

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14387-96>

Научная статья

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ГИПОФИЗА СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ КРЫС ПРИ ИЗМЕНЕНИИ СВЕТОВОГО РЕЖИМА

Е.Г. Батоцыренова^{1,2}, М.В. Мельникова², А.В. Бельская², Д.О. Иванов¹,В.А. Кашуро^{1,3,4}, Е.Н. Красникова¹, А.В. Шарабанов⁵¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;² Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;³ Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия;⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;⁵ Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, пос. Светлые Горы, Московская обл., Россия

Для цитирования: Батоцыренова Е.Г., Мельникова М.В., Бельская А.В., Иванов Д.О., Кашуро В.А., Красникова Е.Н., Шарабанов А.В. Влияние пептидного экстракта из гипофиза Северного оленя на когнитивные функции крыс при изменении светового режима // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 87–96. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14387-96>

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Нарушение циркадианных ритмов может вызвать значительные повреждения процессов обработки сенсорной информации, обучения и памяти. В то же время структура эндогенных биологических часов способствует адаптации организма к изменениям условий существования биосистемы во внешней среде. Возможности синхронизации эндогенных ритмов организма с нарушенной световой периодичностью является актуальной проблемой современного общества, где используются разные ритмы трудовой, двигательной, познавательной активности.

Цель — изучить влияние пептидов из гипофиза Северного оленя на показатели когнитивных функций крыс при длительном изменении светового режима на модели с измененной клеточной осцилляцией за счет оксидативного стресса, вызванного отравлением животных тиопенталом натрия в полулетальной дозе.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 56 белых крысах-самцах породы Вистар после острого отравления тиопенталом натрия в дозе 85 мг/кг в условиях светового десинхроноза. В тесте условного рефлекса пассивного избегания оценивались когнитивные функции животных после двухнедельной фармакологической коррекции клеточным экстрактом гипофиза Северного оленя в дозе 100 мг/кг.

Результаты. Пептидный экстракт гипофиза Северного оленя способствует изменению высших интегративных функций центральной нервной системы при нарушенной периодичности поступления светового сигнала. Полученные результаты свидетельствуют о хронобиотической активности пептидного экстракта гипофиза Северного оленя в дозе 100 мкг/кг при интраназальном введении.

Выводы. Изменение светового режима в течение 1 мес. в условиях измененной клеточной осцилляции приводило к нарушению высших интегративных функций центральной нервной системы у крыс, что сопровождалось повышением скорости угасания рефлекса и нарушением процессов консолидации памяти; в условиях постоянного освещения данные нарушения более выражены. Результатом фармакологической коррекции этих изменений пептидным экстрактом гипофиза Северного оленя стало улучшение процессов консолидации памяти и воспроизведения информации (увеличение количества обученных животных при изменении светового режима).

Ключевые слова: световой десинхроноз; пептиды; условная реакция пассивного избегания; когнитивные функции; фармакологическая коррекция.

Поступила: 26.04.2023

Одобрена: 18.05.2023

Принята к печати: 30.06.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14387-96>

Research Article

EFFECT OF REINDEER PITUITARY PEPTIDE EXTRACT ON COGNITIVE FUNCTIONS IN RATS WITH CHANGES LIGHT REGIME

Ekaterina G. Batotsyrenova^{1,2}, Margarita V. Melnikova², Alisa V. Belskaya², Dmitry O. Ivanov¹, Vadim A. Kashuro^{1,3,4}, Elena N. Krasnikova¹, Andrei V. Sharabanov⁵

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia;

³ Herzen State Pedagogical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁵ Scientific Center of Biomedical Technologies, Federal Medical and Biological Agency, village Svetlye Gory, Moscow Region, Russia

For citation: Batotsyrenova EG, Melnikova MV, Belskaya AV, Ivanov DO, Kashuro VA, Krasnikova EN, Sharabanov AV. Effect of reindeer pituitary peptide extract on cognitive functions in rats with changes light regime. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(3):87–96.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14387-96>

ABSTRACT

BACKGROUND: Disruption of circadian rhythms can cause significant damage to sensory processing, learning, and memory. At the same time, the structure of the endogenous biological clock contributes to the adaptation of the organism to changes in the conditions for the existence of a biosystem in the external environment. The possibility of synchronization of the endogenous rhythms of the organism with disturbed light periodicity is an urgent problem of modern society, where different rhythms of labor, motor, cognitive activity are used.

AIM: To study the effect of peptides from the pituitary gland of the Reindeer on the parameters of cognitive functions in rats with a long-term change in the light regime on models with altered cellular oscillation due to oxidative stress caused by poisoning of animals with sodium thiopental in a half-lethal dose.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted on 56 white Wistar male rats after acute poisoning with sodium thiopental at a dose of 85 mg/kg under conditions of light desynchronization. In the passive avoidance conditioned reflex test, the cognitive functions of animals were assessed after a two-week pharmacological correction with a cellular extract of the pituitary gland of the Reindeer at a dose of 100 mg/kg.

RESULTS: The peptide extract of the pituitary gland of the Reindeer contributes to the change in the higher integrative functions of the central nervous system in case of disturbed periodicity of the light signal. The results obtained indicate the chronobiotic activity of the peptide extract of the pituitary gland of the Reindeer at a dose of 100 µg/kg when administered intranasally.

CONCLUSIONS: The light regime change for 1 month under conditions of altered cellular oscillation led to impaired of the higher integrative functions of the central nervous system in rats, which was accompanied by an increase in the rate of reflex extinction and a disturbance of the processes of memory consolidation; under conditions of constant light, these disorders are more pronounced. The result of the pharmacological correction of these changes with the reindeer pituitary peptide extract was an improvement in the processes of memory consolidation and information reproduction (an increase in the number of trained animals with a change in the light regime).

Keywords: light desynchronization; peptides; passive avoidance conditional reaction; cognitive functions; pharmacological correction.

Received: 26.04.2023

Revised: 18.05.2023

Accepted: 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ежедневные изменения окружающей среды зависят от вращения Земли вокруг своей оси с периодом примерно равным 24 ч. Живые системы для адаптации к этим циклам используют эндогенные циркадианные часы. Биологические часы управляют многими физиологическими реакциями, чтобы привести организм в соответствие с ритмами окружающей среды. Однако ритмы сохраняются даже в отсутствие одного из основных внешних ритмозадателей, такого как свет [9, 11].

Структура эндогенных биоритмов определяется как упорядоченная совокупность взаимосвязанных колебательных систем — осцилляторов. Осцилляторы одного иерархического уровня функционируют параллельно, разных уровней — последовательно. Согласно данным литературы, одними из локальных осцилляторов служат клеточные окислительно-восстановительные реакции. На уровне транскрипции клеточные часы контролируют качество и количество многих антиоксидантных белков, кофакторов, ферментов [13]. Редокс-статус клетки является источником эндогенной информации об интенсивности и направленности метаболизма, который обеспечивает двигательную активность животных и необходимые когнитивные навыки для адаптации к изменениям во внешней среде [12, 14]. Известно, что нарушение циклов свет – темнота приводит к достаточно серьезным изменениям в физиологии, поведении и настроении [6], то есть значительно влияет на функции центральной нервной системы (ЦНС). В настоящее время показано, что количество синапсов и форма нейронов меняется в течение суток, осциллирует в соответствии с циркадианными ритмами, генерируемыми эндогенными биологическими часами, либо зависит напрямую от стимулов, поступающих из внешней среды. Подобные изменения называют циркадианной пластичностью, и они необычайно важны для процессов обработки сенсорной информации, обучения и памяти. Нарушение циркадианных ритмов может вызвать значительные повреждения мозговых функций [10]. С другой стороны, изменение поведенческих процессов, эмоциональный фон влияют на скорость метаболических реакций, тем самым синхронизируя эндогенные ритмы с реальной обстановкой во внешней среде. Соответственно, физическая, психическая и эмоциональная компоненты, составляющие основу когнитивных функций, являются ведущей формой взаимодействия животного с внешним миром. Одним из примеров животного, обладающего мощными адаптационными приспособлениями к экстремальному суще-

ствованию в условиях полярной ночи и полярного дня, является Северный олень (*Rangifer tarandus*). Предполагается, что наличие кормовой базы и соответствующее пищевое поведение служат основой взаимодействия этих животных с окружающей средой. Существует также мнение, что для адаптации к световому режиму этими животными используется нециркадианная ритмика синтеза мелатонина, а экспрессия «классических часовых генов» нарушена или ослаблена [11].

Существуют различные виды светового десинхроноза (нарушение ритмики внешнего ритмозадателя), обусловленные как природными условиями (естественный режим освещения в северной части России, в Арктике и Антарктике), так и техногенными причинами (работа в ночную смену, трансмеридиональные перелеты). Длительное воздействие экстремального фактора приводит к развитию десинхроноза — патологического состояния организма, возникающего под действием экстремального фактора и характеризующегося десинхронизацией биоритмов, что способствует нарушению работоспособности и здоровья человека.

В проведенном исследовании для изучения светового десинхроноза и возможностей его коррекции был использован пептидный экстракт гипофиза Северного оленя. Регуляторные пептиды — это вырабатываемые организмом соединения, выполняющие важные нейромедиаторные, модулирующие и интегративные задачи. Они являются связующим звеном между основными системами организма (нервной, эндокринной, иммунной). Значимость регуляторных пептидов существенно возрастает при воздействии на организм негативных факторов (стрессы, повреждения). Пептиды признаны высокоизбирательными, эффективными, селективными веществами, и в то же время относительно безопасными, чем объясняется повышенный к ним интерес в фармацевтических исследованиях [4, 15].

Цель исследования — изучение влияния пептидов из гипофиза Северного оленя на показатели когнитивных функций крыс при длительном изменении светового режима на модели с измененной клеточной осцилляцией за счет оксидативного стресса, вызванного отравлением животных тиопенталом натрия в полудетальной дозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на белых крысах-самцах породы Вистар массой 180–220 г. Длительность акклиматизационного периода для животных составляла 14 дней. Животные содер-

жались в виварии в соответствии с требованиями ГОСТ 33044–2014 от 01.08.2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики» при свободном доступе к воде и пище.

Животные были разделены на три группы: интактная, контрольная и опытная. Крысам из контрольной и опытной группы вводили депримирующий агент тиопентал натрия, внутривенно, однократно в полудетальной дозе 85 мг/кг массы животного. Животные из интактной группы получили физиологический раствор. После острого отравления тиопенталом натрия выжившие животные из контрольной и опытной группы были помещены в условия с разным режимом освещения: режим обычного освещения (12/12, светодиодное освещение, 500 лк), режим постоянного освещения и режим постоянной темноты на 1 мес. Животные интактной группы так же были размещены в разные режимы освещения, описанные выше. Таким образом, в каждом режиме освещения было 3 группы животных: интактная, контрольная и опытная. В каждой группе по 10 животных. Крысам опытной группы в каждом режиме освещения вводили пептидный экстракт гипофиза Северного оленя в течение 14 дней после отравления тиопенталом натрия в первую половину объективного дня в дозе 100 мкг/кг, интраназально, 1 раз в сутки (фармакологическая коррекция).

Через 1 мес. изучались когнитивные функции крыс в тесте условной реакции пассивного избегания (УРПИ). УРПИ позволяет изучить основные закономерности образования условного рефлекса, оценить влияние неблагоприятного фактора на процессы формирования, фиксации и воспроизведения временных связей. Условная реакция пассивного избегания болевого раздражения — метод, основанный на выработке условной реакции пассивного избегания в челночной камере у крыс в ответ на безусловный электрокожный болевой раздражитель, предъявляемый в темном отсеке камеры. Крысу помещают в светлый отсек. Вследствие своих биологических особенностей крыса предпочитает находиться в темном помещении. Время перехода животного из светлого в темный отсек регистрируется как латентный период первого захода (ЛП₁). При переходе в темный отсек животное получает болевое электрокожное раздражение через электродный пол (обучение). Для воспроизведения полученной информации крысу помещают в светлый отсек через 2 и 24 ч после обучения. В течение 2 мин регистрируют следующие параметры: количество обученных крыс (не зашедших в темную камеру на протяжении 2 мин) в процентах от общего количества животных и латентный

период первого захода через 2 и 24 ч после обучения (ЛП₂ и ЛП₂₄).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения AtteStat, версия 13. В качестве непараметрического критерия использован критерий Манна – Уитни. Вывод о статистической достоверности различий между группами принимали при $p \leq 0,05$ и ниже.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования установлено, что через 1 мес. после острого отравления тиопенталом натрия в группе животных, находившихся при обычном освещении (12/12) и не получавших пептидного экстракта из гипофиза Северного оленя (контрольная группа), количество обученных животных через 2 ч после обучения составило 30 %, что было в 3 раза меньше по сравнению с интактной группой (табл. 1). В группе, получавшей пептидный экстракт гипофиза, количество обученных животных увеличивалось до 80 %. Через 24 ч количество обученных животных в группе без фармакологической коррекции снизилось до 20 %, а в группе с фармакологической коррекцией составило 80 %. Применение пептидного экстракта гипофиза у животных с измененной хроноструктурой, находившихся при обычном освещении, привело к достоверному увеличению латентного периода захода в темный отсек через 2 ч после обучения на 68,1 % по сравнению со значениями этого показателя в группе контрольных животных. При этом в контрольной группе латентный период захода в темный отсек через 2 ч после обучения достоверно снижался на 51,2 % по сравнению с интактной группой. Через 24 ч после обучения латентный период захода в темный отсек в группе контрольных животных достоверно снижался на 65,5 % по сравнению с интактной группой. Применение пептидного экстракта гипофиза Северного оленя достоверно увеличило это время в 2,5 раза по сравнению со значениями этого показателя в группе контрольных животных при обычном освещении.

Таким образом, через 1 мес. после отравления тиопенталом натрия в полудетальной дозе у экспериментальных животных, находившихся в условиях обычного светового режима, наблюдались нарушения высших интегративных функций ЦНС. Полученные результаты объясняются нейротоксическим действием барбитуратов, связанным с доставкой и утилизацией кислорода в клетки ЦНС, что проявляется в увеличении концентрации активных форм кислорода, в снижении активности супероксиддисмутазы, инициации апоптоза и по-

Таблица 1 / Table 1

Фармакологическая коррекция показателей теста условной реакции пассивного избегания у крыс-самцов при обычном освещении через 1 мес. после острого отравления тиопенталом натрия
Pharmacological correction of parameters of the passive avoidance conditioned reflex test in male rats under normal lighting for 1 month after acute poisoning with sodium thiopental

Исследуемый показатель / Researched parameter ($M \pm m$)	Экспериментальные группы / Experimental groups		
	интактные / intact ($n = 10$)	без коррекции (контроль) / without correction (control) ($n = 10$)	пептидный экстракт гипофиза / pituitary gland peptide extract ($n = 10$)
Латентный период первого захода, с / Latent period of the first entry, s	22,7 \pm 4,4	21,3 \pm 4,6	26,7 \pm 5,7
Латентный период захода через 2 ч, с / Latent period of entry after 2 hours, s	108,3 \pm 11,7	52,8 \pm 17,1**	88,8 \pm 15,9*
Процент обученных животных через 2 ч после обучения / Percentage of trained animals 2 hours after training	90	30	80
Латентный период захода через 24 ч, с / Latent period of entry after 24 hours, s	102,2 \pm 11,8	37,3 \pm 15,8**	93,7 \pm 13,9*
Процент обученных животных через 24 ч после обучения / Percentage of trained animals 24 hours after training	90	20	70

*Достоверно в сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,05$; критерий Манна – Уитни); **достоверно в сравнении с интактной группой ($p \leq 0,05$; критерий Манна – Уитни).

*Significantly compared with the control group ($p \leq 0,05$; Mann–Whitney test); **significantly compared with the intact group ($p \leq 0,05$; Mann–Whitney test).

следующей массовой деструкцией нейронов [8]. Оксидативный стресс изменил ритмичность синтеза антиоксидантных ферментов, что привело к нарушению энергоснабжения, необходимого для правильного функционирования нейронов, и как следствие, снижение скорости синтеза белка, нарушение синаптической пластичности приводит к нарушению формирования памяти [1, 2, 5, 13]. Применение пептидного экстракта гипофиза Северного оленя способствовало цитопротективному процессу, что увеличило процент обученных животных [3, 7].

В табл. 2 представлены результаты теста УРПИ при постоянном освещении у крыс-самцов через 1 мес. после острого отравления тиопенталом натрия в полулетальной дозе и при использовании пептидного экстракта Северного оленя. Через 2 ч после обучения наблюдалось снижение в 2 раза процента обученных животных в контрольной группе по сравнению с интактной группой. Применение пептидного экстракта гипофиза Северного оленя приводило к 100 % количеству обученных животных. Через 24 ч количество обученных животных в группе без фармакологической коррекции составляло 30 %, а в группе с фармакологической

коррекцией — 80 %. Отмечалось достоверное увеличение латентного периода первого захода в темный отсек в контрольной группе в 2,5 раза по сравнению с данным показателем животных интактной группы. При использовании клеточного экстракта гипофиза латентный период через 2 ч после обучения достоверно увеличился на 43,0 % по сравнению со значениями этого показателя в группе контрольных животных. Через 24 ч после обучения латентный период захода в темный отсек в группе контрольных животных был достоверно ниже на 40,0 % по сравнению с интактной группой. При применении пептидного экстракта гипофиза Северного оленя происходило достоверное увеличение исследуемого показателя на 81,2 % по сравнению с группой контрольных животных.

Изменение светового режима на постоянное освещение в течение 1 мес. вносит существенный вклад в поведение животных после острого отравления тиопенталом натрия. Это выражается в значительном увеличении латентного периода первого захода в темный отсек, через 2 и 24 ч, что свидетельствует о нарушенном психоэмоциональном состоянии животных. Сочетанное воздействие химического и физического факторов

Таблица 2 / Table 2

Фармакологическая коррекция показателей теста условной реакции пассивного избегания у крыс-самцов при постоянном освещении через 1 мес. после острого отравления тиопенталом натрия
Pharmacological correction of parameters of the passive avoidance conditioned reflex test in male rats under constant illumination for 1 month after acute poisoning with sodium thiopental

Исследуемый показатель / Researched parameter ($M \pm m$)	Экспериментальные группы / Experimental groups		
	интактные / intact ($n = 10$)	без коррекции (контроль) / without correction (control) ($n = 10$)	пептидный экстракт гипофиза / pituitary gland peptide extract ($n = 10$)
Латентный период первого захода, с / Latent period of the first entry, s	22,9 ± 11,3	56,6 ± 17,4**	18,0 ± 4,2
Латентный период захода через 2 ч, с / Latent period of entry after 2 hours, s	98,9 ± 14,2	83,9 ± 15,3	120,0 ± 0,0*
Процент обученных животных через 2 ч после обучения / Percentage of trained animals 2 hours after training	80	40	100
Латентный период захода через 24 ч, с / Latent period of entry after 24 hours, s	101,3 ± 12,6	60,7 ± 14,2**	110,5 ± 9,5*
Процент обученных животных через 24 ч после обучения / Percentage of trained animals 24 hours after training	80	30	80

*Достоверно в сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,05$; критерий Манна – Уитни); **достоверно в сравнении с интактной группой ($p \leq 0,05$; критерий Манна – Уитни).

*Significantly compared with the control group ($p \leq 0,05$; Mann–Whitney test); **significantly compared with the intact group ($p \leq 0,05$; Mann–Whitney test).

не сопровождалось аддитивным эффектом, так как количество обученных животных через 2 и 24 ч существенным образом не изменялось в этих группах. Тем не менее применение пептидного экстракта гипофиза Северного оленя оказало больший эффект у отравленных животных с измененным световым режимом по сравнению с отравленными животными без изменения такового. Данный факт свидетельствует о влиянии светового сигнала на чувствительность метаболизма в клетках ЦНС к действию пептидов после выраженного оксидативного стресса.

В табл. 3 представлены результаты теста УРПИ при постоянной темноте у крыс-самцов через 1 мес. после острого отравления тиопенталом натрия в полулетальной дозе и действия фармакологической субстанции.

При изменении освещения на постоянную темноту после оксидативного стресса, вызванного тиопенталом натрия в дозе LD50, выявлено достоверное снижение латентного периода первого захода в темный отсек в опытной группе с фармакологической коррекцией пептидным экстрактом гипофиза Северного оленя на 83,7 % по сравнению с животными из контрольной группы. Латент-

ный период первого захода в темный отсек через 2 и 24 ч после обучения в контрольной группе незначительно снижался, а в опытной группе незначительно повышался по сравнению с интактной группой. Через 1 мес. в контрольной группе животных через 2 ч после обучения наблюдалось снижение количества обученных животных до 60 %, что было ниже на 20 % по сравнению с интактной. В опытной группе количество обученных животных находится на уровне интактной группы. Через 24 ч по количеству обученных животных наблюдалась сходная тенденция.

Изменение в течение 1 мес. светового режима на постоянную темноту снизило процент обученных животных после отравления по сравнению с интактной группой, находившихся в том же световом режиме, но не так выражено, как при постоянном освещении. Использование фармакологической коррекции пептидным экстрактом гипофиза Северного оленя восстановило способность к выработке условного рефлекса, формированию памятного следа.

Полученные данные о воздействии пептидного экстракта гипофиза Северного оленя на высшие интегративные функции ЦНС в отсутствие внеш-

Таблица 3 / Table 3

Фармакологическая коррекция показателей теста условной реакции пассивного избегания у крыс-самцов при постоянной темноте через 1 мес. после острого отравления тиопенталом натрия
Pharmacological correction of parameters of the passive avoidance conditioned reflex test in male rats under constant darkness for 1 month after acute poisoning with sodium thiopental

Исследуемый показатель / Researched parameter ($M \pm m$)	Экспериментальные группы / Experimental groups		
	интактные / intact ($n = 10$)	без коррекции (контроль) / without correction (control) ($n = 10$)	пептидный экстракт гипофиза / pituitary gland peptide extract ($n = 10$)
Латентный период первого захода, с / Latent period of the first entry, s	42,3 \pm 14,3	46,2 \pm 13,0	7,5 \pm 1,6*
Латентный период захода через 2 ч, с / Latent period of entry after 2 hours, s	97,5 \pm 11,6	83,4 \pm 15,3	100,0 \pm 13,4
Процент обученных животных через 2 ч после обучения / Percentage of trained animals 2 hours after training	80	60	80
Латентный период захода через 24 ч, с / Latent period of entry after 24 hours, s	78,2 \pm 17,2	71,0 \pm 16,5	90,7 \pm 15,2
Процент обученных животных через 24 ч после обучения / Percentage of trained animals 24 hours after training	70	50	80

*Достоверно в сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,05$; критерий Манна – Уитни); **достоверно в сравнении с интактной группой ($p \leq 0,05$; критерий Манна – Уитни).

*Significantly compared with the control group ($p \leq 0,05$; Mann–Whitney test); **significantly compared with the intact group ($p \leq 0,05$; Mann–Whitney test).

него ритмозадателя свидетельствуют, вероятно, об изменении экспрессии часовых генов или/и об усилении активности периферических ритмозадателей. Результаты использования пептидной субстанции свидетельствуют о хронобиотической активности пептидного экстракта гипофиза Северного оленя в дозе 100 мкг/кг при интраназальном введении.

ВЫВОДЫ

1. Изменение светового режима в течение 1 мес. в условиях измененной клеточной осцилляции приводило к нарушению высших интегративных функций ЦНС у крыс. Это сопровождалось повышением скорости угасания рефлекса и нарушением процессов консолидации памяти, при этом в условиях постоянного освещения данные нарушения более выражены.

2. Результатом фармакологической коррекции этих изменений пептидным экстрактом гипофиза Северного оленя в дозе 100 мкг/кг при интраназальном введении стало улучшение процессов консолидации памяти и воспроизведения информации (увеличение количества обученных животных при изменении светового режима).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этический комитет. Исследование одобрено комиссией по биоэтике ФГБУН ИТ ФМБА России, протокол № 1 от 2018 г.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval. Ethical approval: the study was approved by the Commission on Bioethics of the FSBI IT FMBA of Russia, Protocol No. 1, 2018

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Батоцыренова Е.Г., Кострова Т.А., Жилыева Е.Х., Кашуро В.А. Изменение показателей антиоксидантной системы при остром тяжелом отравлении тиопенталом натрия в отдаленный период в условиях десинхроноза // Всероссийская конференция с международным участием: «Окислительный стресс в психиатрии и неврологии»; Октябрь, 20–21, 2016; Санкт-Петербург. Санкт-Петербург, 2016. С. 19–20.
2. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Иванов М.Б. Маркеры энергетического обмена в условиях нарушения энергетического обмена // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2017. Т. 20, № 11. С. 39–42.
3. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Шарабанов А.В., и др. Эффективность пептидного продукта из гипофиза Северного оленя в качестве антиоксидантного средства при сочетанном воздействии светового десинхроноза и депримирующего агента // Антибиотики и химиотерапия. 2021. Т. 66, № 7–8. С. 20–29. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-7-8-20-29
4. Головки А.И., Батоцыренова Е.Г., Комов Ю.В., и др. Обзор лекарственных препаратов для коррекции нарушений ЦНС, развившихся в результате действия нейротоксикантов // Medline.ru. 2022. Т. 23, № 1. С. 385–419.
5. Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Кашина Т.В., и др. Влияние десинхроноза на изменение активности фосфоенолпируваткарбоксикиназы // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции. Сочи, 2015. С. 154–156.
6. Кострова Т.А., Лисицкий Д.С., Батоцыренова Е.Г., и др. Исследование сочетанного действия тиопентала натрия и нарушения циркадианных ритмов на поведенческие реакции лабораторных животных // Medline.ru. 2018. Т. 19. С. 167–181.
7. Шарабанов А.В., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., и др. Антиоксидантный эффект экстрактов пептидной природы с модифицированным высвобождением при световом десинхронозе // Биомедицина. 2022. Т. 18, № 3. С. 50–57. DOI: 10.33647/2074-5982-18-3-50-57
8. Швецов А.В., Батоцыренова Е.Г., Степанов С.В., Иванов М.Б. Исследование маркеров структурно-функциональных нарушений центральной нервной системы крыс на экспериментальной модели тиопенталовой комы // Нейрохимия. 2016. Т. 33, № 4. С. 332–336. DOI: 10.7868/S1027813316040099
9. Cambras T., Castejón L., Díez-Noguera A. Social interaction and sex differences influence rat temperature circadian rhythm under LD cycles and constant light // *Physiol Behav.* 2011. Vol. 103, No. 3–4. P. 365–371. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.03.010
10. Krzeptowski W., Hess G., Pyza E. Circadian plasticity in the brain of insects and rodents // *Front Neural Circuits.* 2018. Vol. 12. ID 32. DOI: 10.3389/fncir.2018.00032
11. Lu W., Meng Q.-J., Tyler N.J.C., et al. A circadian clock is not required in an arctic mammal // *Curr Biol.* 2010. Vol. 20, No. 6. P. 533–537. DOI: 10.1016/j.cub.2010.01.042
12. Nelson R.J., Chbeir S. Dark matters: effects of light at night on metabolism // *Proc Nutr Soc.* 2018. Vol. 77, No. 3. P. 223–229. DOI: 10.1017/S0029665118000198
13. Rey G., Reddy A.B. Interplay between cellular redox oscillations and circadian clocks // *Diabetes Obes Metab.* 2015. Vol. 17, No. S1. P. 55–64. DOI: 10.1111/dom.12519
14. Takahashi J.S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock // *Nat Rev Genet.* 2017. Vol. 18. P. 164–179. DOI: 10.1038/nrg.2016.150
15. Vyunova T.V., Andreeva L.A., Shevchenko K.V., Myasoedov N.F. An integrated approach to study the molecular aspects of regulatory peptides biological mechanism // *J Labelled Comp Radiopharm.* 2019. Vol. 62, No. 12. P. 812–822. DOI: 10.1002/jlcr.3785

REFERENCES

1. Batotsyrenova EG, Kostrova TA, Zhilyaeva EK, Kashuro VA. Izmenenie pokazatelei antioksidantnoi sistemy pri ostrom tyazhelom otravlenii tiopentalom natriya v otdalennyy period v usloviyakh desinkhronoza. Proceedings of the All-Russian conferences with international participation "Okislitel'nyi stress v psikhiiatrii i nevrologii"; 20–21 Oct 2016; Saint Petersburg. Saint Petersburg, 2016. P. 19–20. (In Russ.)
2. Batotsyrenova EG, Kashuro VA, Ivanov MB. Markery ehnergeticheskogo obmena v usloviyakh narusheniya ehnergeticheskogo obmena. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2017;20(11):39–42. (In Russ.)
3. Batotsyrenova EG, Kashuro VA, Sharabanov AV, et al. The efficacy of a peptide product from the pituitary gland of rangifer tarandus as an antioxidant agent under the combined effects of light desynchronization and depriving toxicant. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2021;66(7–8):20–29. (In Russ.) DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-7-8-20-29
4. Golovko AI, Batotsyrenova EG, Komov YuV, et al. Review of drugs for the correction of cns disorders developed as a result of the action of neurotoxicants. *Medline.ru.* 2022;23(1):385–419. (In Russ.)
5. Kashuro VA, Batotsyrenova EG, Kashina TV, et al. Vliyanie desinkhronoza na izmenenie aktivnosti fosfoenolpiruvatkarboksikinazy. *Proceedings of the III All-*

- Russian science and practice conferences. Sochi, 2015. P. 154–156. (In Russ.)*
6. Kostrova TA, Lisitsky DS, Batotsyrenova EG, et al. Investigation of the consistent action of thiopental sodium the infringement of circadian rhythms on behavioral reactions of laboratory animals. *Medline.ru*. 2018;19:167–181. (In Russ.)
 7. Sharabanov AV, Batotsyrenova EG, Kashuro VA, et al. Antioxidant effect of modified-release peptide extracts in correcting light desynchronosis. *Journal Biomed*. 2022;18(3):50–57. (In Russ.) DOI: 10.33647/2074-5982-18-3-50-57
 8. Shvetsov AV, Batotsyrenova EG, Stepanov SV, Ivanov MB. Markers of structural and functional impairments of the central nervous system in an experimental model of thiopental coma. *Neurochemical Journal*. 2016;33(4): 332–336. (In Russ.) DOI: 10.7868/S1027813316040099
 9. Cambras T, Castejón L, Díez-Noguera A. Social interaction and sex differences influence rat temperature circadian rhythm under LD cycles and constant light. *Physiol Behav*. 2011;103(3–4):365–371. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.03.010
 10. Krzeptowski W, Hess G, Pyza E. Circadian plasticity in the brain of insects and rodents. *Front Neural Circuits*. 2018;12:32. DOI: 10.3389/fncir.2018.00032
 11. Lu W, Meng Q-J, Tyler NJC, et al. A circadian clock is not required in an arctic mammal. *Curr Biol*. 2010;20(6): 533–537. DOI: 10.1016/j.cub.2010.01.042
 12. Nelson RJ, Chbeir S. Dark matters: effects of light at night on metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(3): 223–229. DOI: 10.1017/S0029665118000198
 13. Rey G, Reddy AB. Interplay between cellular redox oscillations and circadian clocks. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(S1):55–64. DOI: 10.1111/dom.12519
 14. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet*. 2017;18: 164–179. DOI: 10.1038/nrg.2016.150
 15. Vyunova TV, Andreeva LA, Shevchenko KV, Myasoedov NF. An integrated approach to study the molecular aspects of regulatory peptides biological mechanism. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2019;62(12):812–822. DOI: 10.1002/jlcr.3785

◆ Информация об авторах

**Екатерина Геннадьевна Батоцыренова* — канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. С.Н. Голикова ФМБА», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Маргарита Викторовна Мельникова — научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии — испытательного центра изделий медицинского назначения. ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. С.Н. Голикова ФМБА», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: margarita10108@mail.ru

Алиса Владимировна Бельская — научный сотрудник, заместитель руководителя испытательного центра лаборатории лекарственной токсикологии — испытательного центра изделий медицинского назначения. ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. С.Н. Голикова ФМБА», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: belskayaalisa@gmail.com

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, главный внештатный неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

**Ekaterina G. Batotsyrenova* — PhD, Associate Professor, Biological Chemistry Department, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher, Biochemical Toxicology and Pharmacology Laboratory, Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Federal Medical and biological Agency, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Margarita V. Melnikova — Researcher, Laboratory of Drug Toxicology — Testing Center for Medical Devices. Golikov Research Center of Toxicology, Federal Medical and biological Agency, Saint Petersburg, Russia. E-mail: margarita10108@mail.ru

Alisa V. Belskaya — Researcher, Deputy Head of the Testing Center of the Laboratory of Drug Toxicology — Testing Center for Medical Devices. Golikov Research Center of Toxicology, Federal Medical and biological Agency. Saint Petersburg, Russia. E-mail: belskayaalisa@gmail.com

Dmitry O. Ivanov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, rector, Head of the Department of Neonatology with Courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

◆ Информация об авторах

Вадим Анатольевич Кашуро — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры анатомии и физиологии животных и человека, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kashuro@yandex.ru

Елена Николаевна Красникова — канд. хим. наук, доцент кафедры биологической химии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: enkrasnikova@gmail.com

Андрей Вячеславович Шарабанов — научный сотрудник. ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА», п. Светлые горы, Московская обл., Россия. E-mail: avsharabanov@gmail.com

◆ Information about the authors

Vadim A. Kashuro — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Professor of the Department of Anatomy and Physiology of Animals and Humans, Herzen State Pedagogical University, Saint Petersburg, Russia; Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kashuro@yandex.ru

Elena N. Krasnikova — PhD Chem. Sci., Associate Professor, Department of Biological Chemistry. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: enkrasnikova@gmail.com

Andrei V. Sharabanov — Researcher. Scientific Center of Biomedical Technologies, Federal Medical and biological Agency, village Svetlye Gory, Moscow Region, Russia. E-mail: avsharabanov@gmail.com