

ЛИТЕРАТУРА

1. Грек О.Р., Шараров В.И., Тихонова Е.В. и др. Влияние острой гипоксии на антиокислительную активность ткани печени у крыс с разной устойчивостью к гипоксии // Вестн. нов. мед. технол. — 2011. — Т. 18, №4. — С. 62-64. [Grek O.R., Shararov V.I., Tichonova E.V. et al. The effect of acute hypoxia on the antioxidant activity of hepatic tissues in rats with different resistance to oxygen deficiency. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011; 18 (4): 62-64. (In Russ.)]
2. Гринев М.В., Бромберг Б.Б. Ишемия-реперфузия — универсальный механизм патогенеза критических состояний в неотложной хирургии // Вестн. хир. им. И.И. Грекова — 2012. — Т. 171, №4. — С. 94-100. [Grinyov M.V., Bromberg B.B. Ischemia-perfusion — a universal mechanism of pathogenesis of critical states in emergency surgery. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2012; 171 (4): 94-100. (In Russ.)]
3. Двоерядкина Н.Н., Чалкина Н.А. Факторный анализ при исследовании структуры данных // Вестн. АМГУ. Сер. Естеств. и экон. науки. — 2011. — №53. — С. 11-15. [Dvoeryadkina N.N., Chalkina N.A. Factor analysis at data structure processing. *Vestnik Amurskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye i ekonomicheskie nauki*. 2011; 53: 11-15. (In Russ.)]
4. Жуклова А.Г., Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В., Волков А.В. Половые различия в про- и антиоксидантной системах головного мозга в отдалённом постреанимационном периоде (экспериментальное исследование) // Общ. реаниматол. — 2010. — Т. VI, №4. — С. 54-57. [Zhukova A.G., Sazonova T.G., Arkhipenko Yu.V., Volkov A.V. Gender differences in the pro- and antioxidant systems of the brain in the late postresuscitative period (an experimental study). *Obshchaya reanimatologiya*. 2010; 6 (4): 54-57. (In Russ.)]
5. Комелькова М.В., Козочкин Д.А., Мишарина М.Е. и др. Влияние иммунизации на уровень молекулярных продуктов перекисного окисления липидов и карбонилирование белков в плазме крови и в иммунных органах у крыс с различной устойчивостью к гипоксии // Вестн. ЮУрГУ. Сер. «Образование, здравоохранение, физическая культура». — 2014. — Т. 14, №1. — С. 69-72. [Kornelkova M.V., Kozochkin D.A., Misharina M.E. et al. Effect of immunization on molecular products of lipid peroxidation level and carbonilated proteins content in plasma and immune organs in rats with different hypoxia resistance. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Obrazovanie, zdravookhraneniye, fizicheskaya kul'tura*. 2014; 14 (1): 69-72. (In Russ.)]
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. — 1988. — №1. — С. 16-18. [Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G. The method for determining catalase activity. *Laboratornoye delo*. 1988; 1: 16-18. (In Russ.)]
7. Корпачев В.Г., Лысенков С.П., Тель Л.З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс // Патол. физиол. и эксперим. терап. — 1982. — №3. — С. 78-80. [Korpachev V.G., Lysenkov S.P., Tell' L.Z. Modelling the clinical death and postresuscitation disease in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 1982; 3: 78-80. (In Russ.)]
8. Ксейко Д.А., Генинг Т.П. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в печени и эритроцитах в условиях острой кровопотери // Фунд. иссл. — 2012. — №9-2. — С. 304-307. [Kseyko D.A., Gening T.P. Lipid peroxidation processes and protective role of the Antioxidant system in liver and in erythrocytes in the case of acute blood loss. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 9-2: 304-307. (In Russ.)]
9. Хачатурьян М.Л., Гукасов В.М., Комаров П.Г. и др. Сравнительная оценка показателей перекисного окисления липидов сердца, печени и мозга крыс с различной устойчивостью к гипоксии // Биол. эксперим. биол. и мед. — 1996. — Т. 121, №2. — С. 138-143. [Khachaturyan M.L., Gukasov V.M., Komarov P.G. Comparative assessment of lipid peroxidation indicators in heart, liver and brain in rats with different resistance to hypoxia. *Vyulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1996; 121 (2): 138-143. (In Russ.)]

УДК 612.084: 616.71-007.234: 616.379-008.64: 615.272

ВЛИЯНИЕ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА НА ОБМЕН КОЛЛАГЕНА I ТИПА В КОМПАКТНОЙ КОСТНОЙ ТКАНИ У АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННЫХ КРЫС

Василий Алексеевич Вяткин*, Евгений Германович Бутолин, Вадим Геннадьевич Иванов

Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-802

Цель. Изучение обмена коллагена I типа в компактной костной ткани у крыс при аллоксановом диабете, протекающем на фоне введения сульфатированных форм гликозаминогликанов.

Методы. Исследование проведено на 67 беспородных белых крысах-самцах с массой тела 180-220 г. Летальность в ходе моделирования диабета составила 44,8%. Для выяснения роли экзогенных гликозаминогликанов в обмене костного коллагена при сахарном диабете 16 животным на фоне аллоксанового диабета вводили внутримышечно хондроитина сульфат в дозе 1 мг/кг массы тела через день, в другой группе (21 животное) хондроитина сульфат на фоне аллоксанового диабета не вводили. Контролем служили 10 интактных животных, которым однократно ввели 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. В гомогенатах диафиза бедренной кости определяли уровень маркёров обмена коллагена I типа (аминотерминальный пропептид проколлагена I типа — маркёр формирования костной ткани; β-изомеризованный карбокситерминальный участок коллагена I типа с поперечными сшивками — маркёр резорбции костной ткани) и количество суммарного коллагена.

Результаты. Введение аллоксана животным привело к развитию сахарного диабета. Концентрация аминокетонального пропептида проколлагена I типа и β-изомеризованного карбокситерминального участка коллагена I типа с поперечными сшивками была значительно выше у аллоксан-индуцированных крыс на фоне введения

хондроитина сульфата, чем у крыс с «изолированным» аллоксановым диабетом на 21-й ($p=0,001$) и 28-й ($p=0,01$) дни наблюдения, уровень суммарного коллагена был выше на 70% на 28-й день опыта ($p=0,0004$).

Вывод. Влияние сульфатированных гликозаминогликанов на обмен коллагена I типа в компактной костной ткани у животных с «изолированным» аллоксановым диабетом проявляется усилением катаболических и анаболических процессов с преобладанием последних по сравнению с контролем и аллоксан-индуцированными крысами на 21-й и 28-й дни эксперимента.

Ключевые слова: диабетическая остеопатия, коллаген I типа, β -CrossLaps, PINP, хондроитин сульфат, аллоксановый диабет.

EFFECT OF CHONDROITIN SULFATE ON THE TYPE I COLLAGEN METABOLISM IN THE COMPACT BONE IN ALLOXAN-INDUCED RATS

V.A. Vyatkin, E.G. Butolin, V.G. Ivanov

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Aim. To study the type I collagen metabolism in the compact bone in rats with alloxan-induced diabetes receiving sulfated glycosaminoglycans.

Methods. The study was performed on 67 white outbred male rats with body weight of 180–220 g. Mortality at diabetes reproduction was 44.8%. To clarify the role of exogenous glycosaminoglycans on bone collagen metabolism at diabetes mellitus, 16 animals with alloxan-induced diabetes received 1 mg/kg of chondroitin sulfate intramuscularly every second day. The second group (21 animals) with alloxan-induced diabetes did not receive any chondroitin sulfate. Control group included 10 intact animals who were administered a single injection on 0.5 ml of normal saline. The levels of type I collagen metabolism markers (PINP – aminoterminal propeptide of type I procollagen, a marker of bone formation; β -CrossLaps – β -isomerized carboxy-terminal cross-linking region of type I collagen, a marker of bone resorption) and the amount of total collagen were determined in homogenates of femoral shaft.

Results. Administration of alloxan to the animals has induced the development of diabetes mellitus. The levels of PINP and β -CrossLaps was significantly higher in alloxan-induced rats which were administered chondroitin sulfate compared to rats with «isolated» alloxan-induced diabetes by 21 ($p=0,001$) and 28 ($p=0,01$) days of follow-up, the level of total collagen was higher at 70% at 28 day of the experiment ($p=0,0004$).

Conclusion. Effect of sulfated glycosaminoglycans on type I collagen metabolism of the compact bone in animals with «isolated» alloxan-induced diabetes is manifested by intensified catabolic and anabolic processes with a predominance of the latter over the control and alloxan-induced rats at 21 and 28 days of the experiment.

Keywords: diabetic osteopathy, type I collagen, β -CrossLaps, PINP, chondroitin sulfate, alloxan diabetes.

В настоящее время к числу разнообразных хронических осложнений сахарного диабета (СД), поражающих практически все органы и ткани, относят различные формы диабетической остеопатии [2]. Клиническими исследованиями подтверждено, что остеопения у больных СД всегда приводит к учащению случаев переломов и увеличению срока их заживления, а следовательно, к снижению качества жизни [5, 6]. Многие стороны рассматриваемой проблемы остаются недостаточно ясными. Так, по разным источникам, частота поражения костной ткани (снижение минеральной плотности костной ткани) в различных участках бедренной кости при СД колеблется в весьма широких пределах: 6,8–90% [5]. Не со всей полной выяснен и патогенез диабетической остеопении [6].

Коллаген I типа – преобладающий белок остеоида – при взаимодействии с протеогликанами, содержащими сульфатированные формы гликозаминогликанов, регулирует процесс пространственного расположения минеральных компонентов в костной ткани и её роста [12], что подчёркивает важность дальнейшего изучения особенностей обмена костного коллагена при СД и характера влияния на этот процесс экзогенных сульфатированных гликозаминогликанов.

Аминотерминальный пропептид про-

коллагена I типа (PINP – от англ. N-terminal propeptide of type I collagen) служит маркёром формирования костной ткани [10]. Отщепление PINP осуществляется группой дисинтегрин-подобных матриксных металлопротеиназ (ADAMTS – от англ. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs), кодируемых генами ADAMTS-2, -3, -14, происходит во время внеклеточного этапа биогенеза коллагеновых фибрилл [14].

В результате совокупного действия катаболических факторов от молекулы коллагена I типа в ходе его распада отщепляются аминокислотные и карбокситерминальные фрагменты, называемые N-концевыми (NTX-I) и C-концевыми телопептидами (CTX-I), связанными поперечными «сшивками» соответственно. CTX-I представлен двумя формами: α -CTX и β -CTX. β -CTX в аминокислотной последовательности Глу-Лиз-Ала-Гис-Асп-Гли-Лиз-Арг содержит β -изомеризованную аспарагиновую кислоту (β -CrossLaps, от англ. β -isomerized carboxy-terminal cross-linking region of collagen type I – β -изомеризованный карбокситерминальный участок коллагена I типа с поперечными сшивками) и служит специфическим маркёром костной резорбции, отражая интенсивность распада коллагена I типа в относительно старой костной ткани [11].

Целью нашей работы было изучение обмена коллагена I типа в компактной кост-

ной ткани у крыс при аллоксановом диабете, а также диабете, протекающем на фоне введения сульфатированных форм гликозаминогликанов.

Эксперимент проведён на 67 беспородных белых крысах-самцах с массой тела 180–220 г, с соблюдением принципов гуманного обращения с животными, изложенных в Хельсинской декларации (2000). Животных содержали на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде и корму. Получена одобрительная форма локального этического комитета, аппликационный №371 от 23 июня 2013 г.

Инсулинзависимый СД моделировали путём однократного подкожного введения аллоксана тетрагидрата («Sigma-Aldrich», США) в дозе 170 мг/кг массы тела животного [1]. Летальность в ходе эксперимента составила 44,8%.

Оставшихся 37 аллоксан-индуцированных крыс поделили на две группы. Для выяснения влияния экзогенных гликозаминогликанов на обмен костного коллагена при СД 16 животным на фоне аллоксанового диабета вводили внутримышечно хондроитина сульфат («Хондрогард®», ФармФирма «Сотекс»), растворённый в 0,9% растворе натрия хлорида в дозе 1 мг/кг массы тела [8] через день. В другой группе (n=21) хондроитина сульфат не применяли.

Воспроизведение диабета контролировали по развитию гипергликемии и увеличению количества гликозилированного гемоглобина. Концентрацию глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом («Ольвекс Диагностикум»), уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в цельной крови — с применением тест-системы «NuscoCard-HbA1c» на рефлектометре «NuscoCard Reader II».

Контролем служили 10 крыс, которым однократно ввели 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Животных выводили из эксперимента под кратковременным эфирным наркозом на 21-й и 28-й дни. В гомогенатах диафиза бедренной кости определяли количество суммарного коллагена [4], PINP (иммуноферментный анализ — ИФА; «Cloud-Clone Corp.», США) и β-CrossLaps (ИФА; «IDS SERUM CrossLaps®», Великобритания). Количество суммарного коллагена выражали в миллимолях гидроксипролина на 1 кг массы сухой ткани (ммоль/кг), PINP и β-CrossLaps — в пикомолях на 1 мл надосадка гомогената (пг/мл).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 (Stat Soft). В группах выборки определяли медиану (Me) и межквартильный интервал (25%; 75%). Статистическую значимость различий между группами оценивали по U-критерию Манна-Уитни с критическим уровнем 0,05.

Введение аллоксана животным привело к развитию гипергликемии и увеличению концентрации HbA_{1c}. Уровень глюкозы в плазме крови натощак составил 194% (p=0,0002) и 152% (p=0,0004) по сравнению с контролем (4,77 [4,35; 5,08] ммоль/л) на 21-й и 28-й дни эксперимента соответственно. Количество HbA_{1c} увеличилось на 35% (p=0,0002) и 39% (p=0,0003) по сравнению с контролем (4,15 [4,0; 4,3]%) соответственно на 21-й и 28-й дни наблюдения. У аллоксан-индуцированных крыс на фоне введения хондроитина сульфата концентрация глюкозы и HbA_{1c} на 21-й день опыта выросла до 15,9 [13,14; 17,73] ммоль/л (p=0,0004) и 5,8 [4,75; 6,1] (p=0,002), на 28-й день она составила 140% (p=0,0004) и 136% (p=0,0006) по сравнению с контролем. Характер изменений данных двух показателей позволяет говорить о развитии диабета у экспериментальных животных.

Результаты анализа показателей метаболизма коллагена у экспериментальных животных приведены в табл. 1.

В динамике исследования у крыс с аллоксановым диабетом в диафизе бедренной кости отмечено увеличение концентрации β-CrossLaps на 21-й (p=0,047) и 28-й (p=0,0001) дни. Количество суммарного коллагена выросло на 83% к 21-му дню (p=0,0001), возвращаясь к исходному уровню на 28-й день аллоксанового диабета. При этом изменения концентрации PINP не были статистически значимыми.

Рост количества суммарного коллагена отмечен у аллоксан-индуцированных животных на фоне введения хондроитина сульфата, составляя 167% (p=0,0004) и 177% (p=0,0004) по отношению к контролю на 21-й и 28-й дни эксперимента соответственно. Концентрация PINP выросла к 21-му дню (p=0,044), не отличаясь от контроля на 28-й день опыта. Максимальная концентрация β-CrossLaps выявлена у грызунов с диабетом на 21-й день введения гликозаминогликана (p=0,0003), далее она снижалась, но отличалась от контроля к 28-му дню эксперимента (p=0,0002).

Сравнительный анализ показателей об-

Влияние хондроитина сульфата на обмен коллагена I типа в компактной костной ткани у крыс с аллоксановым диабетом

Показатель	Контроль, n=10	Аллоксановый диабет		Аллоксановый диабет + хондроитина сульфат	
		21-й день, n=10	28-й день, n=11	21-й день, n=8	28-й день, n=8
СК, ммоль/кг	118,99 [109,84; 122,6]	217,39*** [201,37; 219,68]	123,57 [121,74; 141,88]	199,09*** [176,2; 228,84]	210,53***,### [178,49; 228,84]
PINP, пг/мл	62,5 [0; 130]	3 [0; 3,2]	23,5 [20,4; 50]	134,9*,### [120,75; 213,5]	79,65# [73,7; 119,85]
β-CrossLaps, пг/мл	0 [0; 1]	6,15* [0; 9,3]	17,5*** [13,8; 20,5]	235,95***,## [160,2; 374,7]	61,9***,## [51,8; 185,85]

Примечания: статистическая значимость различий (p) с контролем (*) и между опытными группами «Аллоксановый диабет» и «Аллоксановый диабет + хондроитина сульфат» (°) – *#p <0,05; **##p <0,01; ***###p <0,001; СК – суммарный коллаген; PINP (от англ. N-terminal propeptide of type I collagen) – аминокислотный пропептид проколлагена I типа, маркер формирования костной ткани; β-CrossLaps (от англ. β-isomerized carboxy-terminal cross-linking region of collagen type I) – β-изомеризованный карбокситерминальный участок коллагена I типа с поперечными сшивками, маркер резорбции костной ткани.

мена коллагена у грызунов с диабетом и аллоксан-индуцированных крыс на фоне введения хондроитина сульфата выявил различия. Так, количество суммарного коллагена на фоне введения гликозаминогликана животным с диабетом было выше, чем у диабетических крыс на 28-й день эксперимента, отличаясь на 70% (p=0,0004). Концентрация PINP у грызунов с диабетом, которым не вводили хондроитина сульфат, оказалась существенно ниже: отличия выявлены на 21-й (p=0,0004) и 28-й (p=0,01) дни эксперимента. Аналогичные изменения претерпевал и уровень β-CrossLaps: был значительно выше у крыс с аллоксановым диабетом на фоне введения гликозаминогликана, чем у крыс с «изолированным» диабетом на 21-й (p=0,001) и 28-й (p=0,01) дни наблюдения.

В патогенезе развития диабетических осложнений в костной ткани значительную роль играет избыток глюкокортикоидов [13]. В экспериментах на грызунах показано, что при СД возрастает функциональная активность гипоталамо-надпочечниковой системы, в коре надпочечников усиливается синтез кортикостероидов, в крови повышается содержание контринсулярных глюкокортикоидов [3]. Избыток глюкокортикоидов стимулирует остеокластогенез [7], тем самым усиливая костную резорбцию и процесс деградации коллагена. Это обстоятельство объясняет увеличение концентрации β-CrossLaps в гомогенатах костной ткани у животных с аллоксановым диабетом.

С другой стороны, глюкокортикоиды снижают абсорбцию кальция в кишечнике и увеличивают его потери с мочой, что в итоге приводит к изменению concentra-

ции паратиреоидного гормона в крови [7]. В ряде работ был продемонстрирован анаболический эффект этого гормона [10, 13]. Применение терипаратида (препарата, содержащего рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон) показало увеличение концентрации NTX-I в моче и PINP в сыворотке крови у женщин с постменопаузальным остеопорозом [10], что в какой-то степени согласуется с результатами нашего исследования.

Более высокий уровень анаболической активности в гомогенатах компактной костной ткани у аллоксан-индуцированных крыс, которым вводили хондроитина сульфат, по сравнению с таковой как у здоровых, так и у диабетических животных, может объясняться следующим образом. Хондроитина сульфат подавляет экспрессию фосфолипазы A₂ и циклооксигеназы-2, таким образом снижая концентрацию простагландина E₂ [9]. В экспериментальных работах на клеточных и тканевых культурах был отмечен двойственный эффект простагландина E₂. В высоких концентрациях простагландин E₂ снижает, в низких – наоборот, повышает интенсивность синтеза коллагена I типа [13].

ВЫВОДЫ

1. Аллоксановый диабет у крыс приводит к усилению распада коллагена I типа в компактной кости на 28-й день эксперимента.

2. Введение хондроитина сульфата на фоне аллоксанового диабета сопровождается интенсификацией как синтеза, так и деградации коллагена I типа в компактной

костной ткани крыс с преобладанием анаболических процессов на 21-й и 28-й дни опыта по сравнению со здоровыми животными.

3. Сравнение показателей метаболизма коллагена выявило, что влияние сульфатированных гликозаминогликанов на обмен коллагена I типа у животных с диабетом проявляется усилением катаболических и анаболических процессов с преобладанием последних в компактной костной ткани по сравнению с аллоксан-индуцированными крысами на 21-й и 28-й дни наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Шорин Ю.П. Количественная оценка чувствительности экспериментальных животных к диабетогенному действию аллоксана // Пробл. эндокринол. — 1987. — №4. — С. 65–68. [Pal'chikova N.A., Selyatitskaya V.G., Shorin Yu.P. Quantitative assessment of the sensitivity of experimental animals to diabetes-inducing action of alloxan. *Problemy endokrinologii*. 1987; 4: 65–68. (In Russ.)]
2. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: МИА, 2011. — 480 с. [*Sakharnyy diabet: ostrye i khronicheskie oslozhneniya*. (Diabetes mellitus: acute and chronic complications.) Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow: MIA. 2011; 480 p. (In Russ.)]
3. Черкасова О.П., Кузнецова Н.В., Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г. Активность адренкортикальной системы при экспериментальном диабете у крыс // Сахар. диабет. — 2011. — №2. — С. 37–40. [Cherkasova O.P., Kuznetsova N.V., Palchikova N.A., Selyatitskaya V.G. Activity of the adrenocortical system in rats with experimental diabetes. *Sakharnyy diabet*. 2011; 2: 37–40. (In Russ.)]
4. Шараев П.Н., Богданов Н.Г., Ямолдинов Р.Н. Об обмене коллагена в коже при различной обеспеченности организма витамином К // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1976. — Т. 81, №6. — С. 665–666. [Sharaev P.N., Bogdanov N.G., Yamoldinov R.N. About the collagen

metabolism in skin and vitamin K status. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1976; 81 (6): 665–666. (In Russ.)]

5. Abdulameer S.A., Syed Sulaiman S.A., Hassali M.A. et al. Osteoporosis and type 2 diabetes mellitus: what do we know, and what we can do? // *Patient Prefer Adherence*. — 2012. — Vol. 6. — P. 435–448. — DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S32745>.
6. Abuhashish H.M., Al-Rejaie S.S., Al-Hosaini K.A. et al. Alleviating effects of morin against experimentally-induced diabetic osteopenia // *Diab. & Metab. Syndrome*. — 2013. — Vol. 5. — P. 5. — DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-5-5>.
7. Briot K., Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis // *RMD Open*. — 2015. — Vol. 1. — P. 1. — DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000014>.
8. Campo G.M., Avenoso A., Campo S. et al. Efficacy of treatment with glycosaminoglycans on experimental collagen-induced arthritis in rats // *Arthritis Res. Ther*. — 2003. — Vol. 5, N 3. — P. R122–R131. — DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar748>.
9. Iovu M., Dumais G., du Souich P. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate // *Osteoarthr. Cartil*. — 2008. — Vol. 16, suppl. 2. — P. S14–S18. — DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2008.06.008>.
10. Krege J.H., Lane N.E., Harris J.M. et al. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis // *Osteoporos. Int*. — 2014. — Vol. 25, N 9. — P. 2159–2171. — DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2646-0>.
11. Li M., Li Y., Zhang Z. Chinese Bone Turnover Marker Study: reference ranges for C-terminal telopeptide of type I collagen and procollagen I N-terminal peptide by age and gender // *PLoS ONE*. — 2014. — Vol. 9. — P. 8. — DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0103841>.
12. Parisuthiman D., Mochida Y., Duarte W.R. et al. Biglycan modulates osteoblast differentiation and matrix mineralization // *J. Bone Miner. Res*. — 2005. — Vol. 20, N 10. — P. 1878–1886. — DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.050612>.
13. Principles of bone biology. 2nd ed. / Ed. J.P. Bilezikian, L.G. Raisz, G.A. Rodan. — Academic Press, 2002. — 1696 p.
14. Steplewsky A., Fertala A. Inhibition of collagen fibril formation // *Fibr. Tissue Rep*. — 2012. — Vol. 5. — DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1755-1536-5-S1-S29>.

УДК 612.084: 616.89-008.19: 612.821: 612.822.2

СОДЕРЖАНИЕ БИОГЕННЫХ АМИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

Роман Владимирович Деев¹, Юлия Михайловна Шатрова¹, Антон Иванович Синицкий^{1*}, Наталья Сергеевна Молчанова¹, Асель Кинжебековна Юнусова¹, Ольга Борисовна Цейликман², Денис Александрович Козочкин¹, Максим Сергеевич Лапшин²

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, Россия;

²Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-806

Цель. Изучить изменения уровней биогенных аминов-нейромедиаторов в головном мозге в динамике развития экспериментального посттравматического стрессового расстройства у крыс.

Методы. Посттравматическое стрессовое расстройство моделировали путём содержания 48 беспородных лабораторных крыс-самцов в условиях постоянного и неизбежного воздействия сильного безусловного раздражителя. Контрольную группу составили 16 интактных животных, не подвергавшихся стрессорным воздействиям. Содержание 3,4-диоксифенилаланина, дофамина, норадреналина, адреналина и гамма-аминомасляной кислоты