

УДК 577.17:591.16:612.62

ЗМІНА КОНЦЕНТРАЦІЇ ФОЛІКУЛОСТИМУЛЮЮЧОГО ГОРМОНУ ТА ЕСТРАДІОЛУ У ДОМАШНІХ КІШОК ПРОТЯГОМ ЕСТРАЛЬНОГО ЦИКЛУ ТА ЗА ВВЕДЕННЯ СИНТЕТИЧНИХ АНАЛОГІВ ПРОГЕСТЕРОНУ

Ю. В. Щербакова
julia-b@ukr.net

Одеський державний аграрний університет, вул. Пантелеймонівська, 13,
Одеса, 65012, Україна

У статті наведені дані щодо зміни концентрації фолікулостимулюючого гормону у крові домашніх котів протягом естрального циклу та взаємозв'язок з концентрацією естрадіолу у сироватці крові залежно від овуляції. У кішок, в яких була індукована овуляція, концентрація фолікулостимулюючого гормону поступово зростає протягом еструсу, досягаючи максимального значення до 4-ї доби, і становить 2,7 нг/мл, а потім поступово знижується до 10-ї доби циклу, досягаючи базального рівня. Концентрація естрадіолу також підвищується до 42,3 пг/мл на 5-ту добу циклу, а потім різко знижується і до 10-ї доби сягає базального значення. У кішок, в яких овуляція не була індукована, рівень фолікулостимулюючого гормону мав два піки збільшення: на 4-ту та на 10-ту добу дослідів — 2,6 та 1,8 нг/мл відповідно. Це підвищення співпадає з піками концентрації естрадіолу у сироватці крові у тій же групі. Досліджено вплив синтетичних аналогів прогестерону — мегестролу ацетату та пролігестону на статевий цикл хатніх кішок. У тварин з нормальним естральним циклом рівень естрадіолу у сироватці крові збільшується до максимальних значень — 46,5–47,0 пг/мл до 8-ї доби від перших проявів проеструсу, що співпадає зі збільшенням концентрації фолікулостимулюючого гормону. Тварини, що отримували мегестрол ацетат не проявили ознак переходу до фази еструсу, при цьому у крові відмічено низьку концентрацію як фолікулостимулюючого гормону, так і естрадіолу. Відновлення статевого циклу у кішок, що отримували мегестрол ацетат, спостерігалось в середньому через 10–14 діб. Дія пролігестону виявилася більш швидкою та значно тривалішою — до 6 місяців, що зумовлено його депонуванням у підшкірній жирівій клітковині та поступовим вивільненням протягом довгого періоду.

Ключові слова: ФОЛІКУЛОСТИМУЛЮЮЧИЙ ГОРМОН, ЕСТРАДІОЛ, МЕГЕСТРОЛ АЦЕТАТ, ПРОЛІГЕСТОН, СИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ ПРОГЕСТЕРОНУ, ЕСТРАЛЬНИЙ ЦИКЛ, ДОМАШНІ КІШКИ

CHANGES IN THE CONCENTRATION OF FOLLICLE STIMULATING HORMONE AND ESTRADIOL IN DOMESTIC CATS DURING ESTRUS CYCLE AND IN APPLYING OF SYNTHETIC ANALOGUE OF PROGESTERONE

I. V. Shcherbakova
julia-b@ukr.net

Odessa state agrarian university, Panteleimonivska str., 13, Odessa, 65012, Ukraine

The article presents data on changes in the concentration of follicle-stimulating hormone in the blood of domestic cats during the estrous cycle and the relationship with the concentration of estradiol in serum depending on ovulation. Cats, which induced ovulation follicle stimulating hormone concentration gradually increases during estrus reaching the maximum value to the fourth day and 2.7 ng/ml, and then gradually decreases to the 10th day of the cycle reaching basal levels. The concentration of estradiol also increased to 42.3 pg/ml fifth day of the cycle, and then rapidly decreases and reaches to the 10th day of the

basal value. Cats in which ovulation was induced levels of follicle stimulating hormone was increased by two peaks on the 4th and 10th day of the experiment — 2.6 and 1.8 ng/ml, respectively. This increase coincides with peaks of estradiol concentration in the serum in the same group. The animals which has normal estrous cycle the estradiol levels in serum increased to maximum values — 46.5–47.0 pg/ml to the eighth day of the first manifestations of estrus, coinciding with increasing concentrations of follicle stimulating hormone. Animals treated with megestrol acetate did not show signs of estrus phase transition to, and the low levels observed concentration as follicle stimulating hormone and estradiol. Restoration of the estrus cycle in cats receiving megestrol acetate experienced an average of 10–14 days. Action proliheston was faster and much longer — up to 6 months, due to its deposition in subcutaneous adipose and gradual release over a long period.

Keywords: FOLLICLE-STIMULATING HORMONE, ESTRADIOL, MEGESTROL ACETATE, PROLIHESTON, SYNTHETIC ANALOGUE OF PROGESTERONE, ESTROUS CYCLE, DOMESTIC CATS

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ Фолликулостимулирующего Гормона И Эстрадиола у Домашних Кошек в Течении Эстрального Цикла И при Применении Синтетических Аналогов Прогестерона

Ю.В. Щербакова
julia-b@ukr.net

Одесский государственный аграрный университет, ул. Пантелеймоновская, 13,
Одесса, 65012, Украина

В статье приведены данные по изменению концентрации фолликулостимулирующего гормона в крови домашних кошек в течение эстрального цикла и взаимосвязь с концентрацией эстрадиола в сыворотке крови в зависимости от овуляции. У кошек, у которых была индуцирована овуляция, концентрация фолликулостимулирующего гормона постепенно растет в течение эструса, достигая максимального значения на 4-е сутки, и составляет 2,7 нг/мл, а затем постепенно снижается до 10-ых суток цикла, достигая базального уровня. Концентрация эстрадиола также повышается до 42,3 пг/мл на 5-е сутки цикла, а затем резко снижается и к 10-ым суткам достигает базального значения. У кошек, у которых овуляция не была индуцирована, уровень фолликулостимулирующего гормона имел два пика увеличения: на 4-е и 10-е сутки опыта — 2,6 и 1,8 нг/мл соответственно. Это повышение совпадает с пиками концентрации эстрадиола в сыворотке крови в той же группе. Исследовано влияние синтетических аналогов прогестерона — мегестрол ацетата и пролигестона на половой цикл домашних кошек. У животных с нормальным эстральным циклом уровень эстрадиола в сыворотке крови увеличивается до максимальных значений — 46,5–47,0 пг/мл до 8-ых суток от первых проявлений эструса, что совпадает с увеличением концентрации ФСГ. Животные, получавшие мегестрол ацетат не проявили признаков перехода к фазе эструса, при этом в крови отмечена низкая концентрация как фолликулостимулирующего гормона, так и эстрадиола. Восстановление полового цикла у кошек, получавших мегестрол ацетат, наблюдалось в среднем через 10–14 суток. Действие пролигестона оказалась более быстрым и значительно продолжительнее — до 6 месяцев, что обусловлено его депонированием в подкожной жировой клетчатке и постепенным высвобождением в течение долгого периода.

Ключевые слова: Фолликулостимулирующий Гормон, Эстрадиол, Мегестрол Ацетат, Пролигестон, Синтетические Аналоги Прогестерона, Эстральный Цикл, Домашние Кошки

Взаємозв'язок поведінкових, відбуваються в організмі кішок протягом
ендокринних змін і змін у гонадах, що фолікулярної та лютеїнової фаз після

стерильної або фертильної в'язки, під час вагітності та у післяпологовий період широко вивчається в останні роки [1, 2]. Прийнято вважати, що у кішок як і в інших тварин, розвиток фолікулів забезпечується впливом фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), а клінічні та поведінкові зміни, пов'язані з періодами проєструсу і еструсу обумовлені естрогенами [3].

Проте, на сьогодні немає вірогідних даних про зміну концентрації ФСГ у плазмі протягом естрального циклу. Якщо овуляція не відбувається, фолікули атрофуються, концентрація естрадіолу падає. Лютеїнова фаза не настає, і після декількох днів інтерєструсу починається чергова хвиля росту фолікулів [4]. Індукований або спонтанний викид ЛГ стимулює овуляцію і розвиток жовтих тіл. Як правило, самка підпускає самця на другий чи третій день після початку дозрівання фолікулів, однак, у деяких тварин різке підвищення ЛГ, як реакція на копуляцію, спостерігається лише на четвертий або п'ятий день. Це пов'язане з тим, що попереднє підвищення концентрації естрогену є необхідною умовою для викиду ЛГ і овуляції. Подальший розвиток репродуктивного циклу у кішок на відміну від собак залежить від фертильності в'язки [5].

Враховуючи постійне збільшення популяції кішок у світі, широко досліджується вплив природного прогестерону та його синтетичних аналогів, як засобів для регуляції статевого циклу. Прогестерон та його похідні широко застосовують у клінічній практиці як для тварин, так і для людей. Тому особливу увагу почали приділяти вивченню статевого циклу дрібних домашніх тварин та його регуляції, адже результати отримані в досліджах можуть бути використанні для подальших досліджень гормональних дисфункцій [6].

Мегестрол ацетат та пролігестон є одними з найбільш розповсюджених синтетичних аналогів прогестерону. Проте при вивченні фармакодинаміки цих препаратів, що застосовують для регуляції

статевого циклу у хатніх кішок, зокрема для попередження еструсу, не приділяли достатньої уваги на те, як вони впливають на концентрацію гонадотропних гормонів гіпофізу. Є лише припущення, що ці сполуки гальмують вивільнення фолікулостимулюючого гормону, що й призводить до гальмування прояву еструсу [7, 8].

Отже, актуальним є вивчення питання як змінюється концентрація фолікулостимулюючого гормону та естрадіолу у сироватці крові домашніх кішок протягом естрального циклу та за умов його корекції.

Метою нашої роботи було дослідити як змінюється концентрація фолікулостимулюючого гормону та естрадіолу у сироватці крові домашніх кішок протягом нормального астрального циклу та за умов використання прогестинів.

Матеріали і методи

До першої серії дослідів, в якій досліджували зміну концентрації ФСГ та естрадіолу протягом нормального естрального циклу, увійшли 12 клінічно здорових кішок абіссінської породи віком від одного до трьох років, які мали однакові умови утримання та годівлі. Тварин розділили на дві групи: до першої групи (n=6) увійшли тварини, еструс у яких закінчився індукцією овуляції, до другої групи (n=6) увійшли кішки, в яких копуляції не було. До другої серії дослідів, в якій досліджували зміни концентрації ФСГ та естрадіолу за введення прогестагенів, увійшли 18 клінічно здорових кішок абіссінської породи віком від одного до трьох років, які мали однакові умови утримання та годівлі. Тварин розділили на три групи: до першої групи (n=6) увійшли тварини, в яких еструс не регулювався за допомогою прогестагенів, до другої групи (n=6) увійшли кішки, яким задавали пероорально мегестрол ацетат у дозі 10 мг/кг одноразово під час проєструсу, до третьої групи (n=6) увійшли кішки, яким одноразово вводили

підшкірно пролігестон у дозі 1 мг/кг. У кішок натщесерце впродовж 10 діб брали венозну кров, центрифугували її та вимірювали концентрацію фолікулостимулюючого гормону та естрадіолу у сироватці. Концентрацію фолікулостимулюючого гормону визначали за допомогою тест-систем фірми Abnova (США), естрадіол визначали за допомогою тест-системи фірми Хема (Росія) відповідно до інструкції на мікропланшетному імуноферментному аналізаторі Labline-022 (Австрія). У планшет встановлювали відповідну кількість стріпів для вимірювання ФСГ. У кожну лунку додавали по 100 мкл стандартних розчинів, зразків та контрольної сироватки. Потім в усі лунки додавали по 100 мкл ензимного кон'югату. Планшет ретельно перемішували протягом 30 секунд. Потім проби інкубували за кімнатної температури протягом 3 годин. Аспірували вміст лунки і промили їх відповідно п'ять разів буферним розчином. Ретельно видалили вміст лунки і додали 100 мкл тетраметилбензидину та перемішали 10 секунд. Плашку інкубували 10 хвилин у темряві. Потім додали 50 мкл стоп-реагенту внаслідок чого вміст лунки має стати забарвлений у жовтий колір. Далі вимірювали оптичну щільність вмісту лунки при 450 нм довжині хвилі на мікропланшетному імуноферментному аналізаторі Labline-022 (Австрія).

Для визначення концентрації естрадіолу у плашку встановлювали відповідну кількість стріпів для вимірювання гормону. У відповідні лунки додали по 100 мкл калібрувальних проб, контрольної сироватки та дослідних проб. Інкубували за температури 37° С у термостаті протягом 30 хвилин. Після ретельної аспірації вмісту лунки плашку промили тричі буферним розчином. У кожну лунку додали по 100 мкл ензимного кон'югату. Інкубували плашку за температури 37° С у термостаті протягом 30 хвилин. Після ретельної аспірації вмісту лунки плашку промили п'ять разів буферним розчином. В усі лунки додали по

100 мкл розчину тетраметилбензидину, після чого вміст лунки було зафарбоване у синій колір. Планшет інкубували у темряві протягом 20 хвилин. Після інкубації додали по 50 мкл стоп-розчину, після чого вміст лунки змінило свій колір на жовтий. Вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі 450 нм. Отриманні дані обробляли за допомогою стандартних статистичних функцій Microsoft Excel.

Результати й обговорення

Кішки абіссінської породи належать до тих, в яких спостерігається раннє статеве дозрівання у віці приблизно 4–5 місяців та естральні цикли повторюються один за одним, якщо не відбулась овуляція. У першій серії дослідів у кішок з першої та другої дослідної групи перший відбір крові відбувався у період проєструсу. Про цей період свідчила реакція на самця, коли самка не підпускає його до себе, проте демонструє поведінковий прояв еструсу. Базальний рівень фолікулостимулюючого гормону у кішок обох дослідних груп був приблизно на одному рівні і становив 0,5–0,7 нг/мл (рис. 1).

Протягом 2, 3 та 4-ї доби відбувався перехід від фази проєструсу до фази еструсу, кішки допускали самців до садок. За цей час концентрація ФСГ у сироватці крові котів стрімко зростає і вже до 4-ї доби становить приблизно 2,62 нг/мл. Протягом 5-ї та 6-ї доби рівень ФСГ практично не змінюється, а потім починає спадати. Тварини першої дослідної групи були допущені до в'язки з самцем, тобто в них була індукована овуляція, а тварини з другої групи були ізольовані від самців. Приблизно на 4–5-ту добу у всіх кішок першої дослідної групи відбулась в'язка. Концентрація ФСГ у тварин з першої групи поступово знижується і вже до 10-ї доби сягає базального рівня приблизно 0,6–0,7 нг/мл. У кішок з другої групи, як і у тварин з першої групи, рівень ФСГ знижується протягом восьми діб з початку естрального циклу.

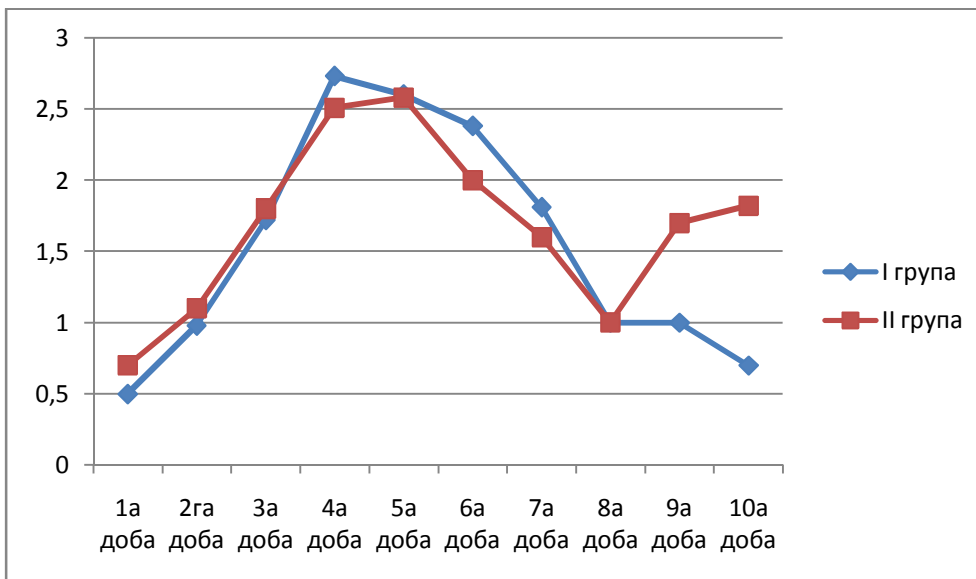


Рис. 1. Зміна концентрації фолікулостимулюючого гормону у кішок протягом естрального циклу, нг/мл

Проте, починаючи з 9-ї доби циклу, у тварин з другої дослідної групи рівень ФСГ починає стрімко зростати і за дві доби цей показник складає 1,7–1,9 нг/мл. Цей факт пов'язаний з тим, що у кішок з другої групи не відбулась індукція овуляції і як наслідок зрілі фолікули атрезувалися. У результаті чого не відбулося підвищення

рівня лютеїнізуючого гормону і гіпофізом заново починає синтезуватися ФСГ, що викликає новий ріст фолікулів, тобто тварина переходить до нового естрального циклу.

У сироватці крові кішок вимірювали рівень естрадіолу у той же період еструсу як і для визначення ФСГ (рис. 2).

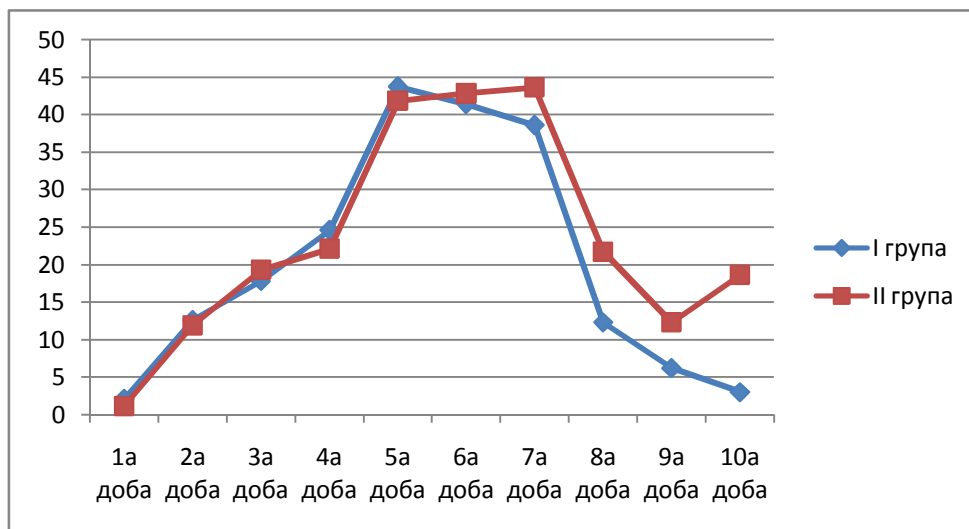


Рис. 2. Динаміка концентрації естрадіолу у сироватці крові домашніх кішок протягом естрального циклу, пг/мл

У тварин першої дослідної групи рівень естрадіолу поступово збільшується від базального 2,1–2,4 пг/мл на 1-шу добу досліді, що відповідає стадії проеструсу, до 43,7 пг/мл на 5-ту добу. Якщо порівняти зміну концентрації ФСГ гормону, то у

тварин з першої групи підвищення концентрації ФСГ співпадає з підвищенням концентрації естрадіолу. У кішок, як і в інших ссавців, ФСГ гормон впливає на ріст фолікулів в яєчниках, які, в свою чергу, починають все більше синтезувати

естрадіол, сприяючи переходу кішки від стадії проеструсу у стадію еструсу. Вже на 10-ту добу дослідів у тварин першої групи рівень естрадіолу у сироватці крові досяг базального рівня.

Що стосується тварин другої дослідної групи, в яких не була індукована овуляція, то до 5-ї доби не виявлено суттєвої різниці між двома групами тварин, рівень естрадіолу поступово збільшується, що корелює також і з підвищенням ФСГ. Проте, вже починаючи з 6-ї доби, спостерігається різниця між показниками у тварин з двох груп. У тварин з другої групи рівень естрадіолу досягає максимального значення лише на 7-му добу, що свідчить, що фолікули, в яких не відбулась овуляція, продовжують синтезувати естрадіол ще декілька діб, хоча рівень ФСГ починає падати. До 9-ї доби естрального циклу концентрація естрадіолу знизилась до 12,3 пг/мл, під час чого коти продовжували демонструвати відповідну статеву поведінку. На 10-ту добу дослідів у тварин другої групи рівень естрадіолу знову різко підвищився до 28,6 пг/мл, що співпадає з підвищенням ФСГ.

Фолікулостимулюючий гормон гіпофізу впливає на ріст фолікулів за

аналогією з іншими ссавцями. Збільшення концентрації естрадіолу у крові призводить до переходу від стадії проеструсу в еструс, внаслідок чого кішка допускає kota до в'язки, що індукує овуляцію. Саме індукція овуляції суттєво впливає на подальші зміни в концентрації як ФСГ, так і естрадіолу. Якщо овуляція не відбулась, кішка знову демонструє перехід до еструсу, минаючи всі проміжні фази, тобто спостерігається перекривання ефектів постійно підвищених концентрацій естрогену та періодів дозрівання фолікулів.

У результаті дослідження рівня ФСГ у сироватці крові кішок з другої серії дослідів з'ясовано, що у кішок першої групи, які не отримували синтетичні аналоги прогестерону та мали нормальний естральний цикл, рівень гормону з базального — 0,58 нг/мл на 1-шу добу дослідження (1-й день проеструсу — початок естрального циклу) поступово збільшувався до 4-ї доби (рис. 3). На 5-ту добу після початку естрального циклу концентрація ФСГ у сироватці крові кішок з першої групи досягла максимальної величини і становила 2,64 нг/мл.

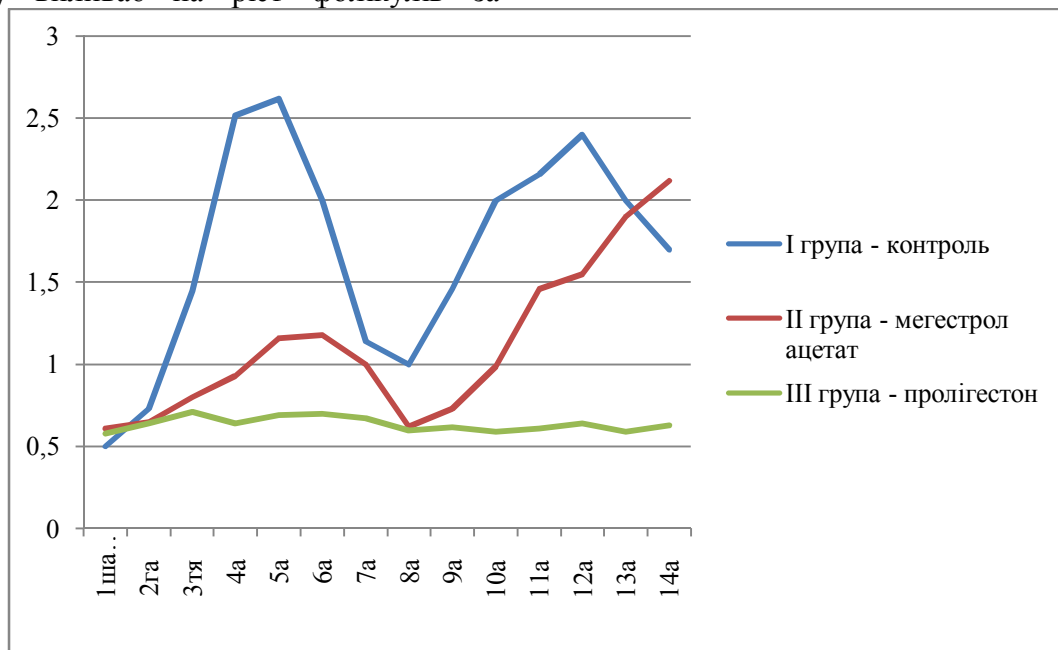


Рис. 3. Динаміка концентрації ФСГ у сироватці крові хатніх кішок протягом нормального естрального циклу та за умов використання синтетичних аналогів прогестерону, нг/мл

На 5-ту добу від початку естрального циклу у кішок першої групи реєструвалися явні поведінкові ознаки еструсу, що підтверджується піком вивільнення ФСГ. Концентрація гормону швидко знижується до 1,05 нг/мл на 8-му добу циклу, а потім знов збільшується. Цей факт можна пояснити тим, що у кішок не відбулась індукція овуляції в результаті чого вже зрілі фолікули атрезувалися. Унаслідок цього не відбувся сплеск рівня лютеїнізуючого гормону і гіпофізом знову починає синтезуватися ФСГ, що викликає новий ріст фолікулів, тобто тварина переходить до нового естрального циклу. На 12-ту добу від початку естрального циклу концентрація ФСГ становила 2,48 нг/мл, проте до НА 14-ту добу знижується до рівня 1,64 нг/мл.

Кішкам другої дослідної групи при перших проявах проеструсу вводили одноразово перорально мегестрол ацетат. Досліди показали, що концентрація ФСГ у сироватці крові кішок другої групи теж збільшується порівняно з початковим базальним рівнем, який складав 0,52–0,56 нг/мл і співпадав з таким у тварин першої (контрольної) групи. Як і у тварин першої групи, які мали нормальний естральний цикл, у кішок другої групи, що отримували мегестрол ацетат в якості засобу для пригнічення еструсу, поступово збільшується концентрація ФСГ і пік її приходиться на 5-ту добу від початку еструсу. Проте, збільшення концентрації гормону відбувається лише до рівня 1,2–1,4 нг/мл, що на 46,96 % менше, ніж у тварин контрольної групи, і цієї концентрації гормону у сироватці крові скоріше за все недостатньо для того, щоб відбувся перехід до фази еструсу з проеструсу. На 8–9-ту добу від перших ознак проеструсу у кішок другої групи концентрація ФСГ знов зменшується до базального рівня як і у тварин контрольної групи. Починаючи з 9-ї доби, концентрація ФСГ у кішок першої і другої груп починає збільшуватися, проте у тварин другої групи зростання рівня ФСГ відбувається повільніше, що пов'язане з дією мегестрол ацетату. Якщо у кішок з нормальним естральним циклом концентрація ФСГ

знову досягла максимальних значень на 12-ту добу досліду, то у тварин другої групи — на 14-ту добу. Проте, значення рівня гормону у тварин обох груп майже співпадає. Цей факт, напевно, пов'язаний з тим, що мегестрол ацетат, який задавали одноразово, повністю метаболізувався та вивівся з організму і у кішок відновився естральний цикл. У кішок третьої дослідної групи, яким вводили пролігестон, концентрація ФСГ протягом 14 діб досліду залишилась на базальному рівні. Естральний цикл у кішок третьої групи відновився через 4–6 місяців після введення препарату.

Паралельно з вимірюванням концентрації ФСГ у сироватці крові у кішок визначали рівень естрадіолу (рис. 4).

Дослідження показали, що у кішок першої групи, які мали звичайний естральний цикл, концентрація естрадіолу у сироватці крові збільшується пропорційно зростанню рівня ФСГ. Гонадотропний гормон стимулює збільшення фолікулів, які синтезують естрадіол. У тварин першої групи пік концентрації естрадіолу відбувся на 8-му добу від перших ознак проеструсу і склав 46,5–47,0 пг/мл. Потім концентрація естрадіолу поступово зменшується до 9-ї доби, проте її зменшення не відбувається до базального рівня. Так, у кішок, в яких не відбулася овуляція, фолікули, що розвивалися протягом першого тижня атрезувалися і вони знов увійшли в стадію проеструсу.

До 14-ї доби спостерігається друга хвиля підвищення концентрації естрадіолу. Порівняно з першою групою у кішок другої групи також спостерігається підвищення концентрації естрадіолу, проте максимальне її значення було в 3,46 рази менше ніж у кішок контрольної групи. До 10-ї доби концентрація гормону знижувалась, а, починаючи з 11-ї, почала зростати, що співпало зі збільшення вмісту ФСГ у сироватці крові.

У кішок третьої групи не відбувалося збільшення концентрації естрадіолу, який залишався на попередньому рівні.

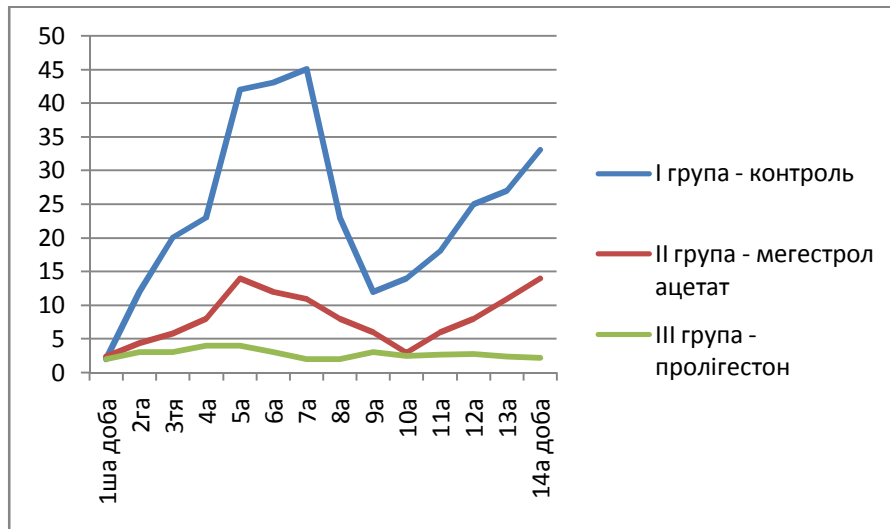


Рис. 4. Динаміка концентрації естрадіолу в сироватці крові хатніх кішок протягом нормального естрального циклу та за умов використання синтетичних аналогів прогестерону, нг/мл

Висновки

1. Встановлено, що концентрація фолікулостимулюючого гормону у сироватці крові домашніх кішок підвищується протягом естрального циклу, сприяючи росту фолікулів та підвищенню рівня естрадіолу.

2. З'ясовано, що залежно від того чи відбулася індукція овуляції суттєво відрізняється гормональний фон у тварин: якщо овуляція відбулась — рівень фолікулостимулюючого гормону та естрадіолу знижується до базального, в разі відсутності овуляції — концентрація фолікулостимулюючого гормону збільшується з 8-ї доби циклу, що призводить до підвищення концентрації естрадіолу.

3. Виявлено, що мегестрол ацетат та пролігестон гальмують синтез та вивільнення фолікулостимулюючого гормону, що призводить до гальмування фолікулогенезу, а відповідно й синтезу естрадіолу, що унеможливило прояв статевої циклічності.

4. При введенні домашнім кішкам пролігестону тривалість анестрального періоду складала у середньому 6 місяців на відміну від мегестрол ацетату, за введення якого ця тривалість складала лише 14 днів.

Перспективи подальших досліджень.

Планується вивчення питання як змінюється концентрація лютеонізуючого гормону у сироватці крові домашніх кішок протягом естрального циклу. Як впливають синтетичні аналоги прогестерону на вироблення лютеонізуючого гормону. Також планується

дослідження рівня прогестерону у домашніх котів залежно від індукції овуляції.

1. Gruzdeva E. A. Sex steroids hormones regulated function of cell phagocytosis Dr. biological sci. diss. Perm, 2003. 209 p. (In Russian).

2. Kevorkov N. N., Shvecov M. V., Shirshov S. V. Testosterone is a regulator of barrier function of immune system. *Interuniversity collection of scientific papers «Electrodermal activity, ion permeability and intercellular spaces»*. Perm, 1983. pp. 18–28 (in Russian).

3. Kirshenblat Y. D. Workshop of endocrinology. Moscow, HSE Publ., 1969, pp. 136–141 (in Russian).

4. Shilov Y. I., Kevorkov N. N. The influence of females sex steroids hormones to activity and early stages of development T- and B-lymphocytic systems. *The Immunology*, 1980, vol. 6, pp. 38–41 (in Russian).

5. Pedersen B. K., Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol. Rev.* 2000, Vol. 80, N. 3, P. 1055–1081.

6. Provinciali M., DiStefano G., Muzzioli M. et al. Relationship between 17(β-estradiol and prolactin in the regulation of natural killer cell activity during progression of endometriosis. *J. Endocrinol. Invest.* 1995, Vol. 18, P. 645–652.

7. Slijovic V. S., Warr G. W. Oestrogens and immunity. *Period. Biologorum.* 1973, Vol. 75, N 2, P. 231–244.

8. Sthoeger Z.M., Chiorazzi N., Lahita R.G. Regulation of the immune response by sex hormones. I. In vitro effects of estradiol and testosterone on pokeweed mitogen-induced human B cell differentiation. *J. Immunol.* 1988, Vol. 141, N 1, P. 9198.