерина к внутренней мембране митохондрий [8].

Количество общего холестерина достоверно повышалось на 8,7% в группе

двухлетних крыс, получавших рЧЛФ на протяжении 2,5 мес. Напротив, содержание триглицеридов уменьшалось ( $p < 0,05$ ) в 3-й группе на 9,6% по отношению к молодым особям, свидетельствуя о проявлении тестостероном анаболических свойств, посредством усиления гидролиза триглицеридов, за счет изменения активности гормон-чувствительной липазы [16].

Известно, что липопротеины плазмы являются одним из главных источников холестерина, задействованного в биосинтезе стероидных гормонов [6]. При изучении влияния рЧЛФ на уровень ХС ЛПНП было показано, что кон-

центрация данного показателя достоверно увеличивалась (на 43%) в группе крыс, получавших изучаемый белок в течение 2,5 мес., по отношению к двухлетним животным. Вместе с тем содержание ХС ЛПНП возрастало ( $p < 0,05$ ) во всех экспериментальных группах, получавших рчЛФ, по сравнению с молодыми крысами.

Также было выявлено статистически значимое снижение уровня ХС ЛПВП во 2-й и 4-й группах (на 37,9% и 48,1% соответственно) по отношению к двухмесячным крысам, что может быть следствием возрастных нарушений липидного обмена.

Определение содержания основных показателей белкового обмена показало, что количество альбумина в 4-й группе уменьшалось на 13,9% ( $p < 0,05$ ). Возможно, указанные альтерации связаны с возрастными изменениями белоксинтезирующей функции печени, и, хотя уровень общего белка, по нашим результатам, существенно не изменился по отношению к молодым особям, данный факт можно объяснить возрастным увеличением глобулинов и белков острой фазы, которые нивелируют уменьшение уровня альбумина [3].

Уровень общего белка и альбумина в группах, получавших рчЛФ, существенно не изменялся, хотя и имел тенденцию к повышению по сравнению с контрольной группой двухлетних крыс.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что с возрастом наблюдается снижение ( $p < 0,05$ ) уровня тестостерона и некоторых его предшественников (прогестерон и 17-ОН прогестерон). На фоне описанных процессов происходил рост ( $p < 0,05$ ) содержания эстрадиола в сыворотке

крови, следствием чего являлось достоверное понижение тестостерон/эстрадиолового индекса в группе двухлетних крыс на протяжении всего эксперимента. В свою очередь, в указанной экспериментальной модели андрогенного дефицита наблюдались сопутствующие метаболические сдвиги в белковом и липидном обмене.

Содержание гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) в сыворотке двухлетних крыс не изменялось по отношению к молодым животным. Полученные результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями, в которых указывается, что при возрастном гипогонадизме концентрация сывороточного ЛГ практически не изменяется [19]. Известно, что количество сайтов связывания данного гормона значительно уменьшается с возрастом. Такое изменение может способствовать угнетению гормонального индуцированного синтеза цАМФ. В результате происходит подавление процесса стероидогенеза уже на первом его этапе (отщепление боковой цепи холестерина). Показано, что сокращение продукции цАМФ является результатом дефекта связи рецептора ЛГ с аденилатциклазой через G-белок [8].

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что возрастные изменения продукции тестостерона, возможно, связаны, во-первых, с нарушением транспорта холестерина к митохондриям, из-за уменьшения экспрессии специфических белков-переносчиков (STAR и TSPO), во-вторых, происходит снижение активности или синтеза ферментов стероидогенеза, или, в-третьих, наблюдается дефицит ЛГ рецепторов на эндокриноцитах. Любой из этих дефектов объясняет снижение способности

клеток Лейдига синтезировать тестостерон в ответ на ЛГ.

В свою очередь, при длительном пероральном введении рчЛФ происходила активация биосинтеза тестостерона у двухлетних особей, с восстановлением его уровня до физиологических показателей двухмесячных животных. При этом наблюдалось достоверное снижение содержания ЛГ, что указывает на непосредственное и/или опосредованное влияние изучаемого белка на центральные механизмы регуляции циркулирующего андрогена по принципу обратной связи. Возможно, рчЛФ участвует в восстановлении чувствительности эндокриноцитов двухлетних крыс к ЛГ.

### Заключение

Системное введение *per os* рекомбинантного лактоферрина человека экспериментальным животным оказывало значительное стимулирующее действие на биосинтез тестостерона у двухлетних особей, нормализуя его уровень до физиологических значений молодых крыс. При этом происходило достоверное понижение сывороточного содержания лютеинизирующего (но не фолликулостимулирующего) гормона на 26,4% по сравнению с контрольной группой двухлетних животных.

Таким образом, впервые показана возможность нормализации рекомбинантным лактоферрином человека гормональных изменений, связанных с возрастным андрогенным дефицитом. По предварительным данным авторов, принципиальным отличием от существующих препаратов на основе андрогенов (как натуральных, так и синтетических) для коррекции данной патологии является то, что после прекращения по-

требления лактоферрина не происходит подавления синтеза эндогенного тестостерона.

Наблюдаемые эффекты изучаемого трансферрина являются основанием для проведения дальнейших экспериментальных исследований с целью выяснения механизмов действия лактоферрина, его возможного использования не только для коррекции андрогенного дефицита при возрастном гипогонадизме, но и при патологиях ЦНС, связанных с нарушением стероидогенеза (болезнь Альцгеймера, Паркинсона и рассеянный склероз).

**Работа выполнена при поддержке Белорусского Фонда фундаментальных исследований (договор № М15-105 от 4 мая 2015 г).**

### Список литературы

1. *Западнюк А.П. и др.* Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте. - Киев: Вища школа. - 1983. - 383 с.
2. *Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А.* Практическая андрология. - М.: Практическая медицина. - 2009. - 399 с.
3. *Кишкун А.А.* Руководство по лабораторным методам диагностики. - М.: Издат. группа ГЭОТАР-Медиа. - 2007. - 822 с.
4. *Лукашевич В.С., Будевич А.И., Семак И.В. и др.* Получение рекомбинантного лактоферрина человека из молока коз-производителей и его физиологические эффекты // Доклады НАН Беларуси. - 2016. - Т. 60. - № 1. - С. 72-81.
5. *Andreollo N.A., Santos E.F., Araújo M.R., Lopes L.R.* Rat's age versus human's age: what is the relationship? // Arq. Bras. Cir. Dig. - 2012. - Vol. 25. - P. 49-51.
6. *Azhar S., Reaven E.* Scavenger receptor class BI and selective cholesteryl ester uptake: partners in the regulation of steroidogenesis // Mol. cell endocrinol. - 2002. - Vol. 195. - P. 1-26.
7. *Basaria S.* Male hypogonadism // Lancet. - 2014. - Vol. 383. - P. 1250-63.

8. *Chen H., Ge R.S., Zirkin B.R.* Leydig cells: From stem cells to aging // *Mol. cell endocrinol.* - 2009. - Vol. 306. - P. 9-16.
9. *Chu L.W., Tam S., Wong R.L., et al.* Bioavailable testosterone predicts a lower risk of Alzheimer's disease in older men // *J. Alzheimers Dis.* - 2010. - Vol. 21. - P. 1335-45.
10. *Coss C.C., Jones A., Hancock M.L., et al.* Selective androgen receptor modulators for the treatment of late onset male hypogonadism // *Asian J. Androl.* - 2014. - Vol. 16. - P. 256-261.
11. *Goldman I.L., Georgieva S.G., Gurskiy Y.G., et al.* Production of human lactoferrin in animal milk // *Biochem. cell biol.* - 2012. - Vol. 90. - P. 513-519.
12. *Inamori M., Togawa J., Matsumoto S., et al.* Protective effect of lactoferrin on acute acid reflux-induced esophageal mucosal damage // *Hepatogastroenterology.* - 2014. - Vol. 61. - P. 1595-1600.
13. *Jia H., Sullivan C.T., McCoy S.C., et al.* Review of health risks of low testosterone and testosterone administration // *World J. Clin. cases.* - 2015. - Vol. 3. - P. 338-344.
14. *Khasnavis S., Ghosh A., Roy A., Pahan K.* Castration induces Parkinson disease pathologies in young male mice via inducible nitric-oxide synthase // *J. Biol. chem.* - 2013. - Vol. 288. - P. 20843-55.
15. *Kloner R.A., Carson C. 3rd, Dobs A., et al.* Testosterone and cardiovascular disease // *J. Am. coll. cardiol.* - 2016. - Vol. 67. - P. 545-557.
16. *Langfort J., Jagsz S., Dobrzyn P., et al.* Testosterone affects hormone-sensitive lipase (HSL) activity and lipid metabolism in the left ventricle // *Biochem. biophys. res. commun.* - 2010. - Vol. 399. - P. 670-676.
17. *Parini P., Angelin B., Rudling M.* Cholesterol and lipoprotein metabolism in aging: reversal of hypercholesterolemia by growth hormone treatment in old rats // *Arterioscler. thromb. vasc. biol.* - 1999. - Vol. 19. - P. 832-839.
18. *Saad F., Yassin A., Haider A., et al.* Elderly men over 65 years of age with late-onset hypogonadism benefit as much from testosterone treatment as do younger men // *Korean J. Urol.* - 2015. - Vol. 56. - P. 310-317.
19. *Surampudi P.N., Wang C., Swerdloff R.* Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy // *Int J Endocrinol.* - 2012. - Vol. 2012. - P. 1-20.
20. *Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R., et al.* Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations // *Eur. J. Endocrinol.* - 2008. - Vol. 159. - P. 507-514.
21. *Wu F.C., Tajar A., Pye S.R., et al.* Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European male aging study // *J. Clin. endocrinol. metab.* - 2008. - Vol. 93. - P. 2737-45.

## Correction of hormonal and metabolic changes of age-specific hypogonadism in male rats with recombinant human lactoferrin

Yu.A. Rudnichenko, V.S. Lukashevich, I.V. Zalutskiy

Our study of the rat model of age-related hypogonadism revealed reduced serum levels of testosterone and some its predecessors in steroidogenesis (progesterone and 17-OH progesterone). Against this background, there was an increase of estradiol, resulting in a significant decrease of testosterone/estradiol index in 2-year rats during the experiment.

Systemic administration *per os* of recombinant human lactoferrin to experimental animals had a significant stimulatory effect on testosterone biosynthesis in 2-year-olds, restoring it to the level of physiological values in young rats. Alongside with this, there also occurred a significant decrease in serum levels of luteinizing (not follicle stimulating) hormone – by 26,4% as compared with the control group of 2 year old animals.

**Key words:** age-related hypogonadism, recombinant human lactoferrin, testosterone, steroidogenesis, lipid and protein metabolism.