

УДК 612.766.1+ 615.31

Г. С. Беляева, О. К. Давыдова, А. И. Ерофеев, В. А. Майдан, Г. А. Рыжак, Т. В. Сирецкая, В. Х. Хавинсон

## Исследование актопротекторных свойств трипептида пинеалона

**Ключевые слова:** физическая работоспособность, трипептид пинеалон, актопротектор, метапрот.

**Key words:** physical capability, Pinealon, actoprotector, Metaprot.

*Проведена сравнительная оценка физической работоспособности по методике «бега на treadmиле до отказа» крыс, в течение 2 недель получавших трипептид пинеалон, и крыс, получавших медицинский препарат метапрот с известными актопротекторными свойствами, а также изменения в этих группах состава форменных элементов и биохимических показателей крови после физической нагрузки. Было отмечено более стойкое повышение физической работоспособности в группе животных, получавших пинеалон, которое не прекращалось и после окончания приема препарата.*

Развитие современного общества характеризуется распространенными явлениями гипокинезии, избыточного питания и ожирения, неадекватными нервно-эмоциональными нагрузками, что отражается на индивидуальном и популяционном здоровье и, прежде всего, на его интегральном показателе — физической работоспособности (ФР). Между тем, повышение ее важнейшей составляющей — общей физической выносливости (ОФВ) — составляет предмет физиологии труда различных профессиональных групп, в том числе при экстремальных видах деятельности. Среди способов повышения ФР ведущими представляются научная организация тренировочного процесса и использование разрешенных фармакологических средств (ФС) и физиологически активных веществ (ФАВ). В этом смысле научный поиск, оценка и апробация отдельных веществ и композиций, эффективных в отношении работоспособности, представляют самостоятельное направление исследований в данной проблематике.

Формирование оптимально высокого базового уровня ФР лиц, профессиональная деятельность которых связана с экстремальными видами деятельности, предполагает плановую фармакологическую коррекцию обмена веществ и энергии на этапе подготовки к чрезмерным физическим нагрузкам (ФН), прежде всего за счет ФАВ и ФС «мягкого» спектра действия, которые обладают протекторным, адаптогенным, регуляторным действиями, не-

редко кумулятивным эффектом, способствующим быстрому формированию долгосрочной адаптации к чрезмерным ФН.

Современные исследования показали, что перечисленными свойствами обладают природные биорегуляторы, структурно представляющие короткоцепочечные пептиды. Их эффект основан на способности проникать в клетки и взаимодействовать с клеточными рецепторами и генами ДНК. При этом актуальная ранее проблема преодоления биорегуляторами гематоэнцефалического барьера была успешно преодолена благодаря синтезу короткоцепочечных аналогов нейропептидов, сохраняющих их тканевую специфическую активность. Так, на основе анализа аминокислотного состава эпителиальной, выделенной из экстракта эпифиза крупного рогатого скота, синтезированы трипептиды, в том числе пинеалон (Glu-Asp-Arg).

В работах, проведенных в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии, исследован терапевтический эффект тканеспецифичных биорегуляторных пептидов [1]. Так, в экспериментах *in vitro* эффекты пептидов изучены на изолированных гранулярных клетках мозжечка крыс, эритроцитах человека и крыс. Показана способность пинеалона контролировать накопление активных форм кислорода. Выдвинута гипотеза, что данный трипептид способен активировать пролиферативные процессы в культуре клеток, а также играть роль соединения, модулирующего жизненно важные процессы внутри клеток [1]. Установлен нейропротекторный эффект применения пинеалона в условиях хронической гипоксии, что соответствует литературным данным о значении тафцина и гликопролинов, которые обладают антиоксидантной активностью, повышают устойчивость мембран эритроцитов к осмотическому гидролизу и способствуют торможению процессов перекисного окисления липидов, вероятно, модифицируя структуру липопротеиновых комплексов [2].

В немногочисленных работах исследовано влияние пинеалона (10 мкг/кг) на поведенческие реакции крыс, в частности на пространственную ориентацию и способность к обучению в условиях перенесенного стресса [1].

Обращает внимание сходство биохимического эффекта пинеалона с действием актопротекторов, которые повышают ОФВ в чрезвычайных ситуациях (гипертермия, гипоксия, гиподинамия и др.), тормозят развитие утомления и ускоряют восстановление ФР после истощающих ФН. Перечисленные эффекты актопротекторов, как известно, обусловлены интенсификацией процессов глюконеогенеза, интенсивного обновления короткоживущих белков и синтеза соматического и висцерального протеина при повышенной функциональной активности тканей [3].

Вместе с тем оценка влияния пинеалона на прямые показатели ФР и ОФВ, в отличие от аналогичных исследований актопротекторов, не проводилась.

Анализ литературных источников предопределил цель настоящего исследования — оценка влияния пинеалона на ФР животных и сравнительный анализ его эффекта с действием известного актопротектора метапрота.

## Материалы и методы исследования

Работа выполнена на беспородных крысах (24 особи, самцы) массой 250–300 г в возрасте 5 месяцев. Животные содержались в клетках группами по 6 особей при свободном доступе к корму и воде. Эксперименты осуществляли с соблюдением принципов гуманности, изложенных в документах Европейского Сообщества (86/609/ЕС).

Сформированы четыре группы. Первая группа — виварный контроль — не участвовала в тренинге на тредбане. Остальные три группы животных подвергались тренировочному бегу в течение 13 суток, причем вторая группа являлась лабораторным контролем (ФС и ФАВ не применялись), а в третьей и четвертой группах — внутрибрюшинно использовались соответственно актопротектор метапрот и трипептид пинеалон (в течение 10 дней с 2-дневным перерывом после 5 суток). Дозировка препаратов: метапрот — 0,17 мл (этилтиобензимидазол гидробромид моногидрат 250 мг, дозировка 25 мг/кг), пинеалон Т-33 (серия 030413) — 0,22 мл/сут. (75 мкг/кг),

Гематологические и биохимические показатели исследовали до эксперимента (фон), на 5-е и 10-е сутки исследования.

ФР животных оценивали в условиях моделирования истощающих ФН по методике «бег на тредбане до отказа», позволяющей определить реальные резервные возможности организма [4].

Крыс тестировали ежедневно после введения препаратов. Тредбан был оборудован электропроводящей решеткой (ток 10 мА), расположенной с торца ленты. Скорость движения ленты — 35 м/мин. Критерием остановки эксперимента являлось трехкратное (в течение минуты) пассивное поведение

животного при контакте с электрической решеткой.

Данные тестирования на тредбане за 3 суток до введения веществ принимались за фоновые значения показателей. Относительное значение ФР, выраженное в процентах, рассчитывали как отношение продолжительности бега после введения препарата к продолжительности фонового выполнения теста [3].

Для проведения биохимических и гематологических исследований кровь брали из ретробульбарного венозного сплетения глаза. Гематологические исследования проводили на анализаторе SYSMEX КХ-21N. Оценивали основные количественные показатели крови, позволяющие судить о возможностях организма реализовать кислородный запас и неспецифическую защиту в условиях регулярных физических нагрузок — количество эритроцитов и лейкоцитов в 1 мм<sup>3</sup> (1 мл), а также содержание гемоглобина и тромбоцитов. Биохимические исследования осуществлялись на биохимическом анализаторе «Cobas Integra-400» в автоматическом режиме работы. Уровень лактата крови определяли с помощью портативного лактометра LactateScout фирмы Roche Diagnostics.

Предварительное тестирование показало отсутствие изменений показателей крови и работоспособности у крыс при внутрибрюшинном введении физиологического раствора, в связи с чем в работе все сравнения проводили с группой лабораторного контроля, подвергаемой бегу на тредбане без введения препаратов.

Достоверность полученных результатов физиологических и гематологических исследований оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента (t-тест), а биохимических — с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для связанных выборок.

## Результаты исследований

**Оценка физической работоспособности животных по методике «бег на тредбане до отказа».** Сравнительный анализ работоспособности крыс по показателю продолжительности бега на тредбане свидетельствует о положительной динамике времени выполнения теста в процессе 10-дневной тренировки во всех трех группах (две опытные и одна — лабораторного контроля). Из графиков, представленных на рис. 1, следует, что при введении метапрота достоверное отличие продолжительности бега по отношению к фоновым значениям отмечалось с 7-х суток эксперимента. При этом зафиксированная положительная динамика времени выполнения теста в течение 1-й недели исследований сопоставима с таковыми в группе контроля. Поэтому увеличение продолжительности бега к 5-м суткам на 8,4 мин (240 % по срав-

Время бега, мин

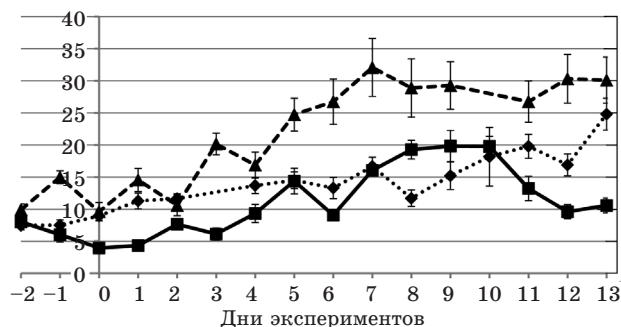


Рис. 1 Сравнительные характеристики длительности бега на тредбане крыс контрольной группы и животных с введением метапрота и пинеалона:

◆ — контроль; ■ — метапрот; ▲ — пинеалон

нению с фоном) можно трактовать как проявление эффекта тренированности. В то же время к 10-м суткам увеличение времени выполнения теста на 13,8 мин (330 % по сравнению с фоновыми значениями) позволяет интерпретировать результаты не только в связи тренировочным процессом, но и как фармакологический эффект метапрота. При том что среднее значение продолжительности бега до отказа составляло 20 мин, максимальное время выполнения теста в этой серии превысило 30 мин. После отмены метапрота (11-е сутки) выраженная отрицательная динамика продолжительности бега крыс (до 10 мин в среднем по группе) является аргументом в пользу положительного влияния метапрота на ФР и ОФВ, а также свидетельствует о выраженном эффекте отмены.

У крыс, получавших пинеалон, достоверные от фона различия в продолжительности работы на тредбане были отмечены уже на 3-и сутки введения вещества (увеличение на 8,7 мин, что составляет 175 % по сравнению с фоновыми показателями). К концу 1-й недели эксперимента (5-е сутки) длительность бега возросла на 13,2 мин (214 %), а к 10-м суткам увеличилась на 18 мин (254 % от фоновых значений). Достигнутый эффект сохранялся в течение 3 дней после отмены препарата.

Таким образом, в группе крыс, получавших пинеалон, среднее значение времени выполнения теста достигло 30 мин и затем незначительно колебалось в пределах этой значения. Максимальная зафиксированная продолжительность работы на тредбане в данной группе составила 65 мин.

В то же время в группе лабораторного контроля увеличение времени бега по сравнению с фоном составило 6 мин (168 %) и 10 мин (212 %) на 5-е и на 10-е сутки соответственно и объяснялось исключительно эффектом тренированности.

На рис. 2 показано изменение относительного процентного показателя — работоспособности животных на фоне хронического введения метапрота и пинеалона.

На 7–10-е сутки введения метапрота отмечен пик прироста работоспособности крыс, причем

Работоспособность, %

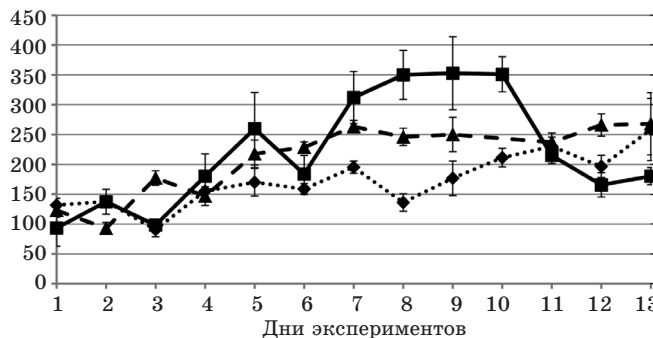


Рис. 2 Изменение работоспособности крыс (по результатам динамики продолжительности бега на тредбане):

◆ — контроль; ■ — метапрот; ▲ — пинеалон

динамика этого относительного показателя была больше, чем при введении пинеалона; при этом абсолютные временные показатели бега при введении пинеалона превышали таковые для метапрота. Однако при отмене препарата работоспособность животных снижалась. Этот эффект наблюдался дважды, так как в 1-й день второй серии метапрот животным введен после пробежки. В результате обнаруженная вначале положительная динамика работоспособности сменилась устойчивым снижением этого показателя на 75 % по сравнению с последними сутками введения вещества.

ФР животных контрольной группы постепенно росла по мере тренированности. Примерно так же изменялась и работоспособность животных, получавших пинеалон, но она росла быстрее, увеличиваясь в 2 раза уже к концу первой серии опытов. В отличие от метапрота при применении пинеалона не наблюдался синдром отмены препарата.

**Гематологические исследования.** Динамика показателей крови у животных, участвующих в эксперименте, показывает, что у крыс опытных групп при введении фармакологических веществ в отличие от контрольной группы наблюдалось уменьшение значений всех гематологических показателей. При введении пинеалона отмеченная динамика показателей крови была достоверной и максимальной на 10-е сутки (табл. 1).

Данные, представленные в табл. 2, демонстрируют уменьшение значений показателей крови у крыс двух опытных групп в относительных единицах.

В то же время у крыс из группы лабораторного контроля наблюдалось увеличение значений всех исследуемых гематологических показателей как в конце 1-й недели (на 5-е сутки), так и на 10-е сутки. Причем к концу 2-й недели данное увеличение достигло пиковых значений и достоверно отличалось от фоновых значений. Так, количество лейкоцитов к концу 2-й недели эксперимента увеличивалось на 64 %, содержание гемоглобина — на 15 %, а количество тромбоцитов — на 124 % (табл. 2).

Таблица 1 | Динамика показателей крови экспериментальных крыс,  $M \pm m$ 

Сутки эксперимента	Показатели			
	Лейкоциты, тыс./мкл	Эритроциты, млн./мкл	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, тыс./мкл
<i>Виварный контроль</i>				
Фон 1	14,7 ± 1,6	8,2 ± 0,8	151,0 ± 1,0	865,0 ± 147,0
Фон 2 (7-е сутки)	13,4 ± 1,2	7,6 ± 0,3	141,0 ± 4,0	1033,0 ± 64,0
<i>Контроль</i>				
Фон	12,1 ± 1,3	7,8 ± 0,4	137,0 ± 3,8	608,0 ± 63,0
5-е сутки	16,2 ± 1,4 *	8,2 ± 0,5	142,0 ± 8,5	1050,0 ± 123,0 **
10-е сутки	19,9 ± 2,6 **	8,9 ± 0,4	158,0 ± 8,2 **	1364,0 ± 96,0 ***
<i>Метапрот</i>				
Фон	19,4 ± 3,4	9,5 ± 0,7	166,8 ± 11,7	1001,0 ± 143,0
5-е сутки	12,4 ± 1,7	7,8 ± 0,7	139,2 ± 12,6	988,0 ± 210,0
10-е сутки	13,0 ± 2,0	8,4 ± 0,4	150,8 ± 8,4	1081,0 ± 223,0
<i>Пинеалон</i>				
Фон				
5-е сутки	14,6 ± 1,2	8,8 ± 0,6	158,2 ± 8,8	847,0 ± 103,0
10-е сутки	8,4 ± 1,2 **	8,4 ± 0,3	144,7 ± 7,0	789,0 ± 111,0
	10,2 ± 1,3 *	7,0 ± 0,5 *	128,6 ± 4,3 **	575,0 ± 120,0

\* Изменение достоверно относительно группового фона при  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ ;

Таблица 2 | Изменение гематологических показателей относительно фона у животных опытных групп через 5 и 10 суток введения фармакологических препаратов, %

Показатель	Через 5 суток		Через 10 суток	
	Группа 3	Группа 4	Группа 3	Группа 4
Количество лейкоцитов	-36	-42	-33	-30
Количество эритроцитов	-18	-	-12	-20
Содержание гемоглобина	-17	-8	-10	-19
Количество тромбоцитов	-1	-7	+8	-32

Таблица 3 | Биохимические показатели крови крыс ( $M \pm m$ )

Группа. Сутки эксперимента	АЛТ, U/L	АСТ, U/L	ЛДГ, U/L	КрК, U/L	Глюкоза, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Магний, ммоль/л
Доверительный интервал значений ( $n = 10$ )	83,5–94,1	106,9–148,6	239,8–308,1	237,7–439,9	7,96–8,92	1,13–1,27	50,0–53,6	0,74–0,83
Виварный контроль	88,8±2,7	127,8±12,5	274,0±19,4	338,8±65,5	8,44±0,25	1,20±0,03	51,2±0,97	0,79±0,02
Контроль, фон	68,2±3,3	92,7±6,0	265,5±13,0	296,3±48,3	18,85±1,66	1,24±0,09	50,9±2,07	0,79±0,06
5-е сутки	67,4±3,6	87,6±6,0	160,0±36,0	262,7±113,4	9,82±0,72	1,11±0,12	62,3±1,70	0,79±0,03
10-е сутки	72,4±1,7	84,3±4,7	197,0±22,5	473,8±222,9	10,00±0,34	1,25±0,11	58,4±1,28	0,74±0,01
Фон, 5-е сутки			-40,3% *	-11,4%	-48,0% *		+22,4%	
Фон, 10-е сутки			-25,8% *	+80,3%	-46,9% *		+14,7% *	
Метапрот, фон	84,9±4,9	123,3±22,3	476,7±156,6	308,0±63,0	7,93±0,91	1,23±0,16	53,6±0,57	0,792±0,09
5-е сутки	72,6±10,3	114,8±5,1	-	275,7±60,6	7,56±0,84	1,01±0,14	58,1±3,71	0,738±0,01
10-е сутки	72,1±3,9	94,8±6,5	-	180,7±15,0	9,47±0,44	1,00±0,09	51,2±0,80	0,695±0,01
Фон, 5-е сутки		-25,2%				-17,9% *		
Фон, 10-е сутки	-15,1%	-23,2%		- 41,4% *	+19,4% *	-18,7%		
Пинеалон, фон	85,8±6,47	108,0±10,76	-	361,0±95,4	8,14±0,58	1,14±0,12	50,8±2,5	0,77±0,04
5-е сутки	79,8±4,15	93,4±3,9	-	-	9,83±0,95	0,93±0,06	52,9±1,8	0,76±0,04
10-е сутки	77,5±2,95	91,9±5,34	187,2±29,4	103±13,7	7,82±0,27	0,96±0,06	59,7±5,3	0,65±0,04
Фон, 5-е сутки				+20,8% *	-18,5%			
Фон, 10-е сутки	-15,5%		-28,5% *	-4,0% *	-15,8% *		-15,6%	

\* — изменение достоверно относительно фонового значения при  $p \leq 0,05$ .

Примечание. Содержание лактатов: доверительный интервал ( $n = 16$ ) 1,78 – 2,11 ммоль/л;  $M \pm m$  2,45±0,17 ммоль/л; контрольная группа (10-е сутки) до нагрузки 1,58±0,22 ммоль/л; после нагрузки 7,10±0,98 ммоль/л; группа с введением пинеалона — до нагрузки 2,50±0,29 ммоль/л, после нагрузки 6,87±1,11 ммоль/л.



У крыс из группы виварного контроля изменения значений показателей крови были минимальными, не выходящими за границы нормативных значений для животных данного вида.

**Биохимические исследования.** Определены следующие биохимические (БХ) показатели: активность ферментов — аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы (КрК); содержание субстратов — креатинина, холестерина, глюкозы, лактатов, магния, кальция.

Полученные данные по четырем группам крыс, участвующих в экспериментах, приведены в табл. 3. Разделение на группы представлено выше. Кроме того, в табл. 3 для ряда показателей представлены их изменения относительно фоновых значений на 5-е и 10-е сутки эксперимента. Перед началом экспериментов были получены биохимические показатели крыс для расчета доверительного интервала БХ-показателей крови, отражающего влияние возраста животных и сезонные биоритмы (табл. 3).

Как следует из представленных в табл. 3 данных, при хроническом введении метапрота наблюдались следующие изменения значений БХ показателей. Установлено падение активности трансаминаз, снижение уровня холестерина на фоне положительной динамики глюкозы и выраженного роста (в 2–4 раза) молочной кислоты. Если содержание лактатов до нагрузки составило  $2,65 \pm 0,20$  ммоль/л, то после ее завершения —  $6,40 \pm 1,25$  ммоль/л (для сравнения в контрольной группе уровень солей молочной кислоты составлял до нагрузки  $1,58 \pm 0,22$ , после нагрузки  $7,10 \pm 0,98$  ммоль/л). В течение суток уровень лактатов восстанавливался.

Динамика БХ показателей в группе с введением пинеалона отличалась теми же тенденциями, однако падение активности КрК было более выраженным (на 28,5 %) и сопровождалось уменьшением концентрации ионов магния на 15,6 %. Снижение активности ЛДГ составило 21,7 % (относительно доверительного интервала). Изменение уровня лактатов составило: до нагрузки  $2,50 \pm 0,29$ , после нагрузки  $6,87 \pm 1,11$  ммоль/л (доверительный интервал 2,55–3,06; среднее  $2,81 \pm 0,12$  ммоль/л).

ФН на тредбане (группа контроля) вызвала снижение активности ЛДГ через 5 и 10 суток тренировки крыс соответственно на 40,3 и 25,8 %. При этом уровень глюкозы в крови также снизился, однако при изначально высоком ее уровне в данной группе ( $18,85 \pm 1,66$  ммоль/л) это привело к нормализации содержания глюкозы в крови (относительно доверительного интервала). Активность КрК на 10-е сутки эксперимента возросла на 80,3 % относительно фона для данной группы при параллельном возрастании уровня креатинина, и эти закономерности отличают контрольную группу от групп с введением метапрота и пинеалона.

## Обсуждение результатов

Анализ результатов «бега до отказа» позволил установить некоторые закономерности и сформулировать ряд предположений, требующих дальнейшего подтверждения.

Установлено достоверное увеличение продолжительности бега крыс на тредбане по сравнению с группой лабораторного контроля, начиная со 2-й недели введения метапрота и пинеалона. В обеих опытных группах наблюдалась устойчивая положительная динамика времени выполнения теста с выходом на плато (к максимальным значениям) на 7–10-е сутки введения обоих препаратов. При этом продолжительность бега у животных, получавших пинеалон, была достоверно выше, чем у крыс при введении метапрота. Вместе с тем относительный показатель прироста продолжительности бега был выше в группе животных, получавших метапрот.

Необходимо отметить, что фоновые значения длительности бега у животных двух опытных групп существенно различались и составляли 6,0 и 11,5 мин соответственно в группах с введением метапрота и пинеалона. Учитывая, что относительный показатель работоспособности рассчитывался как отношение значений, полученных в опыте, к фоновым значениям в каждой группе, эффект относительного увеличения продолжительности бега крыс при использовании метапрота был выше, чем у животных при введении пинеалона.

Таким образом, оценивая динамику прироста показателей ФР в двух опытных группах, можно наблюдать общую закономерность — плавное увеличение длительности бега с выходом на максимальные показатели к 7–10-м суткам.

Известно, что метапрот обладает выраженным актопротекторным свойством, позволяющим организму адаптироваться к стресс-факторам, связанным с физическими и нервно-эмоциональными нагрузками. При этом эффект метапрота связан с метаболическими процессами, стимулирует, с одной стороны, глюконеогенез, а с другой — синтез короткоживущих белков в интенсивно работающих тканях на фоне физической нагрузки. Учитывая сходный характер прироста ФР у животных в двух опытных группах, можно полагать, что пинеалон так же, как и метапрот, обладает актопротекторным действием. Данное предположение подтверждается результатами гематологических и биохимических исследований.

Отмеченные изменения гематологических показателей у крыс контрольной группы согласуются с литературными данными о влиянии регулярной ФН у спортсменов на гематологические показатели (эритро-, тромбо- и лейкоцитоз, увеличение содержания гемоглобина), выраженность изменений которых зависит от мощности и интенсивности нагрузки [5]. Считается, что сдвиги в количестве эритроцитов и гемоглобина при ФН не являются

следствием выхода форменных элементов из депо, а происходят в результате изменения соотношения между постоянным объемом циркулирующих эритроцитов (ОЦЭ) и уменьшающимся объемом циркулирующей плазмы (ОЦП). При этом механизм уменьшения ОЦП при физической нагрузке объясняется выходом плазмы во внесосудистое пространство, что, в свою очередь, может способствовать более полному обеспечению тканей организма кислородом. Существует представление, что плазме крови отводится важная роль в обеспечении организма кислородом, и поэтому переход плазмы во внесосудистое пространство во время физической работы является приспособительным механизмом, направленным на полное удовлетворение потребностей тканей в кислороде. Количество лейкоцитов при физической нагрузке также изменяется частично происходит в результате уменьшения ОЦП, однако считается, что главной причиной является повышение скорости кровотока, при которой происходит мобилизация центральных и пристеночных лейкоцитов.

Выявленную у животных опытных групп по сравнению с контрольной группой противоположную динамику — уменьшение значений исследуемых гематологических показателей — скорее всего нельзя расценивать как патологический признак опять же без учета соотношения ОЦП и ОЦЭ. Считается [5], что длительные физические нагрузки могут приводить к относительному уменьшению форменных элементов в единице объема крови за счет обратного компенсаторного увеличения ОЦП, направленного на предотвращение увеличения вязкости крови, наступающего при физической работе вследствие выхода части плазмы из кровеносного русла. Термин «спортивная анемия» связывают с чрезмерными физическими нагрузками. В этом случае объяснимо менее выраженное уменьшение значений показателей крови относительно фона у животных при введении метапрота, которые завершали тест в среднем в 1,5 раза раньше по сравнению с крысами, которым вводили пинеалон (20 и 30 мин соответственно).

Доказательством того, что на отрицательную динамику значений исследуемых гематологических показателей в опытных группах влияла, прежде всего, физическая нагрузка, может служить и стабильный уровень лейкоцитов (фон — 11,7 тыс./мкл, через 5 суток — 11,9 тыс./мкл) у крыс после 5-суточного введения пинеалона в большей дозировке (100 вместо 75 мкг/кг) в проведенном предварительном эксперименте без тренинга на тредбане.

Таким образом, в результате проведенных гематологических исследований можно предположить, что все изменения исследуемых показателей крови носили адаптивный характер и не имели патологической направленности.

В биохимических исследованиях установлено, что физическая нагрузка у животных группы ла-

бораторного контроля вызывала рост активности креатинкиназы и креатинина. При этом уровень последнего опосредованно отражает динамику креатина, образующегося в реакции синтеза АТФ из АДФ и креатинфосфата.

Выполнение физической нагрузки обеспечивалось энергией ферментативного синтеза АТФ в обратимой реакции, катализируемой КрК. Другим объяснением наблюдаемых тенденций может быть то, что после выполнения теста в результате изменения проницаемости мембран клеток либо их разрушения в крови могут появляться отдельные изоформы ферментов — креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, свойственные определенным тканям. Так, после длительных ФН в крови спортсменов появляется изоформа креатинфосфокиназы, характерная для скелетных мышц, при остром инфаркте миокарда — изоформа креатинкиназы, характерная для сердечной мышцы.

Падение активности трансаминаз (в группах с введением метапрота и пинеалона) может объясняться уменьшением проницаемости мембран клеток органов, депонирующих молекулы фермента, что соответствует литературным данным о влиянии стресс-факторов на проницаемость клеток [6]. Это подтверждается уменьшением содержания в крови холестерина, необходимого для сохранения фосфолипидной структуры клеток, как в первые 5 суток введения препаратов, так и в последующие 5 суток (например, при введении метапрота на 17,9 и 18,7 % соответственно). Известно, что систематические физические нагрузки могут привести к снижению холестерина в крови спортсменов, причем характер изменений уровня холестерина зависит от его исходного уровня [6]. Падение активности КрК (на 41,4 и 28,5% соответственно при введении метапрота и пинеалона) на фоне положительной динамики уровня глюкозы крови свидетельствует о переключении энергообеспечения на путь, связанный с утилизацией глюкозы. Выраженный (в 2–4 раза) рост уровня лактатов свидетельствует о субмаксимальном уровне и анаэробной составляющей ФН.

Утомление, вызванное физическими нагрузками субмаксимальной мощности, связано с истощением запасов энергетических субстратов (АТФ, КрФ, гликогена) в тканях, обеспечивающих этот вид работы, и накоплением продуктов их обмена в крови (молочной кислоты, креатина). Биохимические исследования показали, что субмаксимальная ФН крыс в тредбане (20 мин и выше при скорости 35 м/мин) при введении препаратов существенно не истощает запасы креатинина в крови, так как энергия вырабатывается не за счет реакции, катализируемой КрК, а в связи с процессами, связанными с утилизацией глюкозы. При этом увеличение содержания недоокисленного продукта (лактата) и глюкозы свидетельствует о существенной роли анаэробной составляющей энергетического обмена, а

также о протекании адаптивных компенсаторных реакций, сопровождаемых изменением уровня холестерина и магния в крови экспериментальных животных.

Установлено, что механизм действия регуляторных коротких пептидов (тафцина, гликопролинов) связан с их влиянием на моноаминоэргические процессы [7]. При этом характер эффекта нейропептидов зависит от исходного эмоционального статуса животных и состояния катехоламиноэргической системы. Нейромодуляторное действие природных пептидных гормонов оказывает, таким образом, влияние, на поддержание баланса активации ДА-эргических рецепторов [4–7]. Так, исследовано влияние тафцина на поведенческую реактивность животных в открытом поле с параллельным определением содержания в мозгу дофамина и активности тирозингидроксилазы (ТРГ), которая лимитирует синтез дофамина из предшественника [6]. Авторами показано дозозависимое влияние тафцина на эмоционально-поведенческие реакции крыс. Увеличение активности ТРГ соответствует понижению чувствительности катехоламиноэргических рецепторов и уменьшению активности соответствующих структур мозга. Поэтому в качестве предварительной («рабочей») гипотезы можно предположить, что короткоцепочечные пептиды (и пинеалон в том числе) снижают тормозные супраспинальные влияния на двигательную активность. И если метапрот является актопротектором, влияющим на уровне периферической нервной системы, то препараты типа пинеалона должны оказывать влияние и на ЦНС, что показано, например, в работах [8–10].

Таким образом, можно предполагать о возможном эффекте трипептидов типа пинеалона в отношении ЦНС. Косвенным подтверждением этому является наличие эффекта последствия после отмены пинеалона на ФР, тогда как при действии метапрота такого эффекта нет. Следовательно, положительная устойчивая динамика физической работоспособности по мере введения препарата и сохранение ее стабильно высокого уровня после отмены пинеалона дают основание рассматривать кумулятивный механизм действия пинеалона или его метаболитов на уровне как ЦНС, так и периферической нервной системы. Подтверждение объективности предполагаемого механизма действия пинеалона на ФР и ФВ животных является основанием для продолжения исследований.

## Выводы

1. При хроническом введении метапрота и пинеалона отмечен эффект увеличения продолжительности работы на тредбане по сравнению с контроль-

ной группой начиная с 7-х суток. Максимальные значения времени бега зафиксированы у животных, получавших пинеалон, хотя относительный прирост ФР был выше у животных, которым вводили метапрот.

Введение пинеалона вызывает более стойкое повышение работоспособности крыс в тесте «бега на тредбане до отказа», которое в отличие от животных, получавших метапрот, не прекращалось и после отмены препарата.

2. Гематологические исследования подтвердили адаптивный характер динамики значений показателей крови. Изменения количественных показателей крови экспериментальных животных коррелировали с продолжительностью ежедневных физических нагрузок независимо от вводимого препарата — метапрота или пинеалона. Введение пинеалона оказывало наиболее выраженные изменения гематологических показателей на фоне максимальной продолжительности «бега до отказа».

3. Результаты биохимических исследований свидетельствуют о компенсаторном характере наблюдаемых изменений биохимических показателей крови. Однотипные изменения исследуемых показателей под действием известного актопротектора метапрота и тестируемого пинеалона могут свидетельствовать об актопротекторных свойствах пинеалона и его влиянии на уровне периферической нервной системы подобно метапроту.

## Литература

1. Pinealon protects the rat offspring from prenatal hyperhomocystenemia / A. Arutjunyan, L. Kozina, S. Stvolinskiy, V. Khavinson // *Int. Journ. Clin. Exp. Med.* 2012. P. 179–185.
2. Терапевтические эффекты гликопролинов в отношении стрессогенных нарушений поведения крыс / Г. Н. Копылова, З. В. Бакаева, С. Е. Бадмаева и др. // *Бюл. эксперимент. биологии и медицины.* 2007. Т. 143. № 1. С. 124–127.
3. Марышева В. В., Гаврев А. И., Шабанов П. Д. Применение гидробромида 2-амино-4-ацетилтиазоло[5,4-b]индола для повышения работоспособности // Пат. № RU(11) 2 362 556(13) С2 от 13.03.2007 г.
4. Методические рекомендации по доклиническому изучению активности лекарственных средств, повышающих физическую работоспособность / С. В. Чепур с соавт. // *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Ч. 1. М.: Гриф и К, 2013. С. 790–799.
5. Петров Ю. А. Исследование содержания форменных элементов, гемоглобина и объема циркулирующей крови у спортсменов в покое и после нагрузки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1980. 24 с.
6. Фармакология спорта / Н. А. Горчакова, Я. С. Гудивок, Л. М. Гунина и др. Киев: Олимп. лит., 2010. 620 с.
7. Центральные эффекты тетрапептида тафцина / А. В. Вальдман, И. П. Ашмарин, М. И. Козловская и др. // *Бюл. эксперимент. биологии и медицины.* 1981. Т. 96. № 7. С. 31–33.