

# ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕТРАПЕПТИДА ACETYL-(D-LYS)-LYS-ARG-ARG-AMIDE НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС WISTAR НА МОДЕЛИ ПАССИВНОГО ТАБАКОКУРЕНИЯ

Кузьмичева Н.А., Михайлова И.В., Смолягин А.И., Филиппова Ю.В.,  
Лившиц Н.М., Мирошниченко И.В.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Оренбург, Россия

**Резюме.** Особое место среди биорегуляторов иммунной системы занимают тетрапептиды – гомологи фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub>, обладающие церебропротекторными, нейропротекторными и антиоксидантными свойствами. Вместе с тем исследования практически не коснулись оценки иммуотропных свойств тетрапептидов на моделях воздействия ксенобиотиков, что делает актуальным исследования в данном аспекте. В работе была проведена оценка влияния тетрапептида Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (лабораторный шифр КК1) на иммунологические и биохимические параметры 72 самок крыс Wistar при их пассивном табакокурении. Опытные крысы подвергались фумигации табачным дымом по 8 часов. Синтетический пептид КК1 вводили интраназально в дозе 40 мкг/кг/сут пятикратно через день в течение 10 дней. Установлено, что котинин детектировался только в сыворотке крови крыс опытных групп, что подтверждает воздействие табачного дыма на организм экспериментальных животных. Показано, что изучаемый тетрапептид способствует тенденции к нормализации ряда иммунологических параметров у экспериментальных животных, подвергнутых пассивному табакокурению, которая выражалась в увеличении массы тимуса и количества спленоцитов и снижении ЦИК по отношению к параметрам курящих крыс группы. Выявлено, что пассивное табакокурение крыс сопровождалось общей тенденцией к кумуляции железа, свинца и никеля в периферической крови. Отмечено более выраженное увеличение концентрации кадмия, свинца и кобальта у крыс опытной группы по сравнению с содержанием данных микроэлементов в печени куривших животных, которым вводили тетрапептид КК1. В основе выявленных сдвигов иммунологических показателей может лежать, с одной стороны, гематотоксическое действие экотоксикантов, при котором в наибольшей степени страдает лимфоидная линия клеток, вызывая гипоплазию центральных и периферических

**Адрес для переписки:**

Кузьмичева Наталья Александровна  
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ  
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, 6.  
Тел.: 8 (987) 847-52-55.  
E-mail: kuzmichevanatalia85@gmail.com

**Address for correspondence:**

Natalia A. Kuzmicheva  
Orenburg State Medical University  
6 Sovetskaya St  
Orenburg  
460000, Russian Federation  
Phone: +7 (987) 847-52-55.  
E-mail: kuzmichevanatalia85@gmail.com

**Образец цитирования:**

Н.А. Кузьмичева, И.В. Михайлова, А.И. Смолягин, Ю.В. Филиппова, Н.М. Лившиц, И.В. Мирошниченко «Оценка влияния тетрапептида Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide на иммунологические и биохимические показатели крыс Wistar на модели пассивного табакокурения» // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 3. С. 321-328.  
doi: 10.46235/1028-7221-10008-EOT

© Кузьмичева Н.А. и соавт., 2023  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

**For citation:**

N.A. Kuzmicheva, I.V. Mikhailova, Yu.V. Filippova, A.I. Smolyagin, N.M. Livshits, I.V. Miroshnichenko "Effect of tetrapeptide Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide on immunological and biochemical parameters of Wistar rats using passive smoking models", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 3, pp. 321-328.  
doi: 10.46235/1028-7221-10008-EOT

© Kuzmicheva N.A. et al., 2023  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-10008-EOT

органов иммунитета. Видимый признак такого явления — уменьшение клеточности в органах кровотока и лимфоидных органах, что установлено в настоящей работе. С другой стороны, компоненты табачного дыма, действуя прооксидантно, могут нарушать клеточный окислительно-восстановительный гомеостаз, вызывая повреждение клеточных мембран, приводя в итоге к некрозу или апоптозу, что объясняет выявленное уменьшение количества тимоцитов, спленокариоцитов и снижение веса органов. Таким образом, полученные результаты позволяют использовать экспериментальную модель пассивного табакокурения для оценки эффективности тетрапептидов. Введение тетрапептида Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide пассивно курившим крысам способствует тенденции к нормализации массы тимуса и селезенки, числа тимоцитов и спленоцитов, снижению ЦИК. Целесообразным является дальнейшее изучение механизмов действия тетрапептидов на иммунную систему.

*Ключевые слова:* крысы, пассивное табакокурение, иммунологические показатели, биохимические показатели, синтетический тетрапептид КК1

## **EFFECT OF TETRAPEPTIDE ACETYL-(D-LYS)-LYS-ARG-ARG-AMIDE ON IMMUNOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF WISTAR RATS USING PASSIVE SMOKING MODELS**

**Kuzmicheva N.A., Mikhailova I.V., Filippova Yu.V., Smolyagin A.I., Livshits N.M., Miroshnichenko I.V.**

*Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation*

**Abstract.** Tetrapeptides, the homologues of adrenocorticotropic hormone fragment (15-18), play a special role among the bioregulators of the immune system. These compounds have cerebroprotective, neuroprotective and antioxidant properties. However, no available studies concerned the immunotropic properties of tetrapeptides in the models with exposure to xenobiotics, thus making such research quite relevant. Our study concerned the effects of tetrapeptide Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (laboratory code KK1) on the immunological and biochemical parameters of 72 female Wistar rats exposed to passive smoking. The experimental animals were fumigated with tobacco smoke for 8 hours. Synthetic peptide KK1 was administered intranasally at a dose of 40 µg/kg/day five times a day for 10 days. Cotinine was detected only in blood serum of rats from experimental groups, thus confirming a contribution of this tetrapeptide to the trend for normalization of some immunological parameters in experimental animals subjected to passive tobacco smoking, expressed as an increase in thymus mass and the number of splenocytes, and a decrease in the circulating immune complexes compared to the parameters of smoking rats of the group. We revealed that passive tobacco smoking in rats was accompanied by a general tendency to accumulation of iron, lead and nickel in peripheral blood. There was a marked increase in the concentration of cadmium, lead and cobalt in rats of the experimental group compared with the content of these trace elements in the liver of smoking animals injected with tetrapeptide KK1. The revealed shifts in immunological indices may be based, firstly, on hepatotoxic effect of ecotoxicants, The lymphoid lineage is mostly affected thus causing hypoplasia of the central and peripheral immunity organs. An evident sign of such pathology is a decreased cellularity of hematopoietic and lymphoid organs found in the present study. Secondly, the tobacco smoke components with prooxidant action may disrupt cellular redox homeostasis, causing damage to cell membranes, resulting in necrosis or apoptosis, thus explaining the revealed decrease in the number of thymocytes, splenic karyocytes and a decrease in the weight of organs. Thus, our results suggest usage of experimental passive smoking in order to evaluate efficiency of the tetrapeptides. Administration of Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide peptide to the passively smoking rats is associated with tendency to normalize the mass of the thymus and spleen, the number of thymocytes and splenocytes, and a decrease in circulating immune complexes. Further studies are required to elucidate the effects of tetrapeptides upon the immune system.

*Keywords:* rats, second-hand smoke, immunological parameters, biochemical parameters, synthetic KK1 peptide

## Введение

В настоящее время гуморальные регуляторные факторы иммунной системы, действующие как местно, так и на системном уровне, находятся в центре внимания как потенциальные лекарственные препараты. Особое место среди биорегуляторов иммунной системы занимают низкомолекулярные медиаторы полипептидной природы – пептидные гомологи первичной аминокислотной последовательности фрагмента адренокортикотропного гормона (АКТГ)<sub>15-18</sub> (Lys-Lys-Arg-Arg), в которых одна или две природных аминокислоты заменены на соответствующий D-стереомер. Продемонстрированные в ряде работ их церебропротекторные и нейропротекторные свойства [3, 4] и антиоксидантный эффект [5, 6, 10] характеризуют данные пептидные соединения как перспективные стресспротекторные средства. В то же время исследования практически не коснулись оценки иммунотропных свойств данных тетрапептидов на моделях воздействия ксенобиотиков. Известно, что одним из наиболее часто встречающихся неблагоприятных воздействий окружающей среды на организм является табакокурение. Отрицательное действие пассивного курения на различные системы организма выявлено у экспериментальных животных [8]. В связи с этим, представляет интерес исследование влияния пептидных гомологов первичной аминокислотной последовательности фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub>, в первую очередь на иммунную систему, используя модель пассивного табакокурения.

**Целью настоящего исследования** явилась оценка эффективности воздействия тетрапептида Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide на иммунологические и биохимические параметры самок крыс Wistar при пассивном табакокурении.

## Материалы и методы

Экспериментальные исследования были выполнены на 72 самках крыс линии Wistar половозрелого возраста массой 160-200 г. Животных содержали на стандартном пищевом рационе без ограничения доступа к воде. Пептидный гомолог фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub> (Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide, лабораторный шифр КК1) синтезирован в ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России и любезно предоставлен членом-корреспондентом РАН, профессором А.С. Симбирцевым. Животные были разделены на 4 группы: 1-я группа – 26 контрольных самок, 2-я группа – 8 крыс, получавших пептид КК1, 3-я группа – 16 крыс, подвергавшихся пассивному табакокурению, 4-я группа – 10 куривших крыс, получавших пептид КК1. Животным 2-й и 4-й групп вводили тетрапептид КК1 интраназально в виде водного рас-

твора в дозе 40 мкг/кг, через день, 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. Крысам 1-й и 3-й групп вводили интраназально физиологический раствор в равных объемах с остальными группами. Опытные крысы 3-й, 4-й группы подвергались фумигации табачным дымом по 8 часов ежедневно в течение 20 дней. Контрольные крысы в аналогичный период помещались в камеру, вентилируемую атмосферным воздухом без табачного дыма. Животные содержались в стандартных условиях, при двенадцатичасовом световом режиме и свободном доступе к воде и корму. Эвтаназию осуществляли дислокацией шейных позвонков под эфирным наркозом.

Для оценки степени воздействия табачного дыма определяли уровень котинина в сыворотке крови крыс методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором на хроматографе Agilent 5977GC/MSD. Идентификацию веществ проводили по библиотекам масс-спектров (NIST 20) MPW5e (DD2019) EKBDRUGS (MS LIBRARY EKBDRUGS) SUDMED MASS SPECTRA (SUDMED MS) Cann\_Metab Pub\_sav50. В исследуемых объектах идентифицировали пики с временами удерживания следующих веществ: дифениламин внутренний стандарт – 5,36 мин, котинин – 5,69 мин. Полуколичественный расчет концентрации котинина в пробах выполняли по фактору отклика внутреннего стандарта – дифениламина.

Массу крыс, тимуса и селезенки, количество лейкоцитов, тимоцитов, спленоцитов, миелокариоцитов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли в соответствии с лабораторными методами исследования экспериментальных животных [2]. Продукцию цитокинов IL-6 и IFN $\gamma$  исследовали в супернатантах культур спленоцитов после 48-часовой инкубации клеток при 37 °C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в полной культуральной среде (RPMI-1640 с добавлением 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ глутамин и 80 мкг/мл гентамицина). Оценивали спонтанную и индуцированную конканавалином А (Кон А) в конечной концентрации 10 мкг/мл секрецию спленоцитами IL-6 и IFN $\gamma$ . Определение концентрации цитокинов в супернатантах проводили с использованием иммуноферментных тест-систем (IFN gamma Rat ELISA Kit, США, IL-6 Rat ELISA Kit, США). Активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) определяли в сыворотке крови на автоматическом биохимическом анализаторе BioSystems А-25 (Испания) с помощью наборов Bio Systems (Испания). Для изучения элементного статуса организма животных в качестве биосубстратов использовали периферическую кровь

и образцы печеночной ткани. В образцах определяли Cu, Zn, Fe, Mn, Cd, Pb, Ni, Co, Cr методом атомно-абсорбционный спектрометрии на приборе «Квант-2А» (ООО «КОРТЭК», Россия).

Эксперименты были проведены с учетом этических норм и рекомендаций по гуманизации работы с лабораторными животными, отраженными в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей» (Страсбург, 1998); приказом МЗ РФ N267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ). Группы сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 6.0, StatSoft Inc. (США). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В качестве биомаркера пассивного табакокурения, отражающего уровень воздействия курения на организм, в сыворотке крови был определен уровень котинина, основного метаболита никотина *in vivo*. Так, у крыс опытных групп уровень котинина составил 17 (9-25) нг/мл, что подтверждает воздействие табачного дыма на организм экспериментальных животных. У животных 1-й и 2-й контрольных групп котинин не детектировался.

При одинаковом содержании и питании животных средняя масса крыс была достоверно снижена у животных 3-й группы (160 (157-165) г) и 4-й группы (177 (174-185) г) по сравнению с аналогичным параметром контрольной группы (200 (191-205) г). Анализ периферической крови крыс показал отсутствие выраженных изменений числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы у всех исследуемых групп животных.

В таблице 1 представлены иммунологические параметры пассивно куривших крыс Wistar, получавших тетрапептид КК1. Как видно из данных таблицы 1, пассивное курение крыс 3 опытной группы приводило к негативному эффекту, выражающемуся в снижении массы тимуса и селезенки, а также количества тимоцитов, спленоцитов и миелокариоцитов и напротив, увеличении ЦИК. Введение пептида КК1 некурившим крысам 2-й группы способствовало увеличению массы тимуса у крыс 2-й группы. Важно отметить, что аналогичное введение КК1 пассивно курившим крысам 4-й группы способствовало восстановлению иммунологических параметров, которое выражалось в увеличении массы тимуса и количества спленоцитов и, напротив, снижении ЦИК

по отношению к параметрам курящих крыс 3-й группы.

Оценивая фагоцитарные параметры, необходимо отметить снижение фагоцитарного показателя и фагоцитарного индекса у животных 3-й опытной группы по сравнению с параметрами контрольной группы. Введение иммуномодулятора КК1 некурившим крысам достоверно не изменяло данные параметры. При введении КК1 пассивно курившим крысам сохранялось значимое снижение фагоцитарного показателя, тогда как фагоцитарный индекс имел тенденцию к нормализации.

Анализ количества  $IFN\gamma$ , продуцируемого спленоцитами, выявил угнетение спонтанной и индуцированной продукции  $IFN\gamma$  у пассивно куривших крыс 3-й группы по сравнению с аналогичным показателем у контрольных крыс. Важно отметить, что интенсивность спонтанной и индуцированной продукции  $IFN\gamma$  у куривших крыс, получавших КК1, статистически значимо не отличалась от контрольной группы. Анализ индуцированной продукции IL-6 спленоцитами показал снижение данного показателя у опытных животных 3-й группы. Вместе с тем введение КК1 пассивно курившим крысам способствовало нормализации данного показателя до уровня контрольной группы. Введение пептида КК1 контрольным животным 2-й группы значимого влияния на спонтанную и индуцированную продукцию цитокинов  $IFN\gamma$  и IL-6 не оказывало. Полученные данные показывают, что спонтанная и индуцированная секреция клетками селезенки  $IFN\gamma$  при воздействии пассивного табакокурения снижается.

Биохимический анализ активности АЛТ и АСТ показал отсутствие значимых изменений данных показателей у животных всех исследуемых групп. Вместе с тем необходимо отметить тенденцию к повышению активности АЛТ в 1,4 раза (119,7 (111,3-136,7) ед/л) и АСТ в 1,1 раза (251,0 (223,7-265,3) ед/л) у животных опытной группы, по сравнению с аналогичными параметрами контрольной группы (81,2 (77,5-85,9) ед/л и 228,0 (218,0-246,6) ед/л соответственно), что может служить маркером развития патологии печени у животных, подвигавшихся воздействию пассивного табакокурения.

Учитывая данные литературы о том, что изменение уровня отдельных микроэлементов влияет на иммунологические параметры [1, 7], представляло интерес исследование уровня микроэлементов в крови и печени крыс для выяснения их участия в механизмах, лежащих в основе изменений иммунологических показателей. Установлено, что введение тетрапептида КК1 существенно не изменяло уровень исследуемых микроэлементов

**ТАБЛИЦА 1. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПАССИВНО КУРИВШИХ КРЫС WISTAR, ПОЛУЧАВШИХ ПЕПТИД КК1, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )**

TABLE 1. IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF PASSIVELY SMOKING WISTAR RATS GIVEN PEPTIDE KK1, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

	<b>1-я группа</b> Group 1 n = 26	<b>2-я группа</b> Group 2 n = 8	<b>3-я группа</b> Group 3 n = 16	<b>4-я группа</b> Group 4 n = 10
<b>Лейкоциты, × 10<sup>9</sup></b> White blood cells, × 10 <sup>9</sup>	5,4 (4,3-7,9)	5,8 (5,3-6,5)	5,8 (5,0-6,3)	5,2 (4,7-6,4)
<b>Масса тимуса, мг</b> Thymus, weight, mg	231 (212-283)	280* (255-297)	123* (120-147)	180** (156-191)
<b>Число тимоцитов, × 10<sup>6</sup>/орган</b> Number of thymocyte, × 10 <sup>6</sup> /organ	352 (320-386)	340 (320-376)	209* (161-219)	225* (161-219)
<b>Масса селезенки, мг</b> Spleen, weight, mg	444 (382-501)	486 (443-523)	317* (305-328)	352* (321-377)
<b>Число кариоцитов, × 10<sup>6</sup>/орган</b> Number of karyocytes, × 10 <sup>6</sup> /organ	496 (413-560)	426 (382-465)	251* (209-284)	320** (315-345)
<b>Число миелокариоцитов, × 10<sup>6</sup>/орган</b> Number of myelocaryocytes, × 10 <sup>6</sup> /organ	88 (78-101)	79 (67-90)	58* (48-70)	62* (58-69)
<b>ФП</b> Phagocytic parameter	38 (32-41)	32 (21-37)	27* (18-32)	30* (28-32)
<b>ФИ</b> Phagocytic index	5,8 (5,0-6,1)	5,4 (4,7-6,1)	4,1* (3,4-5,3)	4,9 (3,9-5,4)
<b>ЦИК, у. е.</b> CIC, c. u.	70 (66-71)	80 (78-84)	96* (90-103)	74** (68-79)
<b>IFN<math>\gamma</math> (спонтанная), пг/мл</b> IFN $\gamma$ , pg/mL	30 (29-31)	28 (28-29)	21* (21-22)	26 (23-28)
<b>IFN<math>\gamma</math> (КонА), пг/мл</b> IFN $\gamma$ -induced ConA, pg/mL	67 (66-68)	64 (64-66)	45* (43-48)	52 (52-54)
<b>IL-6 (спонтанная), пг/мл</b> IL-6, pg/mL	83 (76-94)	80 (75-83)	73 (69-75)	92 (87-96)
<b>IL-6 (КонА), пг/мл</b> IL-6-induced ConA, pg/mL	137 (118-141)	128 (115-136)	105* (93-117)	120 (115-129)

Примечание. \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с показателями 1-й контрольной группы, \*\* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) показателей 3-й и 4-й групп, n – число животных в группе.

Note. \*, significant differences ( $p < 0.05$ ) with the control group 1; \*\*, significant differences ( $p < 0.05$ ) of groups 3 and 4; n, population number.

в периферической крови и печени экспериментальных животных 1-й и 2-й групп. Вместе с тем выявлено, что пассивное табакокурение крыс 3-й и 4-й групп сопровождалось общей тенденцией к кумуляции железа, свинца и никеля в периферической крови (табл. 2). Микроэлементный состав печени крыс 3-й и 4-й опытных групп характеризовался увеличением концентрации железа, кадмия, свинца, кобальта, и напротив, снижением уровня цинка. Важно отметить более выраженное увеличение концентрации кадмия, свинца и кобальта у крыс 3-й опытной группы по сравнению с содержанием данных микроэлементов в печени куривших животных, которым вводили тетрапептид КК1. Установленные изменения могут быть связаны с синергическими (железо и ни-

кель) и антагонистическими (цинк и медь, железо, хром) взаимодействиями микроэлементов [9].

Обсуждая полученные результаты, необходимо отметить, что в основе сдвигов параметров иммунной системы, выявленных в данной работе, может лежать ряд возможных причин. С одной стороны, известно, что один из компонентов табачного дыма – бензол оказывает выраженное гематотоксическое действие, при этом в наибольшей степени страдает лимфоидная линия клеток, так как полигидроокисленные метаболиты бензола аккумулируются в костном мозге и лимфоидных органах, вызывая гипоплазию центральных и периферических органов иммунитета. Видимый признак такого явления – это уменьшение клеточности в органах кроветворения и лимфоидных органах (селезенка, ти-

**ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В КРОВИ И ПЕЧЕНИ ПАССИВНО КУРИВШИХ КРЫС WISTAR, ПОЛУЧАВШИХ ПЕПТИД КК1, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 2. LEVEL OF ELEMENTS IN THE BLOOD AND LIVER OF PASSIVELY SMOKING WISTAR RATS GIVEN PEPTIDE KK1, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

	Cu	Zn	Fe	Mn	Cd	Pb	Ni	Co	Cr
<b>Кровь</b> Blood									
<b>1-я гр.</b> gr. 1 n = 8	1,2 (1,1-1,4)	5,1 (4,4-5,4)	271,0 (247-286)	0,14 (0,13-0,16)	0,00 (0-0)	0,011 (0,002-0,020)	0,020 (0,02-0,03)	0,000 (0,000-0,006)	0,17 (0,12-0,18)
<b>2-я гр.</b> gr. 2 n = 8	1,0 (0,8-1,2)	5,6 (5,1-6,0)	294,5 (282-326)	0,12 (0,10-0,15)	0,00 (0,000-0,005)	0,010 (0,00-0,01)	0,022 (0,01-0,04)	0,000 (0,000-0,002)	0,17 (0,14-0,20)
<b>3-я гр.</b> gr. 3 n = 8	1,4 (1,4-1,5)	4,9 (4,5-5,6)	362,0* (319-414)	0,13 (0,09-0,18)	0,00 (0,000-0,008)	0,030* (0,02-0,04)	0,080* (0,06-0,10)	0,006 (0,000-0,008)	0,20 (0,16-0,25)
<b>4-я гр.</b> gr. 4 n = 8	1,35 (1,3-1,5)	5,6 (5,3-5,9)	403,0* (327-442)	0,18 (0,11-0,21)	0,000 (0,000-0,002)	0,025* (0,02-0,04)	0,120* (0,06-0,13)	0,003 (0,000-0,005)	0,25 (0,21-0,26)
<b>Печень</b> Liver									
<b>1-я гр.</b> gr. 1 n = 8	3,5 (3,5-3,6)	32,2 (29,4-35,6)	126,9 (123-130)	1,80 (1,70-1,85)	0,008 (0,006-0,008)	0,080 (0,07-0,10)	0,125 (0,085-0,283)	0,007 (0,006-0,007)	0,185 (0,16-0,21)
<b>2-я гр.</b> gr. 2 n = 8	3,6 (3,4-3,8)	35,8 (34,0-38,5)	134,1 (128-137)	1,65 (1,40-1,82)	0,007 (0,005-0,009)	0,095 (0,08-0,10)	0,130 (0,10-0,16)	0,0070 (0,006-0,008)	0,190 (0,16-0,20)
<b>3-я гр.</b> gr. 3 n = 8	3,8 (3,7-4,0)	27,5* (26,1-28,6)	153,5 (131-169)	2,00 (1,90-2,22)	0,013* (0,010-0,014)	0,150* (0,12-0,17)	0,195 (0,18-0,22)	0,0080* (0,008-0,009)	0,225 (0,19-0,24)
<b>4 гр.</b> gr. 4 n = 8	3,7 (3,5-3,9)	36,1 (30,7-37,5)	157,3* (146-163)	2,00 (1,88-2,10)	0,009 (0,010-0,013)	0,120* (0,090-0,145)	0,195 (0,17-0,23)	0,0070 (0,006-0,008)	0,265 (0,23-0,31)

Примечание. \* – статистически значимые различия (p < 0,05) с показателями 1-й контрольной группы, n – число животных в группе.

Note. \*, significant differences (p < 0.05) with the control group 1; n – population number.

мус) [13], что установлено в настоящей работе. Наряду с этим, снижение количества тимоцитов может быть обусловлено их миграцией из коркового вещества сначала в мозговое вещество, а затем в кровоток. С другой стороны, содержащиеся в табачном дыме кадмий, хром и железо, действуя проокислительно, могут нарушать клеточный окислительно-восстановительный гомеостаз, вызывая необратимые повреждения ДНК или РНК [11, 14] и перекисное окисление липидов полиненасыщенных жирных кислот, вызывая повреждение клеточных мембран [12], приводя в итоге к некрозу или апоптозу, что объясняет выявленное уменьшение количества тимоцитов, спленокариоцитов и снижение веса органов. В основе нормализующего действия олигопептидов-гомологов фрагмента (АКТГ)<sub>15-18</sub> может

лежать показанное в ряде работ выраженное антиоксидантное и стресспротекторное действие, приводящее к снижению токсического действия экотоксикантов [3, 5].

## Заключение

Таким образом, полученные результаты позволяют использовать экспериментальную модель пассивного табакокурения для оценки эффективности тетрапептидов. Введение тетрапептида Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide пассивно курившим крысам способствует тенденции к нормализации массы тимуса и селезенки, числа тимоцитов и спленоцитов, снижению ЦИК. Целесообразным является дальнейшее изучение механизмов действия тетрапептидов на иммунную систему.

## Список литературы / References

1. Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации // Экология человека, 2013. Т. 20, № 11. С. 3-12. [Agadzhanyan N.A., Skalny A.V., Detkov V.Yu. Human elemental portrait: morbidity, demography and problem of nation health management. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*, 2013, Vol. 20, no. 11, pp. 3-12. (In Russ.)]
2. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск, 2000. 167 с. [Volchegorsky I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L. Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions of the body]. Chelyabinsk, 2000. 167 p.
3. Дейко Р.Д., Штрыголь С.Ю., Колобов А.А., Ходаковский А.А., Черешнюк И.Л. Влияние потенциального нейропротектора Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (КК-1) на нейродеструкцию и нейроапоптоз у крыс при остром нарушении мозгового кровообращения // Вестник фармации, 2016. № 1 (71). С. 96-102. [Deiko R.D., Shtrygol S.Yu., Kolobov A.A., Khodakovskiy O.A., Chereszniuk I.L. The influence of new neuroprotector acetyl-(d-lys)-lys-arg-arg-amide (KK-1) on neurodestruction and neuroapoptosis of rats in conditions of acute stroke. *Vestnik farmatsii = Bulletin of Pharmacy*, 2016, no. 1 (71), pp. 96-102. (In Russ.)]
4. Дейко Р.Д., Штрыголь С.Ю., Колобов А.А., Симбирцев А.С. Церебропротекторные свойства и протеолитическая устойчивость пептидов, гомологичных первичной последовательности участка АКГТ15-18 (экспериментальное исследование) // Цитокины и воспаление, 2015. Т. 14, № 2. С. 65-69. [Deiko R.D., Shtrygol S.Yu., Kolobov A.A., Simbirtsev A.S. Cerebroprotective properties of the original peptides homologous to АСТН15-18 primary sequence (experimental study). *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2015, no. 14, pp. 65-69. (In Russ.)]
5. Кудина О.В., Штрыголь С.Ю., Колобов А.А. Влияние олигопептидов – гомологов фрагмента АКГТ [15-18] на показатели углеводного обмена в условиях острого холодового стресса // Вестник фармации, 2019. № 1 (83). С. 64-70. [Kudina O.V., Shtrygol S.Yu., Kolobov A.A. Influence of oligopeptides – homologues of the АСТН fragment [15-18] on the parameters of carbohydrate metabolism under conditions of acute cold stress. *Vestnik farmatsii = Bulletin of Pharmacy*, 2019, no. 1 (83), pp. 64-70. (In Russ.)]
6. Кудина О.В., Штрыголь С.Ю., Колобов А.А., Ларьяновская Ю.Б. Влияние олигопептидов – гомологов фрагмента актг15-18 на состояние печени и надпочечников крыс на модели острого иммобилизационного стресса // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, 2017. Т. 15, № 4. С. 30-37. [Kudina O.V., Shtrygol S.Yu., Kolobov A.A., Laryanovskaya Yu.B. The influence of oligopeptides – the homologues of АСТН15-18 on the liver and adrenal glands in the rats on the model of acute immobilization stress. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2017, Vol. 15, no. 4, pp. 30-37. (In Russ.)]
7. Кудрин А.В., Скальный А.В. Микроэлементы в онкологии. Ч. 2. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет // Микроэлементы в медицине, 2001. № 2. С. 31-39. [Kudrin A.V., Skalny A.V. Microelement in oncology. Part 2. Microelements and antitumor immunity. *Mikroelementy v meditsine = Microelements in Medicine*, 2001, no. 2, pp. 31-39. (In Russ.)]
8. Михайлова И.В., Стадников А.А., Пушкарева Л.А., Исенгулова А.А., Кузьмичева Н.А., Ширшов О.В., Тихонов В.В., Мирошниченко И.В. Оценка физиологических и морфологических параметров у крысят, родившихся от пассивно куривших самок. Сообщение 2 // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 22, № 2-1. С. 411-413. [Mikhailova I.V., Stadnikov A.A., Pushkareva L.A., Isengulova A.A., Kuzmicheva N.A., Shirshov O.V., Tikhonov V.V., Miroshnichenko I.V. Estimation of physiological and morphological parameters in rats born from passively smoked females. Message2. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 22, no. 2-1, pp. 411-413. (In Russ.)]
9. Скальный А.В., Скальная М.Г., Киричук А.А., Тиньков А.А. Медицинская элементология. М.: Наука, 2021. 199 с. [Skalny A.V., Skalnaya M.G., Kirichuk A.A., Tinkov A.A. Medical Elementology]. Moscow: Nauka, 2021. 199 p.
10. Толкач П.Г., Башарин В.А., Соловьева Т.С., Слуцкая Д.Р. Сравнительная эффективность нейропептидов КК1 и семакса для терапии поражений центральной нервной системы после тяжелого отравления оксидом углерода // Вестник Российской военно-медицинской академии, 2016. № 2 (54). С. 131-137. [Tolkach P.G., Basharin V.A., Solovieva T.S., Slutskaaya D.R. Comparative efficacy of neuropeptides KK1 and Semax for the treatment of lesions of the central nervous system after severe carbon monoxide poisoning. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2016, no. 2 (54), pp. 131-137. (In Russ.)]
11. Hawkins C.L., Davies M.J. Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *J. Biol. Chem.*, 2019, Vol. 294, pp. 19683-19708.

12. Ito F, Sono Y, Ito T. Measurement and clinical significance of lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress: Oxidative stress in diabetes, atherosclerosis, and chronic inflammation. *Antioxidants*, 2019, Vol. 8, 72. doi: 10.3390/antiox8030072.

13. Karaulov A.V., Mikhaylova I.V., Smolyagin A.I., Boev V.M., Kalogeraki A., Tsatsakis A.M., Engin A.B. The immunotoxicological pattern of subchronic and chronic benzene exposure in rats. *Toxicol. Lett.*, 2017, Vol. 275, pp. 1-5.

14. Yan L.L., Zaher H.S. How do cells cope with RNA damage and its consequences? *J. Biol. Chem.*, 2019, Vol. 294, pp. 15158-15171.

---

**Авторы:**

**Кузьмичева Н.А.** — старший преподаватель кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

**Михайлова И.В.** — д.б.н., доцент, заведующая кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

**Филиппова Ю.В.** — к.м.н., доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

**Смолягин А.И.** — д.м.н., профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

**Лившиц Н.М.** — к.м.н., старший лаборант иммунологической лаборатории Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

**Мирошниченко И.В.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

**Authors:**

**Kuzmicheva N.A.**, Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

**Mikhailova I.V.**, PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head, Pharmaceutical Chemistry Department, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

**Filippova Yu.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

**Smolyagin A.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

**Livshits N.M.**, PhD (Medicine), Senior Laboratory Assistant, Immunological Laboratory, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

**Miroshnichenko I.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Normal Physiology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation