

БИОЛОГИЯ

УДК 61:577.1

Л. В. Алексеева, С. С. Гамзин

АКТИВНОСТЬ ПЕПТИДИЛ-ДИПЕПТИДАЗЫ А В НЕРВНОЙ ТКАНИ КРЫС ПРИ ОДНОКРАТНОМ ДЕЙСТВИИ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Исследована активность пептидил-дипептидазы А в отделах мозга крыс после однократного действия пираретама, фенотропила, ноопепта через 0,5, 4, 24, 72 ч после инъекции. В условиях краткосрочного режима введения применяемых ноотропных препаратов выявлены общие тенденции изменений активности пептидил-дипептидазы А: наиболее высокая активность наблюдалась в гипофизе через 72 ч после инъекции фенотропила и стриатуме через 4 ч после инъекции пираретама и ноопепта. Маркерные изменения активности изученного фермента у крыс при однократном введении ноотропных препаратов в динамике наблюдений могут служить одними из ключевых биохимических характеристик возможного нейрохимического механизма их действия.

Ключевые слова: *активность пептидил-дипептидазы А, нервная ткань крыс, пираретам, фенотропил, ноопепт, однократное действие.*

Введение

В настоящее время достаточно широко проводятся исследования влияния синтетических ноотропных средств на метаболические процессы в организме. Одним из наиболее изучаемых в этом плане препаратов служит фенотропил [1–10].

Особый интерес представляют нейрохимические механизмы реализации ноотропных эффектов синтетических лекарственных препаратов. Вместе с тем практически отсутствуют исследования влияния синтетических ноотропов при различных режимах их введения, в том числе при однократном действии, на активность металлозависимых протеиназ.

В этом плане одним из ключевых ферментов, изучение активности которого может способствовать выявлению возможного нейрохимического механизма действия этих фармацевтических препаратов, является пептидил-дипептидаза А (ПДПА, обозначают так же, как АПФ (ангиотензин-превращающий фермент, кининаза II, дипептидил-карбоксипептидаза)).

Молекула соматического АПФ содержит два высокомолекулярных каталитически активных домена (N- и С-домены), которые различаются по некоторым свойствам. В организме обнаружены активные изоформы АПФ, состоящие только из одного домена. Для выяснения молекулярной природы различий доменов были получены кристаллические структуры доменов, содержащие специфические ингибиторы АПФ. Физиологические функции АПФ не ограничиваются его ролью в регуляции сердечно-сосудистой системы. Получены данные, свидетельствующие в пользу физиологической

значимости доменов. С-домен является основным местом превращения ангиотензина в организме, т. е. именно он участвует в регуляции кровяного давления. Роль N-домена менее связана с функцией ренин-ангиотензиновой системы и больше связана с обменом биологически активных пептидов, имеющих высокое сродство к этому домену (горалатид, люлиберин, энкефалин-гептапептид, пептидный бета-амилоид). Получены селективные ингибиторы, способные различать активные центры доменов [11].

Пептидил-дипептидаза А представляет собой цинксодержащую протеазу, ген которой картирован в хромосоме 17q23. По локализации она может быть как мембранно-связанной, ассоциированной с мембранами клеток многих тканей и органов, так и растворимой в разнообразных биологических жидкостях организма (кровь, лимфа, ликвор и т. д.) [12, 13].

Цель работы – исследовать активность пептидил-дипептидазы А нервной ткани крыс после однократного действия пираретама, фенотропила, ноопепта.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на 96 самцах белых беспородных крыс возрастом 3 месяца и массой 250–300 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария (температура 22–24 °С, относительная влажность воздуха 40–50 %) с естественным световым режимом на сбалансированной диете при свободном доступе к воде, удовлетворяющей требованиям «Руководства по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях» [14].

Для изучения однократного влияния ноотропных лекарственных средств на активность пептидил-дипептидазы А (ПДПА) пирарцетам вводили внутривентриально в дозе 300 мг/кг [15], фенотропил в дозе 100 мг/кг [16], ноопепт в дозе 10 мг/кг [17]. Контрольные животные получали эквивалентный объем физраствора. Крыс выводили из эксперимента через 0,5, 4, 24 и 72 ч после последней инъекции путем декапитации. После декапитации извлекали гипофиз, четверохолмие, продолговатый мозг, гипоталамус, гиппокамп, амигдалу, стриатум. Ткани погружали в физиологический раствор, охлажденный до 3 °С, после чего тщательно очищали их от оболочек и кровеносных сосудов. Активность пептидил-дипептидазы А (ПДПА) в отделах мозга определяли по образованию Gly-Arg из карбобензоксиглицил-Arg при pH 7,6 как активность, ингибируемую каптоприлом по методу Hurst P. L., Lovell-Smith C. J. (1981) [18], белок определяли методом Лоури [19]. Активность ПДПА выражали в нмоль образовавшегося продукта реакции за 1 мин инкубации в пересчете на 1 мг белка.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью следующих пакетов программ: Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США), Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., США) и BioStat 2009 Professional. Достоверность различий между группами определяли с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента (при $p \leq 0,05$) для сравнения средних независимых выборок с учетом предварительной проверки выборок на нормальность распределения. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка среднего. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p = 0,05$ ($P = 95\%$).

Результаты и обсуждение

Активность пептидил-дипептидазы А при действии пирарцетама в нервной ткани крыс представлена на рис. 1. Однократное введение пирарцетама вызывало снижение активности пептидил-дипептидазы А в гипофизе исследуемых животных по сравнению с контрольной группой в 2,09; 1,61; 1,31; 2,08 раза через 0,5, 4, 24 и 72 ч после инъекции соответственно. Четверохолмие ответило на однократное действие пирарцетама снижением активности ПДПА в 5,86 раза через 0,5 ч и повышением в 2,53 раза через 4 ч по сравнению с контрольной группой животных. В продолговатом мозге активность ПДПА после однократного действия пирарцетама оказалась выше в 4,06 раза через 0,5 ч и 6,53 раза через 4 ч по сравнению с контрольной группой животных.

В гипоталамусе активность исследуемого фермента снижалась при однократном действии пирарцетама в 1,43, 5,28 и 1,5 раза через 0,5, 4, и 24 ч соответственно, а через 72 ч повышалась в 1,83 раза по сравнению с контролем. Однократное введение пирарцетама вызывало в гиппокампе снижение активности ПДПА в 8,59 раза через 0,5 ч, в 5,28 раза через 4 ч, в 1,1 раза через 24 ч и повышение в 9,32 раза через 72 ч по сравнению с контрольной группой животных. Амигдала ответила на однократное действие пирарцетама снижением активности ПДПА через 0,5 ч в 25,87 раза, через 4 ч в 4,66 раза, повышением активности ПДПА через 24 ч в 1,41 раза, через 72 ч в 1,04 раза по сравнению с контрольной группой животных. В стриатуме активность пептидил-дипептидазы А снижалась в 3,3 и 2,11 раза через 0,5 и 24 ч соответственно, повышалась в 1,64 раза через 4 ч по сравнению с контролем.

Активность пептидил-дипептидазы А при действии фенотропила в нервной ткани крыс показана на рис. 2. Однократное введение фенотропила вызывало снижение активности пептидил-дипептидазы А в гипофизе по сравнению с контрольной группой животных в 1,76 через 0,5 ч и 1,5 раза через 4 ч, а также повышение активности фермента в 2,72 и 1,44 раза через 24 и 72 ч соответственно. В четверохолмие наблюдалось снижение активности ПДПА в 1,22 раза через 24 ч и повышение в 3,45 раза через 72 ч по сравнению с контролем. Продолговатый мозг на однократное введение фенотропила по сравнению с контрольной группой отвечал повышением активности пептидил-дипептидазы А в 8,03 раза через 4 ч и снижением активности в 3,38 раза и 1,99 раза через 24 и 72 ч соответственно.

При однократном введении фенотропила, по сравнению с контролем, в гипоталамусе наблюдалось снижение активности ПДПА в 8,75 и 1,89 раза через 0,5 и 4 ч соответственно и повышение активности исследуемого фермента в 2,33 раза через 72 ч. В гиппокампе однократное введение фенотропила вызывало снижение активности пептидил-дипептидазы А через 0,5 ч в 16,54 раза, через 4 ч в 1,31 раза, повышение активности фермента в 9,03 раза через 24 ч и в 2,96 раза через 72 ч по сравнению с контрольной группой животных. Однократное действие фенотропила в амигдале по сравнению с контролем вызывало снижение активности ПДПА в 21,86 раза через 0,5 ч, 2,46 раза через 4 ч, повышение активности фермента в 4,52 раза через 24 ч. В стриатуме обнаружено снижение активности ПДПА после однократного действия фенотропила в 4,21 и 2,45 раза через 0,5 и 72 ч соответственно и повышение активности исследуемого

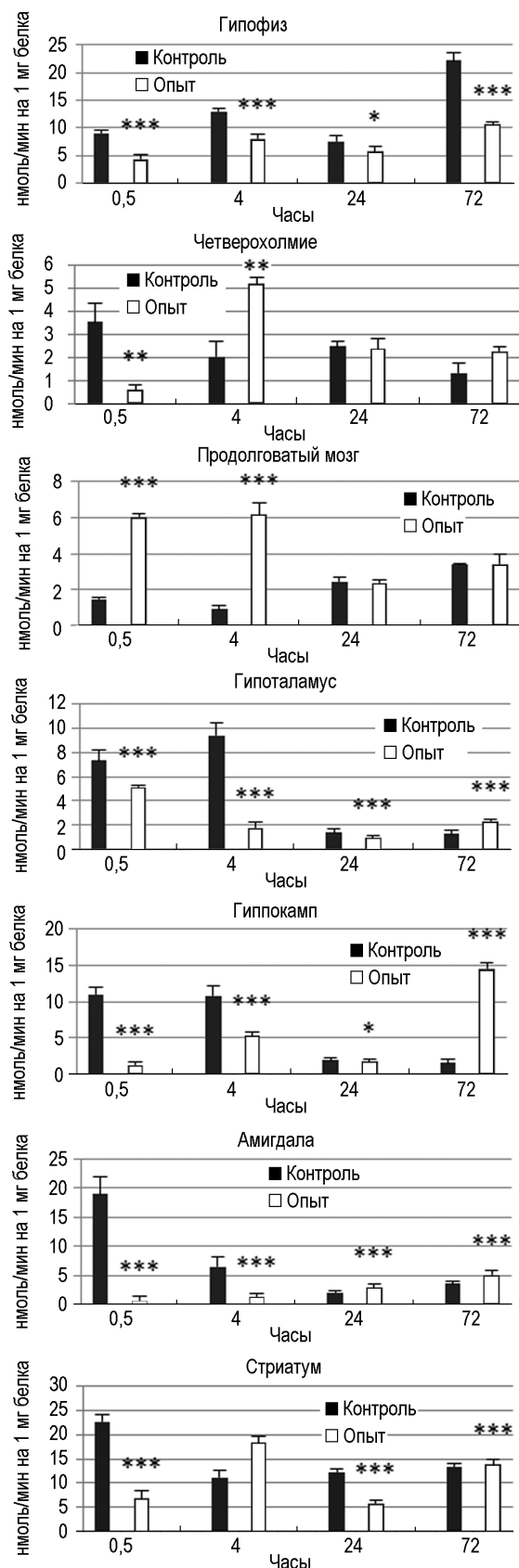


Рис. 1. Активность пептидил-дипептидазы А при действии пирацетама в нервной ткани крыс: $M \pm m$, $n = 6$; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля

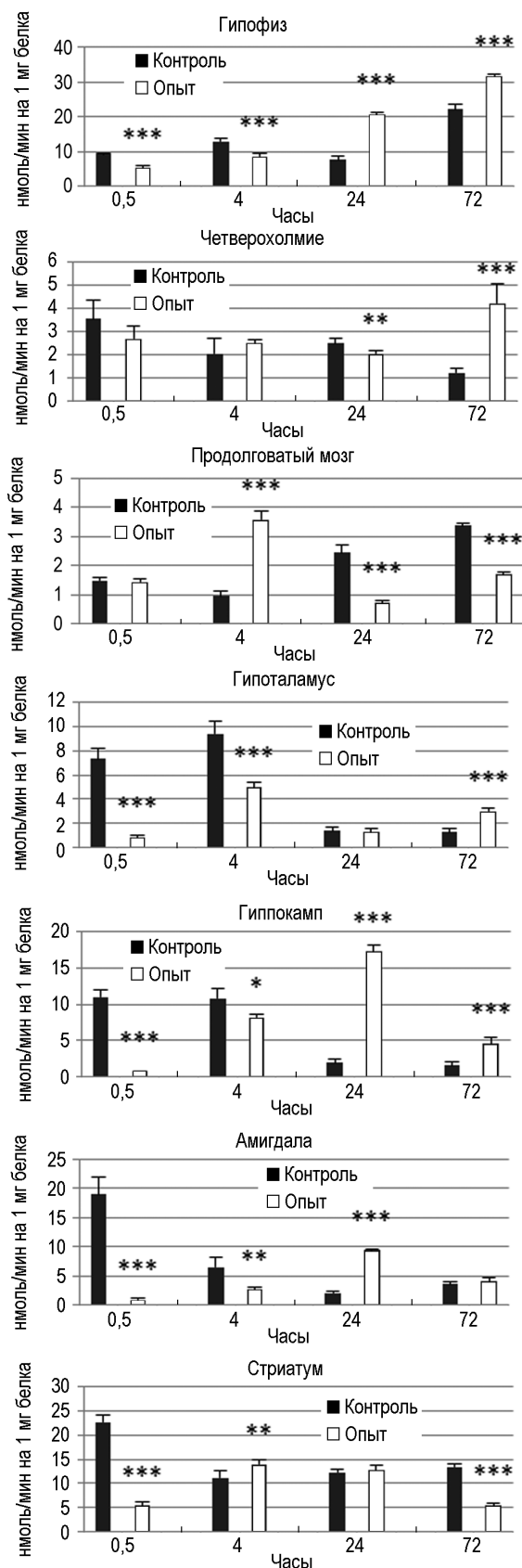


Рис. 2. Активность пептидил-дипептидазы А при действии фенпропиона в нервной ткани крыс: $M \pm m$, $n = 6$; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля

фермента в 1,25 раза через 4 ч по сравнению с контрольной группой животных.

Активность пептидил-дипептидазы А при действии ноопепта в нервной ткани крыс отражает рис. 3. Однократное введение ноопепта в гипофизе вызывало снижение активности пептидил-дипептидазы А через 0,5, 24 и 72 ч соответственно в 1,19, 1,69 и 1,82 раза по сравнению с контрольной группой животных. В четверохолмии по сравнению с контролем однократное введение ноопепта вызывало повышение активности ПДПА в 2,15, 5,66, 1,78, 9,95 раза через 0,5, 4, 24 и 72 ч после инъекции соответственно. В продолговатом мозге после однократного введения ноопепта зафиксировано повышение активности ПДПА в 8,79 и 1,5 раза соответственно через 4 и 24 ч по сравнению с контрольной группой животных. После однократного действия ноопепта в гипоталамусе зафиксировано снижение активности ПДПА через 0,5, 4 ч соответственно в 3,23, 2,97 раза и повышение активности ПДПА через 24 и 72 ч соответственно в 2,62 и 5,9 раза по сравнению с контрольной группой животных.

Гиппокамп ответил на однократное введение ноопепта снижением активности ПДПА через 0,5, 4, 24 часа соответственно в 4,74, 4,93, 3,80 раза и повышением активности пептидил-дипептидазы А через 72 ч в 10,23 раза по сравнению с контролем. Однократное действие ноопепта вызывало снижение активности ПДПА в амигдале через 0,5 ч после введения препарата в 8,12 раза и повышение активности ПДПА через 24, 72 ч соответственно в 1,14 и 1,42 раза по сравнению с контролем. Однократное введение ноопепта вызывало снижение активности исследуемого фермента в стриатуме в 5,67 и 2,42 раза соответственно через 0,5 и 24 ч и повышение активности ПДПА в 1,57 раза через 4 ч после инъекции препарата по сравнению с контрольной группой животных.

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о маркерных изменениях активности пептидил-дипептидазы А у крыс при однократном введении ноотропных препаратов в динамике наблюдений: после однократного действия пирацетама, фенотропила, ноопепта через 0,5, 4, 24 и 72 ч после инъекции.

Проведенные ранее исследования других авторов показали целесообразность проведения экспериментальных исследований для изучения чувствительности биологических систем к действию влияющих на них факторов различной продолжительности, проявляющейся изменением метаболических показателей, в том числе при длительном воздействии [20–22].

В перспективе будет целесообразно рассмотреть динамику активности пептидил-дипептидазы А у крыс при длительном введении ноотропных препаратов (пирацетама, фенотропила, ноопепта)

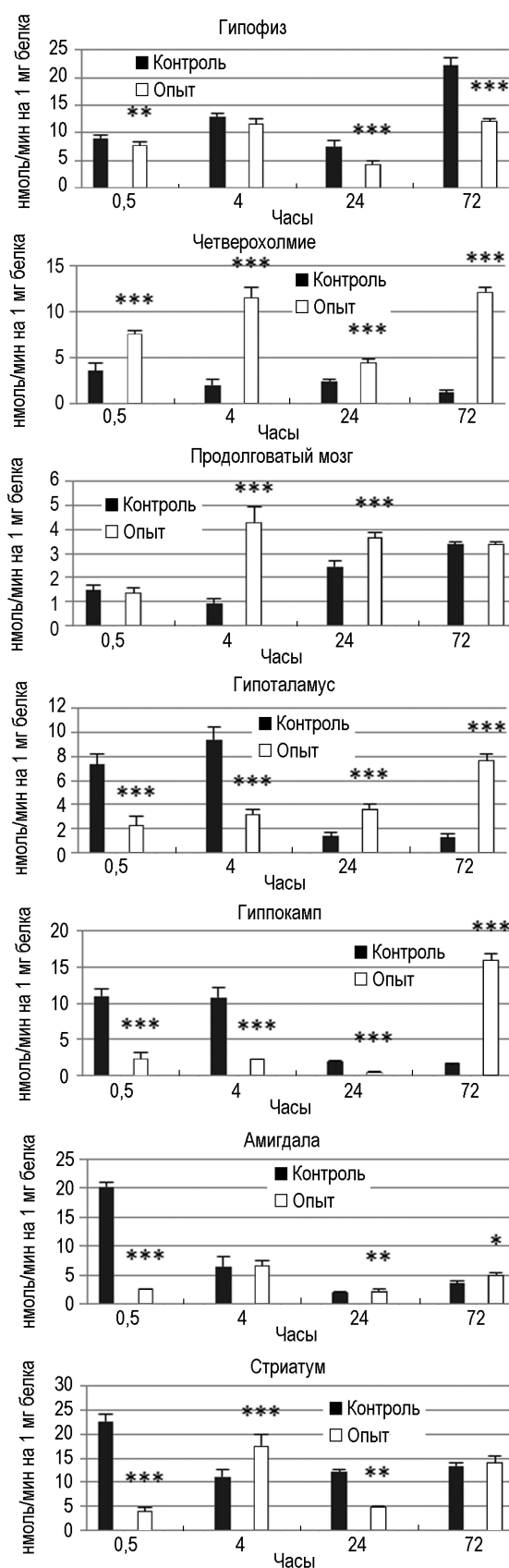


Рис. 3. Активность пептидил-дипептидазы А при действии ноопепта в нервной ткани крыс: $M \pm m$, $n = 6$; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ относительно контроля

и сопоставить ее с результатами, представленными в данной работе.

Выводы

1. Наиболее высокая активность пептидилдипептидазы А в нервной ткани крыс после однократного действия исследуемых ноотропных препаратов наблюдалась в гипофизе через 72 ч после инъекции и стриатуме через 4 ч после инъекции.

2. Гипофиз, по сравнению с контрольной группой, отвечал максимальным повышением активности пептидилдипептидазы А на однократное введение фенотропила.

3. Стриатум, по сравнению с контрольной группой, отвечал максимальным повышением активности пептидилдипептидазы А на однократное введение парацетама и ноопепта.

Список литературы

1. Гражданцева Н. Н., Самотруева М. А., Тюренок И. Н., Хлебцова Е. Б., Берестовицкая В. М., Васильева О. С. Иммунотропная активность фенотропила и его композиции с глутаминовой кислотой // Фармация. 2010. № 8. С. 38–40.
2. Магомедов М. М., Самотруева М. А., Берестовицкая В. М., Васильева О. С., Тюренок И. Н. Влияние производного фенотропила РГПУ-154 на фагоцитарную активность нейтрофилов при экспериментальной депрессии // Междунар. журн. эксперим. образования. 2015. № 2–2. С. 178–179.
3. Магомедов М. М., Самотруева М. А., Тюренок И. Н., Хлебцова Е. Б., Игейсинов Н. Г. Влияние фенотропила на активность каталазы в различных отделах коры головного мозга крыс линии Wistar в условиях экспериментального иммунного стресса // Междунар. журн. приклад. и фундам. исследований. 2011. № 5. С. 77–78.
4. Самотруева М. А., Тюренок И. Н., Теплый Д. Л., Лужнова С. А., Магомедов М. М. Выраженность иммунокорректирующих свойств фенотропила при применении в различные сроки относительно индукции иммуносупрессии // Мед. иммунология. 2009. № 6. С. 567–570.
5. Самотруева М. А., Тюренок И. Н., Теплый Д. Л., Серезникова Т. К., Магомедов М. М., Прилучный С. В. Иммуномодулирующие эффекты фенотропила и его органических солей // Астрахан. мед. журнал. 2011. № 1. С. 100–103.
6. Самотруева М. А., Тюренок И. Н., Теплый Д. Л., Серезникова Т. К., Хлебцова Е. Б. Психоиммуномодулирующее действие фенотропила у иммунострессированных животных // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2011. № 1. С. 59–62.
7. Тюренок И. Н., Багметова В. В., Шишкина А. В., Берестовицкая В. М., Васильева О. С., Остроглядоев Е. С. Гендерные отличия в действии фенотропила и его структурного аналога – соединения РГПУ-95 на тревожно-депрессивное поведение животных // Эксперим. и клин. фармакология. 2010. Т. 73, № 11. С. 10–14.
8. Тюренок И. Н., Галимзянов Х. М., Теплый Д. Л., Самотруева М. А., Лужнова С. А. Экспериментальное изучение иммунокорректирующих свойств фенотропила в аспекте «доза-эффект» // Иммунология. 2009. № 5. С. 302–305.
9. Тюренок И. Н., Самотруева М. А., Гражданцева Н. Н., Хлебцова Е. Б., Берестовицкая В. М., Васильева О. С. Иммуномодулирующие свойства композиции фенотропила и глутаминовой кислоты // Биомедицина. 2011. № 3. С. 63–69.
10. Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Luzhnova S. A., Magomedov M. M., Kuleshevskaya N. R., Serezhnikova T. K. Experimental learning of dose-related influence of phenotropil on humoral link of immunogenesis // European Journal of Natural History. 2010. № 3. P. 61–62.
11. Елисеева Ю. Е., Кугаевская Е. В. Структура и физиологическое значение доменов ангиотензинпревращающего фермента // Биомед. химия. 2009. Т. 55, № 4. С. 397–414.
12. Хлопонин Д. П., Кротова Ю. Н., Иванов И. В. Особенности фармакологии современных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (на примере мозексиприла) // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2007. Т. 6, № 5. С. 99–106.
13. Zhu Yi Zhun, Lee How Sung. Angiotensin converting enzyme inhibition after myocardial infarction // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. 2000. Vol. 8. P. 85–90.
14. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. М.: Профиль-2С, 2010. 358 с.
15. Назарова Г. А., Золотов Н. Н., Крупина Н. А., Крайнева Н. А., Гарибова Т. Л., Воронина Т. А. Изменение активности пролинспецифических пептидаз при экспериментальном моделировании ретроградной амнезии // Эксперим. и клин. фармакология. 2007. Т. 70, № 6. С. 6–8.
16. Белоусов Ю. Б., Мухина М. А. Фенотропил – ноотропный препарат нового поколения // Качествен. клин. практика. 2005. № 3. С. 1–9.
17. Коваленко Л. П., Смольникова Н. М., Алексеева С. В., Немова Е. П., Сорокина А. В., Мирамедова М. Г., Курапова С. П., Сидорина Е. И., Кулакова А. В., Даугель-Дауге Н. О. Доклиническое изучение токсичности ноопепта // Эксперим. и клин. фармакология. 2002. Т. 65, № 1. С. 62–64.
18. Hurst P. L., Lovell-Smith C. J. Optimized assay for serum angiotensin-converting enzyme activity // Clin. Chem. 1981. Vol. 27. P. 2048–2052.
19. Lowry O. H., Rosebrought N. J., Farr A. G., Randall R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. 1951. V. 193, № 1. P. 265–275.
20. Ласукова О. В., Маслов Л. Н., Крылатов А. В., Ласукова Т. В. Влияние агонистов каннабиноидных рецепторов на резистентность миокарда к действию ишемии и реперфузии // Вестн. Томского гос. пед. ун-та (TSPU Bulletin). 2012. Вып. 7 (122). С. 116–121.
21. Низкодубова С. В., Ласукова Т. В. Влияние ультрадисперсных порошков пьезокерамики на некоторые показатели крови крыс при длительном хроническом воздействии // Вестн. Томского гос. пед. ун-та (TSPU Bulletin). 2012. Вып. 7 (122). С. 122–128.
22. Низкодубова С. В., Ласукова Т. В., Легостин С. А. Применение липидов сапропеля для коррекции нарушений метаболизма печени крыс при токсико-химическом гепатите // Вестн. Томского гос. пед. ун-та (TSPU Bulletin). 2013. Вып. 8 (136). С. 94–99.

Алексеева Л. В., профессор.

Тверская государственная сельскохозяйственная академия.
Ул. Маршала Василевского (Сахарово), 7, Тверь, Россия, 170904.
E-mail: alekseeva_lud@mail.ru

Гамзин С. С., ассистент кафедры.

Тверская государственная сельскохозяйственная академия.
Ул. Маршала Василевского (Сахарово), 7, Тверь, Россия, 170904.
E-mail: s.gamzin@lenta.ru

Материал поступил в редакцию 16.09.2015.

L. V. Alekseeva, S. S. Gamzin

ACTIVE PEPTIDE-DIPEPTIDASE A IN TISSUES OF RATS NEYRVNOY SINGLE ACTION NOOTROPICS

The activity of peptidyl-dipeptidase A in the brain of rats following single fold action piracetam, phenotropil, noopept after 0.5 hours, 4 hours, 24 hours, 72 ca-meat after injection. In terms of short-term mode of administration used nootropics general trends identified changes in the activity peptidyl-dipeptidase A: the highest activity was observed in the pituitary gland at 72 hours after injection phenotropil and the striatum 4 hours after injection of piracetam and noopept. Marker-tion measurable activity of the enzyme studied in rats after a single dose pre-nootropic preparations in the dynamics of observation can serve as one of the key biochemical characterized-tics possible neurochemical mechanism of action.

Key words: *activity peptidildipeptidazy A, nervous tissue of rats, piracetam, fenotropil, noopept, single action.*

References

1. Grazhdantseva N. N., Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Khlebtsova E. B., Berestovitskaya V. M., Vasil'eva O. S. Immunotropnaya aktivnost' fenotropila i ego kompozitsii s glutaminovoy kislotoy [Immunotropic activity of phenotropil and his compositions with glutamic acid]. *Farmatsiya – Farmaceutics*, 2010, no. 8, pp. 38–40 (in Russia).
2. Magomedov M. M., Samotrueva M. A., Berestovitskaya V. M., Vasil'eva O. S., Tyurenkov I. N. Vliyaniye proizvodnogo fenotropila RGPU-154 na fagotsitarnuyu aktivnost' neytrofilov pri eksperimental'noy depressii [Effect of derivative phenotropil WPC-154 on the phagocytic activity of neutrophils in experimental depression]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya – International Journal of Experimental Education*, 2015, no. 2–2, pp. 178–179 (in Russia).
3. Magomedov M. M., Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Khlebtsova E. B., Igeysinov N. G. Vliyaniye fenotropila na aktivnost' katalazy v razlichnykh otdelakh kory golovnogo mozga kryis linii Wistar v usloviyakh eksperimental'nogo immunnogo stressa [Influence of phenotropil on catalase activity in different parts of the cerebral cortex of Wistar rats in experimental immune stress]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy – International Magazine of Applied and Fundamental Research*, 2011, no. 5, pp. 77–78 (in Russia).
4. Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Teplyy D. L., Luzhnova S. A., Magomedov M. M. Vyrazhennost' immunokorrigiruyushchikh svoystv fenotropila pri primenenii v razlichnyye sroki otositel'no induktsii immunosupressii [Intensity of phenotropil immunocorrective properties when used in different periods with respect to induction immunosuppression]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2009, no. 6, pp. 567–570 (in Russia).
5. Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Teplyy D. L., Serezhnikova T. K., Magomedov M. M., Priluchnyy S. V. Immunomoduliruyushchiye efekty fenotropila i ego organicheskikh soley [Immunomodulatory effects of phenotropil and its organic salts]. *Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal – Astrakhan Medical Journal*, 2011, no. 1, pp. 100–103 (in Russia).
6. Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Teplyy D. L., Serezhnikova T. K., Khlebtsova E. B. Psichoimmunomoduliruyushcheye deystviye fenotropila u immunostressirovannykh zivotnykh [Psycho immunomodulatory effects of phenotropil of immune stressed animals]. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2011, no. 1, pp. 59–62 (in Russia).
7. Tyurenkov I. N., Bagmetova V. V., Shishkina A. V., Berestovitskaya V. M., Vasil'eva O. S., Ostroglyadov E. S. Gendernyye otlichiya v deystvii fenotropila i ego strukturnogo analoga – soedineniya RGPU-95 na trevozhno-depressivnoye povedeniye zivotnykh [Gender differences in phenotropil effects and its structural analogs-compounds WPC-95 on anxiety-depressive behavior of animals]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya – Experimental and Clinical Pharmacology*, 2010, vol. 73, no. 11, pp. 10–14 (in Russia).
8. Tyurenkov I. N., Galimzyanov H. M., Teplyy D. L., Samotrueva M. A., Luzhnova S. A. Eksperimental'noye izucheniye immunokorrigiruyushchikh svoystv fenotropila v aspekte "doza-effekt" [Experimental study of immunocorrective properties of phenotropil in terms of "dose-response"]. *Immunologiya – Immunology*, 2009, no. 5, pp. 302–305 (in Russia).
9. Tyurenkov I. N., Samotrueva M. A., Grazhdantseva N. N., Khlebtsova E. B., Berestovitskaya V. M., Vasil'eva O. S. Immunomoduliruyushchiye svoystva kompozitsii fenotropila i glutaminovoy kisloty [Immunomodulatory properties of the composition of phenotropil and glutamic acid]. *Biomeditsina – Biomedicine*, 2011, no. 3, pp. 63–69 (in Russia).
10. Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Luzhnova S. A., Magomedov M. M., Kuleshevskaya N. R., Serezhnikova T. K. Experimental learning of dose-related influence of phenotropil on humoral link of immunogenesis. *European Journal of Natural History*, 2010, no. 3, pp. 61–62.

11. Eliseeva Yu. E., Kugaevskaya E. V. Struktura i fiziologicheskoye znachenie domenov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta [Structure and physiological significance of angiotensin-converting enzyme domains]. *Biomeditsinskaya khimiya*, 2009, vol. 55, no. 4, pp. 397–414 (in Russia).
12. Khloponin D. P., Krotova Yu. N., Ivanov I. V. Osobnosti farmakologii sovremennykh inhibitorov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta (na primere moeksiprila) [Pharmacology of modern angiotensin converting enzyme inhibitors (for example moexipril)]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2007, vol. 6, no. 5, pp. 99–106 (in Russia).
13. Zhu Yi Zhun, Lee How Sung. Angiotensin converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.*, 2000, vol. 8, pp. 85–90.
14. *Rukovodstvo po laboratornym zivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh* [Guidance on laboratory animals and alternative models in biomedical research]. Eds. N. N. Karkischenko, S. V. Grachev. Moscow, Profil'-2S Publ., 2010. 358 p. (in Russia).
15. Nazarova G. A., Zolotov N. N., Krupina N. A., Krayneva N. A., Garibova T. L., Voronina T. A. Izmeneniye aktivnosti prolinspetsificheskikh peptidaz pri eksperimental'nom modelirovanii retrogradnoy amnezii [Changes in proline peptidase activity in experimental modeling of retrograde amnesia]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya – Experimental and Clinical Pharmacology*, 2007, vol. 70, no. 6, pp. 6–8 (in Russia).
16. Belousov Yu. B., Mukhina M. A. Fenotropil – nootropnyy preparat novogo pokoleniya [Phenotropil – nootropics of new generation]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika – Good clinical practice*, 2005, no. 3, pp. 1–9 (in Russia).
17. Kovalenko L. P., Smol'nikova N. M., Alekseeva S. V., Nemova E. P., Sorokina A. V., Miramedova M. G., Kurapova S. P., Sidorina E. I., Kulakova A. V., Dauge'l'-Dauge N. O. Doklinicheskoye izucheniye toksichnosti noopepta [Preclinical toxicity studies of noopept]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya – Experimental and Clinical Pharmacology*, 2002, vol. 65, no. 1, pp. 62–64 (in Russia).
18. Hurst P. L., Lovell-Smith C. J. Optimized assay for serum angiotensin-converting enzyme activity. *Clin. Chem.*, 1981, vol. 27, pp. 2048–2052.
19. Lowry O. H., Rosebrought N. J., Farr A. G., Randall R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951, vol. 193, no. 1, pp. 265–275.
20. Lasukova O. V., Maslov L. N., Krylatov A. V., Lasukova T. V. Vliyaniye agonistov kannabinoidnykh receptorov na rezistentnost' miokarda k deystviyu ishemii i reperfuzii [Effect of cannabinoid receptor agonists on the cardiac resistance to impact of ischemia and reperfusion]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta – TSPU Bulletin*, 2012, vol. 7 (122), pp. 116–121 (in Russia).
21. Nizkodubova S. V., Lasukova T. V. Vliyaniye ul'tradispersnykh poroshkov p'ezokeramiki na nekotorye pokazateli krovi krysa pri dlitel'nom khronicheskom vozdeystvii [Effect of ultrafine powders of piezoelectric ceramics for some blood parameters in rats during their long-term chronic exposure]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta – TSPU Bulletin*, 2012, vol. 7 (122), pp. 122–128 (in Russia).
22. Nizkodubova S. V., Lasukova T. V., Legostin S. A. Primeneniye lipidov sapropelya dlya korrektsii narusheniy metabolizma pecheni krysa pri toksiko-khimicheskom gepatite [Correction of energy metabolism impairments in tetrachlormethane-poisoned rat liver tissue by means of sapropel lipids]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta – TSPU Bulletin*, 2013, vol. 8 (136), pp. 94–99 (in Russia).

Alekseeva L. V.

Tver State Agricultural Academy.

Ul. Marshal Vasilevsky (Sakharovo), 7, Tver, Russia, 170904.

E-mail: alekseeva_lud@mail.ru

Gamzin S. S.

Tver State Agricultural Academy.

Ul. Marshal Vasilevsky (Sakharovo), 7, Tver, Russia, 170904.

E-mail: s.gamzin@lenta.ru