

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА КК1 НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ПАССИВНО КУРИВШИХ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС И ИХ ПОТОМСТВА

Кузьмичева Н.А., Михайлова И.В., Пушкарева Л.А., Филиппова Ю.В., Бондаренко А.И., Синеговец А.А., Смолягин А.И.

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

Резюме. В настоящее время активно ведутся экспериментальные исследования по изучению влияния низкомолекулярных медиаторов полипептидной природы на иммунную систему с целью направленного конструирования новых иммуномодулирующих лекарственных средств. В то же время остается недостаточно изученным вопрос о специфическом влиянии отдельных групп пептидов на иммунную систему экспериментальных животных и их потомства, что делает актуальным исследование в данном аспекте. В работе была проведена оценка влияния пептида – гомолога фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ (лабораторный шифр КК1) на иммунологические показатели беременных крыс и их потомства на модели воздействия пассивного табакокурения.

Исследованы иммунологические показатели у 96 беременных крыс Вистар массой 200–300 г, подвергшихся пассивному табакокурению и получавших синтетический пептид КК1, являющийся структурным аналогом последовательности фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ (Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide), а также у их потомства на 14-й день от рождения (76 крысят). Опытные крысы подвергались фумигации табачным дымом по 8 часов ежедневно с 1-го по 20-й день беременности. Синтетический пептид КК1 беременным крысам вводили в виде водного раствора в дозе 40 мкг/кг, через день, один раз в сутки на протяжении 10 дней, начиная со второй недели беременности.

У всех животных определялись масса тела, тимуса и селезенки, количество лейкоцитов, тимоцитов, спленоцитов, миелокариоцитов, циркулирующих иммунных комплексов определяли в соответствии с лабораторными методами исследования экспериментальных животных. Статистическая обработка проводилась с помощью непараметрических методов. Группы сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 9.0, StatSoft Inc. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Введение пептида КК1 как контрольным, так и опытным беременным крысам сопровождалось разнонаправленными изменениями количества клеток в лимфоидных органах. В основе положительной тенденции сдвигов иммунологических параметров при воздействии пептида КК1 лежит возможное снижение последствий токсического действия табачного дыма за счет противовоспалительного эффекта данного препарата, а также его способности к ограничению развития свободно-радикальных реакций. Показано, что изучаемый пептид способствует положительной динамике ряда иммунологических параметров у экспериментальных животных, подвергнутых пассивному курению.

Адрес для переписки:

Кузьмичева Наталья Александровна
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный
медицинский университет»
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, 6.
Тел.: 8 (987) 847-52-55.
E-mail: natalie-vip@list.ru

Address for correspondence:

Kuzmicheva Natalia A.
Orenburg State Medical University
460000, Russian Federation, Orenburg, Sovetskaya str., 6.
Phone: 7 (987) 847-52-55.
E-mail: natalie-vip@list.ru

Образец цитирования:

Н.А. Кузьмичева, И.В. Михайлова, Л.А. Пушкарева, Ю.В. Филиппова, А.И. Бондаренко, А.А. Синеговец, А.И. Смолягин «Влияние пептида КК1 на иммунологические параметры у пассивно куривших беременных крыс и их потомства» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 2. С. 227-234. doi: 10.46235/1028-7221-1122-EOT

© Кузьмичева Н.А. и соавт., 2022

For citation:

N.A. Kuzmicheva, I.V. Mikhailova, L.A. Pushkareva, Yu.V. Filippova, A.I. Bondarenko, A.A. Sinegovets, A.I. Smolyagin "Effect of the KK1 peptide on immunological parameters in passively smoking pregnant rats and their offspring", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 2, pp. 227-234. doi: 10.46235/1028-7221-1122-EOT

DOI: 10.46235/1028-7221-1122-EOT

Целесообразным является дальнейшее изучение механизмов иммуотропного действия пептидогомологов фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈.

Ключевые слова: беременные крысы, пассивное курение, иммунологические показатели, синтетический пептид KK1

EFFECT OF THE KK1 PEPTIDE ON IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PASSIVELY SMOKING PREGNANT RATS AND THEIR OFFSPRING

Kuzmicheva N.A., Mikhailova I.V., Pushkareva L.A., Filippova Yu.V., Bondarenko A.I., Sinegovets A.A., Smolyagin A.I.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Abstract. Currently, experimental studies are actively conducted to assess the effects of low-molecular-weight polypeptide mediators on the immune system, in order to design new immunomodulatory drugs. However, the specific effects of individual peptides on the immune system of experimental animals and their offspring remains insufficiently studied, thus requiring relevant research in this aspect. Our study evaluated the effect of the peptide homologue of the of adrenocorticotrophic hormone fragment (15-18) (laboratory code, KK1) on immunological parameters of pregnant rats and their offspring using experimental models of passive maternal smoking exposure.

The immunological parameters were studied in 96 pregnant Wistar rats weighing 200-300 g, exposed to passive tobacco smoking and receiving a synthetic peptide KK1, which is a structural analogue of the ACTH₁₅₋₁₈ sequence fragment (Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide), as well as probable effect on their offspring tested on the 14th day after birth (76 rats). Experimental rats were fumigated with tobacco smoke for 8 hours daily from the 1st to the 20th day of pregnancy. Synthetic peptide KK1 was administered to pregnant rats in the form of an aqueous solution at a dose of 40 mcg / kg / day five times a day for 10 days. Weights of whole body, thymus and spleen were determined in all animals, the number of leukocytes, thymocytes, splenocytes, myelocaryocytes, circulating immune complexes were assessed in accordance with common protocols for experimental laboratory animals. The data were analyzed by Mann–Whitney U test. The significance level was set at $p < 0.05$.

Administration of the KK1 peptide to both control and experimental pregnant rats was accompanied by multidirectional changes in the number of cells in lymphoid organs. The positive trend of shifts in immunological parameters when exposed to the peptide KK1 seems to be based on the possible reduction of the consequences of the toxic effect of tobacco smoke due to the anti-inflammatory effect of this drug, as well as its ability to limit the development of free radical reactions. It is shown that the studied peptide contributes to the positive dynamics of multiple immunological parameters in experimental animals subjected to passive smoking. Further studies are required to assess the mechanisms of immunotropic action of the ACTH₁₅₋₁₈ peptide homologue.

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

Введение

Среди биорегуляторов иммунной системы представляют интерес низкомолекулярные медиаторы полипептидной природы – пептидные гомологи первичной аминокислотной последовательности АКТГ₁₅₋₁₈, которые используются для модуляции активности иммунной системы с целью лечения целого ряда патологических состояний и заболеваний. Продемонстрированные в ряде работ их антигипоксические, антиишемические [10, 11], церебропротекторные, нейро-

протекторные свойства [2, 3] и антиоксидантный эффект [5, 6] характеризуют данные пептидные соединения, как перспективные стресспротекторные средства. Вместе с тем исследования практически не коснулись оценки иммуотропных свойств данных пептидов на моделях воздействия ксенобиотиков. Одним из широко распространенных воздействий ксенобиотиков на организм является пассивное табакокурение [4, 9, 13, 14]. В связи с этим особый интерес может представлять не только воздействие пептида, являющегося структурным аналогом последо-

вательности фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ на животных, но и модель, на которой можно изучить влияние данного пептида на иммунологические показатели беременных крыс, подвергнутых пассивному табакокурению и их потомства, что и составило цель данной работы.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования были выполнены на 96 половозрелых крысах Вистар массой 200-300 г и на 76 крысятах в возрасте 14 дней от рождения. Животных содержали на стандартном пищевом рационе без ограничения доступа к воде. Пептидный гомолог фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ (лабораторный шифр КК1) синтезирован в ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России и любезно предоставлен членом-корреспондентом РАН, профессором А.С. Симбирцевым. Все животные были разделены на 12 групп. 1-я группа – 24 контрольных самки, 2-я – 13 куривших крыс, 3-я – 10 крыс, получавших пептид КК1, 4-я – 8 куривших крыс, получавших пептид КК1. 5-8-ю группы составили самки на 20-й день беременности: 5-я – 14 беременных самок, 6-я – 7 беременных самок, 7-я – 13 беременных куривших самок, 8-я – 7 беременных куривших крыс, получавших пептид КК1. В 9-ю, 11-ю группы вошли крысята от некуривших самок, в 10-ю, 12-ю группы – крысята от самок, подвергавшихся пассивному табакокурению. 11-ю, 12-ю группы составили крысята от самок, получавших пептид КК1 во время беременности. Крысят выводили из эксперимента на 14-й день от рождения. Животным контрольных (1-я, 2-я, 5-я, 7-я) групп вводили интраназально физиологический раствор в равных объемах с остальными группами. Животным 3-й, 4-й, 6-й, 8-й групп вводили тетрапептид КК1 интраназально в виде водного раствора в дозе 40 мкг/кг, через день, 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. Беременным самкам физиологический раствор или пептиды КК1 вводили 5 раз начиная со второй недели беременности. Отсчет сроков беременности самок 5-8-й групп вели с момента обнаружения сперматозоидов в вагинальных мазках. Опытные крысы 5-й, 6-й, 7-й, 8-й группы подвергались фумигации табачным дымом по 8 часов с 1-го по 20-й день беременности. 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. Массу крыс, тимуса и селезенки, количество лейкоцитов, тимоцитов, спленоцитов, миелокариоцитов, циркулирующих иммунных комплексов

(ЦИК) определяли в соответствии с лабораторными методами исследования экспериментальных животных [1]. 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».

Статистическая обработка проводилась с помощью непараметрических методов. 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. 9.0, StatSoft Inc. (США). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнение иммунологических показателей проводилось по отношению к параметрам контрольных животных (1-я группа).

Как видно из данных таблицы 1, пассивное курение крыс (2-я гр.) приводило к негативному эффекту, выражающемуся в снижении массы животных, тимуса и селезенки, а также количества тимоцитов, спленоцитов и миелокариоцитов. Введение пептида КК1 некурившим крысам (3-я гр.) по сравнению с контрольными самками (1-я гр.) способствовало увеличению массы тимуса и селезенки. Аналогичное введение КК1 курившим крысам (4-я гр.) снижало отрицательный эффект пассивного курения, выражающийся в увеличении массы животных, тимуса и количества спленоцитов по отношению к параметрам курящих крыс (3-я гр.).

У беременных крыс 5-й, 6-й, 7-й, 8-й групп на 20-й день беременности увеличена масса животных и селезенки, а также уровень ЦИК по сравнению с данными показателями у контрольных крыс (1-я гр.). Напротив, количество тимоцитов у беременных крыс всех групп, по сравнению с величиной данного показателя у животных 1-й контрольной группы, было снижено, с наименьшим содержанием данных клеток в тимусе пассивно куривших крыс 7-й группы. Введение некурившим (6-я гр.) беременным крысам пептида КК1 приводило к увеличению числа лейкоцитов, спленоцитов и ЦИК, а также массы селезенки по сравнению с показателями 1-й группы. По сравнению с крысами 1-й группы введение пептида КК1 курившим беременным крысам (8-я гр.) также обладало иммуномодулирующим эффектом, который выражался в увеличении числа лейкоцитов и ЦИК, массы крысы и селезенки, и,

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ОБСЛЕДОВАННЫХ КРЫС ВИСТАР, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN THE EXAMINED WISTAR RATS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Indicators	1-я группа Group 1 n = 24	2-я группа Group 2 n = 13	3-я группа Group 3 n = 10	4-я группа Group 4 n = 8	5-я группа Group 5 n = 14	6-я группа Group 6 n = 7	7-я группа Group 7 n = 13	8-я группа Group 8 n = 7
Масса крыс, г Rat weight, g	200 (191-205)	160* (157-165)	197 (190,5-203,7)	177* (173-185)	340* (295-350)	300* (295-320)	300* (300-309)	305* (305-318)
Лейкоциты, × 10⁹ White blood cells, × 10 ⁹	5,0 (4,0-8,0)	5,8 (5,0-6,3)	6,5 (6,0-7,2)	4,5 (4,0-6,0)	7,5 (6,3-11,2)	10,8* (7,40-11,69)	6,9 (5,7-7,3)	9,3* (9,3-10,3)
Масса тимуса, мг Thymus weight, mg	231 (212-305)	123* (120-147)	352* (343-364)	180* (156-191)	235 (198-293)	248 (225-368)	236 (216-250)	255 (217-296)
Число тимоцитов, × 10⁶/орган Number of thymocyte, × 10 ⁶ /organ	448 (385-540)	208* (161-218)	508 (365-677)	225* (178-318)	300* (240-465)	403 (392-424)	236* (214-244)	321* (306-338)
Масса селезенки, мг Spleen weight, mg	497 (364-539)	317* (305-328)	560* (531-718)	346* (321-377)	515* (477-720)	590* (582-634)	561* (543-572)	617* (617-629)
Число кариоцитов, × 10⁶/орган Number of karyocytes, × 10 ⁶ /organ	546 (401-636)	251* (209-284)	428 (363-530)	389 (321-487)	580 (483-708)	695* (684-747)	540 (435-583)	595 (533-681)
Число миелокариоцитов, × 10⁶/орган Number of myelocaryocytes, × 10 ⁶ /organ	81 (61-105)	58* (39-70)	74 (52-90)	57* (53-65)	60* (44-72)	57 (52-74)	65 (62-725)	48* (41-50)
Циркулирующие иммунные комплексы, у. е. Circulating immune complex, c. u.	65 (53-69)	76 (66-99)	79 (74-97)	88 (70-96)	114* (106-123)	101* (91-109)	120* (77-128)	117* (108-125)

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.

ТАБЛИЦА 2. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КРЫСЯТ, РОДИВШИХСЯ ОТ КОНТРОЛЬНЫХ И ПАССИВНО КУРИВШИХ КРЫС ВИСТАР, ПОЛУЧАВШИХ ПЕПТИД КК1, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF BABY RATS BORN FROM CONTROL AND PASSIVELY SMOKING WISTAR RATS TREATED WITH PEPTIDE KK1, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Indicators	9-я группа Group 9 n = 20	10-я группа Group 11 n = 25	11-я группа Group 11 n = 18	12-я группа Group 12 n = 13
Масса крыс, г Rat weight, g	20 (19-21)	21 (20-21)	25* (23-27)	29* (25-35)
Лейкоциты, × 10 ⁹ White blood cells, × 10 ⁹	5,4 (4,5-6,4)	5,2 (4,6-6,2)	3,8 (3,6-5,1)	5,9 (4,7-7,3)
Масса тимуса, мг Thymus weight, mg	75 (67-91)	65 (59-71)	103* (101-120)	109* (107-125)
Число тимоцитов, × 10 ⁶ /орган Number of thymocyte, × 10 ⁶ /organ	116 (96-148)	115 (107-127)	170 (149-219)	140 (112-150)
Масса селезенки, мг Spleen weight, mg	74 (68-82)	72 (68-75)	89* (69-84)	98* (87-116)
Число кариоцитов, × 10 ⁶ /орган Number of karyocytes, × 10 ⁶ /organ	128 (91-153)	111 (100-128)	92* (76-102)	95 (75-120)
Число миелокариоцитов, × 10 ⁶ /орган Number of myelocaryocytes, × 10 ⁶ /organ	14 (12-18)	17 (15-18)	14 (11-20)	26* (17-33)

Примечание. * – статистически значимые различия (p < 0,05) с показателями 9-й контрольной группы; n – число животных в группе.

Note. *, significant differences (p < 0.05) with the control group 9; n – population number.

напротив, снижало число тимоцитов, миелокариоцитов. У беременных куривших крыс (8-я гр.) при введении пептида КК1 отмечается значимое снижение выраженности миграции тимоцитов из тимуса при увеличении массы селезенки по сравнению с аналогичными показателями у беременных куривших крыс (7-я гр.), не получавших пептид КК1, что говорит об ослаблении негативного изменения данного параметра. Вместе с тем важно отметить, что все изучаемые показатели куривших и некуривших беременных крыс, получавших пептид КК1, значимо не отличались от соответствующих показателей некуривших беременных крыс (5-я гр.).

В таблице 2 представлены иммунологические показатели родившихся крысят от куривших и некуривших самок, получавших пептид КК1. Как видно из данных таблицы, у крысят, родившихся от куривших крыс (10-я гр.), наблюдается тенденция к снижению массы тимуса и числа спленоцитов на 13% по сравнению с контрольными животными 9-й группы. Введение пептида КК1

контрольным крысам увеличивало массу крысят, тимуса, селезенки и, напротив, снижало количество спленоцитов у крысят 11-й группы. Важно отметить положительный эффект от введения КК1 беременным курившим крысам, который выразался в увеличении массы крысенка, тимуса, селезенки, а также числа миелокариоцитов у крысят 12-й группы.

Обсуждая полученные результаты, важно отметить, что эндогенная интоксикация самок крыс, вызываемая пассивным курением, обладает отрицательным воздействием на показатели иммунной системы и способствовала развитию индуцированного варианта вторичного иммунодефицитного состояния. Менее выраженный защитный эффект КК1 у беременных крыс связан, вероятнее всего, со сложной перестройкой иммунной системы при беременности [12].

У крысят, родившихся от куривших самок, также отмечается тенденция к снижению массы тимуса и количества спленоцитов. Известно, что при действии токсикантов табачного дыма в

наибольшей степени страдает лимфоидная линия клеток, так как их полигидроокисленные метаболиты аккумулируются в костном мозге и лимфоидных органах, вызывая гипоплазию центральных и периферических органов иммунитета [7, 8]. Видимый признак такого явления – это уменьшение клеточности в органах кроветворения и лимфоидных органах (селезенка, тимус), что установлено в настоящей работе. Введение пептида КК1 как контрольным, так и опытным беременным крысам сопровождалось разнонаправленными изменениями количества клеток в лимфоидных органах. В основе положительной тенденции сдвигов иммунологических параметров при воздействии пептида КК1 лежит

возможное снижение последствий токсического действия табачного дыма за счет противовоспалительного эффекта [10, 11] данного препарата, а также его способностью к ограничению развития свободно-радикальных реакций.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии положительной тенденции сдвигов иммунологических параметров при воздействии пептида КК1 на беременных крыс и их потомство. Целесообразным является дальнейшее изучение механизмов иммуотропного действия пептидов-гомологов фрагмента АКГГ₁₅₋₁₈.

Список литературы / References

1. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск: Изд-во ЧГПУ, 2000. 167 с. [Volchegorsky I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L. Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions of the body]. Chelyabinsk: Chelyabinsk State Pedagogical University, 2000. 167 p.
2. 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., Chereshniuk 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, pp. 96-102. (In Russ.)]
3. Дейко Р.Д., Штрыголь С.Ю., Колобов А.А., Симбирцев А.С. Церебропротекторные свойства и протеолитическая устойчивость пептидов, гомологичных первичной последовательности участка АКГГ₁₅₋₁₈ (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 ACTH₁₅₋₁₈ primary sequence (experimental study). *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2015, Vol. 14, no. 2, pp. 65-69. (In Russ.)]
4. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор) // Бюллетень СО РАМН, Т. 32, № 1. С. 58-66. [Kolesnikova L.I., Grebenkina L.A., Darenskaya M.A., Vlasov B.Ya. Oxidative stress as a nonspecific pathogenetic link reproductive disorders. *Byulleten SO RAMN = Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, Vol. 32, no. 1, pp. 58-66. (In Russ.)]
5. Кудина О.В., Штрыголь С.Ю., Колобов А.А. Влияние олигопептидов – гомологов фрагмента АКГГ₁₅₋₁₈ 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 ACTH 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 ACTH₁₅₋₁₈ 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. Курляндский В.А. Филлов В.А. Общая токсикология. М.: Медицина, 2002. 608 с. [Kurlyandsky V.A., Filov V.A., General toxicology]. Moscow: Medicine, 2002. 608 p.
8. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб.: Фолиант, 2004. 720 с. [Kutsenko S.A. Fundamentals of toxicology]. St. Petersburg: Foliant, 2004. 720 p.
9. 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.)]

10. Толкач П.Г., Башарин В.А., Гребенюк А.Н., Колобов А.А. Оценка эффективности пептида КК1 для профилактики отдаленных нарушений функций центральной нервной системы после тяжелой интоксикации оксидом углерода в эксперименте // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2015, Т.13, № 3, С. 29-34. [Tolkach P.G., Basharin V.A., Grebenyuk A.N., Kolobov A.A. Experimental assessment of the KK1 peptide effectiveness for prevention of the CNS delayed impairments after acute intoxication with carbon monoxide. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2015, Vol. 13, no. 3, pp. 29-34. (In Russ.)]

11. 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 = Vestnik Rossijskoy Voенno-Medicinskoy Akademii*, 2016, no. 2 (54), pp. 131-137. (In Russ.)]

12. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммуитет беременной женщины. М.: Медицинская книга, 2003. 226 с. [Shmagel K.V., Chereshevnev V.A. Immunity of a pregnant woman]. Moscow: Medical Book, 2003. 226 p.

13. Burke A., FitzGerald G.A. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2003, Vol. 46, no. 1, pp. 79-90.

14. Strzelak A., Ratajczak A., Adamiec A., Feleszko W. Tobacco smoke induces and alters immune responses in the lung triggering inflammation, allergy, asthma and other lung diseases: a mechanistic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2018, Vol. 15, no. 5, 1033. doi: 10.3390/ijerph15051033.

Авторы:

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

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

Пушкарева Л.А. — аспирант кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», 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, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Pushkareva L.A., Postgraduate Student, Department of Normal Physiology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

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

Бондаренко А.И. — ассистент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», г. Оренбург, Россия

Синеговец А.А. — ассистент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», 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», г. Оренбург, Россия

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

Bondarenko A.I., Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Sinegovets A.A., Assistant 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

Поступила 14.05.2022
Принята к печати 29.05.2022

Received 14.05.2022
Accepted 29.05.2022