

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕТРАПЕПТИДОВ КК1 И КК5 НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЕЛЕЗЕНКИ КРЫС ПРИ ПАССИВНОМ ТАБАКОКУРЕНИИ

Смолягин А.И.¹, Колобов А.А.², Кузьмичева Н.А.¹, Полякова В.С.¹,
Михайлова И.В.¹, Филиппова Ю.В.¹, Мирошниченко И.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Оренбург, Россия

² ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального
медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Одним из актуальных направлений в экспериментальной и клинической иммунологии является создание новых иммуномодуляторов, направленных на коррекцию различных вариантов патологии иммунной системы. Особый интерес представляют нетоксичные, лишенные гормональной активности и устойчивые к протеазам тетрапептиды, гомологи первичной аминокислотной последовательности АКТГ₁₅₋₁₈. В литературе мало данных по влиянию вышеуказанных иммуномодуляторов на иммунологические параметры селезенки крыс на моделях воздействия ксенобиотиков, что делает актуальным исследование в данном аспекте. В работе впервые была проведена оценка влияния тетрапептидов с лабораторными шифрами КК1 и КК5 на иммунологические параметры селезенки 36 самок крыс Wistar при пассивном табакокурении. Опытные крысы подвергались фумигации табачным дымом по 8 часов ежедневно в течение 20 дней. Синтетические тетрапептиды вводили интраназально в дозе 40 мкг/кг/сут пятикратно через день, начиная с 10-го дня эксперимента. Установлено, что изучаемые тетрапептиды обладали однонаправленным позитивным воздействием на иммунологические параметры селезенки экспериментальных животных при пассивном табакокурении, которое выражалась в тенденции к восстановлению пула клеток с маркерами CD3, CD4, CD8, CD20 до уровня контрольной группы, а также спонтанной и индуцированной продукции цитокинов спленоцитами. В основе сдвигов параметров селезенки, выявленных в данной работе, может лежать ряд возможных причин. Во-первых, пассивное курение вызывает стрессорную реакцию у крыс, что подтверждается ранее проведенными исследованиями на аналогичной модели, об увеличении уровня стрессорных гормонов в сыворотке крови крыс Wistar. Во-вторых, данные литературы свидетельствуют об активации перекисного окисления липидов при курении. В-третьих, известно, что при дей-

Адрес для переписки:

Смолягин Александр Иванович
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, б.
Тел.: 8 (922) 829-47-93.
E-mail: a.i.smolyagin@mail.ru

Address for correspondence:

Aleksander I. Smolyagin
Orenburg State Medical University
6 Sovetskaya St
Orenburg
460000 Russian Federation
Phone: +7 (922) 829-47-93.
E-mail: a.i.smolyagin@mail.ru

Образец цитирования:

А.И. Смолягин, А.А. Колобов, Н.А. Кузьмичева,
В.С. Полякова, И.В. Михайлова, Ю.В. Филиппова,
И.В. Мирошниченко «Оценка влияния тетрапептидов
КК1 и КК5 на иммунологические параметры селезенки
крыс при пассивном табакокурении» // Российский
иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 449-456.
doi: 10.46235/1028-7221-16715-EOT

© Смолягин А.И. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.I. Smolyagin, A.A. Kolobov, N.A. Kuzmicheva,
V.S. Polyakova, I.V. Mikhailova, Yu.V. Filippova,
I.V. Miroshnichenko "Effect of tetrapeptides KK1 and KK5
on the immunological parameters of rat spleen during passive
smoking", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 449-456.
doi: 10.46235/1028-7221-16715-EOT

© Smolyagin A.I. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16715-EOT

ствии 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. Видимый признак такого явления – это уменьшение клеточности в селезенке, что установлено в настоящей работе. Учитывая, что активное и пассивное табакокурение вызывает гипоксию и усиливает перекисное окисление липидов, то оправдано применение тетрапептидов КК1 и КК5 как средств, улучшающих адаптацию организма к гипоксии и повышающих устойчивость к стрессорным повреждениям. Таким образом, тетрапептиды КК1 и КК5 обладают положительным иммуномодулирующим действием, снижающим токсическое стрессорное воздействие пассивного табакокурения.

Ключевые слова: крысы, пассивное табакокурение, иммунологические параметры селезенки, синтетические тетрапептиды КК1, синтетические тетрапептиды КК5

EFFECT OF TETRAPEPTIDES KK1 AND KK5 ON THE IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF RAT SPLEEN DURING PASSIVE SMOKING

Smolyagin A.I.^a, Kolobov A.A.^b, Kuzmicheva N.A.^a, Polyakova V.S.^a, Mikhailova I.V.^a, Filippova Yu.V.^a, Miroshnichenko I.V.^a

^a Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

^b Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. One of the trends in experimental and clinical immunology is the creation of new immunomodulators aimed at correcting various variants of the pathology of the immune system. Of interest are non-toxic, hormone-free and protease-resistant tetrapeptides, homologue of the of adrenocorticotrophic hormone fragment (15-18). There is little data in the literature on the effect of the above immunomodulators on the immunological parameters of the rat spleen on xenobiotic exposure models, which makes research relevant in this aspect. For the first time, the effect of tetrapeptides with laboratory ciphers KK1 and KK5 on the immunological parameters of the spleen of 36 female Wistar rats with passive smoking was evaluated. The experimental rats were fumigated with tobacco smoke for 8 hours daily for 20 days. Synthetic tetrapeptides were administered intranasally at a dose of 40 micrograms per kg/day, starting from the 10th day of the experiment. It was found that the studied tetrapeptides had a unidirectional positive effect on the immunological parameters of the spleen of experimental animals with passive tobacco smoking. This was expressed in a tendency to restore the pool of cells with CD3, CD4, CD8, CD20 markers to the level of the control group, as well as spontaneous and induced cytokine production by splenocytes. The shifts in the parameters of the spleen identified in this work may be based on a number of possible causes. Firstly, passive smoke causes a stress response in rats, which is confirmed by previous studies on a similar model, on an increase in the level of stress hormones in the blood serum of Wistar rats. Secondly, the literature data indicate the activation of lipid peroxidation during smoking. Thirdly, it is known that under the action of tobacco smoke toxicants, the lymphoid cell line suffers the most, since their polyhydrooxidized metabolites accumulate in the bone marrow and lymphoid organs, causing hypoplasia of the central and peripheral organs of immunity. A visible sign of this phenomenon is a decrease in the cellularity in the spleen, which is established in this work. Considering that active and passive smoking causes hypoxia and increases lipid peroxidation, the use of tetrapeptides KK1 and KK5 as agents that improve the body's adaptation to hypoxia and increase resistance to stress damage is justified. Thus, the tetrapeptides KK1 and KK5 have a positive immunomodulatory effect, reducing the toxic stress effects of passive smoking.

Keywords: rats, passive smoking, immunological parameters of the spleen, synthetic tetrapeptides KK1, synthetic tetrapeptides KK5

Введение

Одним из актуальных направлений в экспериментальной и клинической иммунологии является создание новых иммуномодуляторов, направленных на коррекцию различных вариантов патологии иммунной и нервной систем. Особый интерес представляют оригинальные регуляторные тетрапептиды, гомологичные первичной аминокислотной последовательности АКТГ₁₅₋₁₈, полученные в ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых препаратов» ФМБА России. В литературе представлены данные по сравнительной характеристике стресспротекторных свойств тетрапептидов Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide (препарат КК1) и Acetyl-(D-Lys)-Lys-(D-Arg)-Arg-amide (препарат КК5) на модели острого иммобилизационного стресса. Оба препарата проявляли выраженное антиоксидантное действие, оказывая восстановительное действие на гистоструктуры печени (тетрапептид КК1) и надпочечников (тетрапептид КК5) [8]. В ряде работ были показаны антигипоксические, антиишемические, нейропротекторные [3, 4, 11] свойства данных препаратов. В ранее проведенных исследованиях установлено, что препараты КК1 и КК5 практически не токсичны и имеют повышенную устойчивость к протеазам [7]. Стресспротекторное действие тетрапептидов КК1 и КК5 обусловлено снижением уровня катехоламинов, нормализацией нарушений структуры коры надпочечников. Препарат КК1 предотвращает изменение коэффициентов массы надпочечников и тимуса, при этом КК1 лучше действует на показатели углеводного обмена гепатоцитов (нормализует уровни лактата, пирувата) и препятствует истощению запасов гликогена [7].

В то же время исследования в меньшей мере коснулись оценки влияния данных тетрапептидов на иммунологические параметры на моделях воздействия широко распространенных ксенобиотиков [2]. Известно, что одним из наиболее часто встречающихся неблагоприятных воздействий окружающей среды на организм является активное и пассивное табакокурение, которое рассматривается как стрессорное воздействие на экспериментальных животных [13, 15].

При стрессе в организме млекопитающих возникают адаптивные изменения гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной и иммунной систем. Известно, что селезенка является одним из главных периферических органов иммунной системы. В ряде работ показано влияние различных вариантов стресса на изменения субпопуляционного состава спленоцитов и секрецию цитокинов [5, 9]. Установлено, что стресс снижает продукцию цитокинов у эксперименталь-

ных животных [6, 12]. Вместе с тем, в литературе отсутствуют данные по влиянию вышеуказанных иммуномодуляторов на иммунологические параметры селезенки крыс при пассивном табакокурении.

В связи с этим **целью работы** явилась характеристика влияния тетрапептидов (препараты КК1 и КК5) на иммунологические параметры селезенки крыс Wistar, подвергнутых пассивному табакокурению.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования были выполнены на 32 самках крыс линии Wistar половозрелого возраста массой 160-200 г. Животных содержали на стандартном пищевом рационе без ограничения доступа к воде. Животные были разделены на 4 группы: 1-я группа – 8 контрольных самок, 2-я группа – 8 крыс, подвергавшихся пассивному табакокурению, 3-я группа – 8 крыс, подвергавшихся пассивному табакокурению и получавших тетрапептид КК1, 4-я группа – 8 подвергавшихся пассивному табакокурению, получавших тетрапептид КК5. Моделирование пассивного табакокурения проводили в камере без поддержания четкого режима влажности. Опытные крысы 2-й, 3-й, 4-й групп подвергались фумигации табачным дымом, полученным от одной тлеющей сигареты, каждые 60 минут, с 9:00 до 17:00 местного времени, в течение 8 часов ежедневно в течение 20 дней. Животные контрольной группы в аналогичный период помещались в камеру, вентилируемую атмосферным воздухом без табачного дыма.

Животным 3-й и 4-й групп вводили тетрапептиды интраназально в виде водного раствора в дозе 40 мкг/кг, через день, 1 раз в сутки на протяжении 10 дней, начиная с 10-го дня эксперимента. Крысам 1-й и 2-й групп вводили интраназально физиологический раствор в равных объемах с остальными группами. Выведение животных из эксперимента проводилось на 20-е сутки дислокацией шейных позвонков под эфирным наркозом.

Массу селезенки и количество спленоцитов определяли в соответствии с лабораторными методами исследования экспериментальных животных [1].

Иммуногистохимические реакции проводили методом трехэтапного непрямого иммуноферментного анализа с использованием первичных моноклональных антител к антигенным маркерам CD3 (клон 1F4), CD4 (клон W3/25), CD8 (клон ОХ-8), CD20 (клон 1A3), которые использовались для идентификации CD3-, CD4-, CD8-, CD20-позитивных клеток селезенки крыс, согласно инструкции фирмы-изготови-

теля (ARIGO Biolaboratories, Тайвань). Визуализацию первичных моноклональных антител, связавшихся с антигенами, проводили стандартным биотин-стрептавидин-пероксидазным методом с использованием набора IHC Support Pack (CLOUD-CLONE CORP., Китай). Для блока неспецифического связывания срезы покрывались раствором блокирующей сыворотки 200 мкл и инкубировали в течение 20 минут, после промывки срезов фосфатным буферным раствором к ним были добавлены первичные антитела к белкам CD3, CD4, CD8, CD20 на 1 час при температуре 37 °С. В качестве вторичных антител были использованы конъюгированные с биотином вторичные антитела. С целью выявления биотиновой метки срезы обрабатывались раствором стрептавидина и пероксидазы хрена и инкубировались в течение 30 минут при температуре 37 °С. Пероксидазную активность проявляли в инкубационной среде с диаминобензидином. В результате ферментативной реакции субстрат превращался в нерастворимый продукт коричневого цвета, совпадающий по локализации с местонахождением белков. На заключительном этапе срезы докрашивались гематоксилином. В каждой серии иммуногистохимических реакций выполнялось контрольное исследование с инкубированием нескольких срезов в отсутствие первичных антител. Специфичность экспрессии искомого антигена в опытных срезах селезенки подтверждалась отсутствием ее в контрольных срезах, не обработанных первичными антителами. Морфометрический анализ включал подсчет количества CD3-, CD4-, CD8-, CD20-позитивных клеток селезенки после фотографирования препаратов при увеличении $\times 600$ светового микроскопа Микмед-6 с применением компьютерной программы JMicroVision v1.27.

Продукцию цитокинов IL-6 и IFN γ исследовали в супернатантах культур спленоцитов после 48-часовой инкубации клеток при 37 °С в атмосфере 5% CO $_2$ в полной культуральной среде (RPMI-1640 с добавлением 10%-ной 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 γ . Определение концентрации цитокинов в супернатантах проводили с использованием иммуноферментных тест-систем (IFN gamma Rat ELISA Kit, USA, IL-6 Rat ELISA Kit, USA).

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 № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Учитывая отсутствие нормального распределения результатов, которое оценивалось с помощью критерия Шапиро–Уилка, сравнение групп проводили, используя непараметрический U-критерий Манна–Уитни при критическом уровне значимости $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (Q $_{0,25}$ -Q $_{0,75}$).

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены иммунологические показатели селезенки у пассивно куривших крыс Wistar, а также получавших тетрапептиды КК1 и КК5. Как видно из данных таблицы 1, пассивное курение крыс 2-й, 3-й, 4-й опытных групп приводило к негативному эффекту, выражающемуся в снижении массы селезенки и количества спленоцитов. Вместе с тем, при введении изучаемых тетрапептидов пассивно курившим крысам 3-й и 4-й группы, масса селезенки имела тенденцию к нормализации. Важно отметить, что введение КК1 пассивно курившим крысам 3-й группы способствовало значимому увеличению количества спленоцитов по отношению к параметрам курящих крыс 2-й группы.

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов селезенки крыс Wistar, подвергшихся воздействию пассивного табакокурения, выявило достоверное снижение числа CD3 $^+$ CD4 $^+$, CD8 $^+$ лимфоцитов у животных 2-й опытной группы по отношению к уровню показателей контрольной группы. Кроме того, число клеток, несущих маркеры CD20 у животных 2-й опытной группы было снижено на 40% по отношению к контролю. Введение тетрапептидов КК1 и КК5 пассивно курившим крысам 3-й и 4-й группы способствовало тенденции к восстановлению пула маркеров CD3, CD4, CD8, CD20 в селезенке до уровня контрольной группы.

Анализ количества IFN γ , продуцируемого спленоцитами, выявил угнетение спонтанной и индуцированной продукции данного цитокина у пассивно куривших крыс 2-й группы по сравнению с аналогичным показателем у контрольных крыс. Интенсивность спонтанной и индуцированной продукции IFN γ у куривших крыс, получавших тетрапептиды КК1 и КК5, статистически значимо не отличалась от уровня контрольной группы. Анализ индуцированной продукции IL-6 спленоцитами показал снижение данного показателя у опытных животных 2-й группы. Вместе с тем, введение изучаемых тетрапептидов пассивно курившим крысам способствовало нормализации данного показателя до уровня контрольной группы. Интенсивность спонтанной продукции

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЕЛЕЗЕНКИ ПАССИВНО КУРИВШИХ КРЫС WISTAR, ПОЛУЧАВШИХ ТЕТРАПЕПТИДЫ КК1 И КК5, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF THE SPLEEN OF PASSIVELY SMOKING WISTAR RATS TREATED WITH TETRAPEPTIDES KK1 AND KK5, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Параметры Parameters	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	4-я группа Group 4
Масса селезенки, мг Spleen, weight, mg	444 (382-501)	317* (305-328)	352 (321-377)	357* (330-430)
Число спленоцитов, × 10 ⁶ /орган Number of splenocytes, × 10 ⁶ /organ	496 (413-560)	251* (209-284)	320** (315-345)	236* (209-248)
CD3, клеток/мм ² CD3, cells/mm ²	274 (237-284)	179* (156-220)	255** (229-285)	260** (250-390)
CD4, клеток/мм ² CD4, cells/mm ²	141 (114-155)	100* (73-120)	115 (99-125)	123** (110-142)
CD8, клеток/мм ² CD8, cells/mm ²	132 (104-140)	95* (70-110)	130** (110-150)	150** (110-170)
CD20, клеток/мм ² CD20, cells/mm ²	254 (106-299)	142 (129-180)	206 (166-254)	173 (159-200)
IFN γ (спонтанная) (пг/мл) IFN γ (pg/mL)	30 (29-31)	21* (21-22)	26 (23-28)	27 (24-30)
IFN γ (КонА) (пг/мл) IFN γ – Induced Con A (pg/mL)	67 (66-68)	45* (43-48)	52 (52-54)	55 (53-58)
IL-6 (спонтанная) (пг/мл) IL-6 (pg/mL)	83 (76-94)	73 (69-75)	92 (87-96)	99 (92-105)
IL-6 (пг/мл) (КонА) IL-6 – Induced Con A (pg/mL)	137 (118-141)	105* (93-117)	120 (115-129)	126 (108-133)

Примечание. * – статистически значимые различия (p < 0,05) с показателями 1-й контрольной группы; ** – статистически значимые различия (p < 0,05) с показателями 2-й опытной группы.

Note. *, significant differences (p < 0.05) from the control group 1; **, significant differences (p < 0.05) from 2 experimental groups.

IL-6 у куривших крыс, получавших тетрапептиды КК1 и КК5, также статистически не отличалась от показателей контрольной группы.

Таким образом, введение тетрапептидов КК1 и КК5 опытным крысам, подвергавшимся воздействию пассивного табакокурения, приводило к положительной тенденции иммунологических параметров селезенки экспериментальных животных.

Обсуждая полученные результаты, необходимо отметить, что в основе сдвигов параметров селезенки, выявленных в данной работе, может лежать ряд возможных причин. Во-первых, пассивное курение вызывает стрессорную реакцию у крыс, что подтверждается ранее проведенными исследованиями на аналогичной модели, об увеличении уровня стрессорных гормонов в сыворотке крови крыс Wistar [10]. Во-вторых, данные литературы свидетельствуют об активации пере-

кисного окисления липидов при курении [15]. В-третьих, 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. Видимый признак такого явления – это уменьшение клеточности в селезенке, что установлено в настоящей работе.

Сравнение влияния препаратов КК1 и КК5 на иммунологические параметры селезенки выявило однонаправленные изменения, свидетельствовавшие в пользу тенденции к нормализации параметров по сравнению с аналогичными показателями крыс, подвергавшихся пассивному табакокурению. В основе положительной тенденции сдвигов иммунологических параметров при воздействии пептидов КК1 и КК5 лежит

возможное снижение последствий токсического действия табачного дыма за счет выраженного антиоксидантного, стресспротекторного и противовоспалительного эффекта данных препаратов [8, 11].

Заключение

Таким образом, в настоящей работе впервые представлена сравнительная характеристика иммуномодулирующего влияния пептидов КК1 и КК5 на модели пассивного табакокурения у экспериментальных животных. Оба препарата обладали однонаправленным позитивным воздействием на иммунологические параметры се-

лезенки крыс Wistar, что выражалось в тенденции к нормализации уровня CD-маркеров, а также спонтанной и индуцированной продукции цитокинов спленоцитами. Учитывая, что активное и пассивное табакокурение вызывает гипоксию и усиливает перекисное окисление липидов [14], то оправдано применение тетрапептидов КК1 и КК5 как средств, улучшающих адаптацию организма к гипоксии, повышающего устойчивость к стрессорным повреждениям. Данные иммуномодуляторы можно рекомендовать использовать для профилактики нарушений при индуцированном варианте вторичных иммунодефицитных состояний вызванных табакокурением.

Список литературы / References

1. 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.
2. Гребенюк А.Н., Халютин Д.А., Рейнюк В.Л., Колобов А.А. Сравнительная оценка эффективности пептидных препаратов при острых тяжелых отравлениях этанолом // Токсикологический вестник, 2014. № 6 (129). С. 15-21. [Grebnyuk A.N., Halyutin D.A., Reinyuk V.L., Kolobov A.A. Comparative evaluation of the efficacy of peptide drugs at severe acute poisoning with ethanol. *Toksikologicheskiy vestnik = Toxicological Review*, 2014, no. 6, pp. 15-21. (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 АКТГ15-18 (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.)]
4. 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 = Pharmacy Bulletin*, 2016, no. 1, pp. 96-102. (In Russ.)]
5. Капитонова М.Ю., Кузнецов С.Л., Фуад С.Б., Дегтярь Ю.В., Хлебников В.В., Нестерова А.А., Чернов Д.А. Иммуногистохимическая характеристика селезенки при действии различных видов стрессоров // Морфология, 2009. Т. 136, № 5. С. 61-66. [Kapitonova M.Y., Kuznetsov S.L., Fuad S.B., Degtyar' Y.V., Khlebnikov V.V., Nesterova A.A., Chernov D.A.. Immunohistochemical characteristics of the spleen under the effect of different types of stressors. *Morfologiya = Morphology*, 2009, Vol. 136, no. 5, pp. 61-66. (In Russ.)]
6. Кетлинский, С. А., Симбирцев А.С. Цитокины: монография. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines: monograph]. St. Petersburg, 2008. 167 p.
7. Кудина О.В., Штрыголь С.Ю., Колобов А.А. Влияние олигопептидов – гомологов фрагмента АКТГ [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 = Pharmacy Bulletin*, 2019, no. 1(83), pp. 64-70. (In Russ.)]
8. 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.)]
9. Мельникова О.В., Сергеева В.Е. Морфологическое исследование компонентов клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа селезенки лабораторных крыс при экспериментальной гиперкальцие-

мии // Морфологические ведомости, 2016. Т. 24, № 1. С. 60-68. [Melnikova O.V., Sergeeva V.E. Morphological study of components of cellular and humoral immune response in rat spleen with experimental hypercalcemia. *Morfologicheskie vedomosti = Morphological Newsletter*, 2016, Vol. 24, no. 1, pp. 60-68. (In Russ.)]

10. Пушкарева Л.А., Кузьмичева Н.А., Филиппова Ю.В., Смолягин А.И., Мирошниченко И.В. Сравнительная характеристика содержания стрессорных гормонов в крови у пассивно куривших крыс и их потомства в гнездовой период // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия, 2023. Т. 9, № 2. С. 149-157. [Pushkareva L.A., Kuzmicheva N.A., Filippova Yu.V., Smolyagin A.I., Miroshnichenko I.V. Comparative characteristics of the content of stress hormones in the blood of passive smoking rats and their offspring during the breeding season. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya = Scientific Notes of V. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*, 2023, Vol. 9, no. 2, pp. 149-157. (In Russ.)]

11. Толкач П.Г., Башарин В.А., Соловьева Т.С., Слущкая 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., Slutskaia 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.)]

12. Шаравьева И.Л., Гейн С.В. Влияние острого холодцового стресса на секрецию IL-2, IL-4, IFN γ , IL-12 спленocyтaми мыши *in vivo* // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 4. С. 843-848. [Sharavyeva I.L., Gein S.V. Influence of acute cold stress on the secretion of IL-2, IL-4, IFN γ , IL-12 *in vivo* by mouse splenocytes. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 4, pp. 843-848. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-IOA-2383.

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. Ignatowicz E., Woźniak A., Kulza M., Seńczuk-Przybyłowska M., Cimino F., Piekoszewski W., Chuchracki M., Florek E. Exposure to alcohol and tobacco smoke causes oxidative stress in rats. *Pharmacol. Rep.*, 2013, Vol. 65, no. 4, pp. 906-913.

15. Obembe O.O., Olatoke T.F., Atere T.G. Reproductive indices and oxidative stress biomarkers of male Wistar rats prenatally exposed to cigarette smoke. *Niger J. Physiol. Sci.*, 2019, Vol. 34, no. 1, pp. 91-98.

Авторы:

Смолягин А.И. — д.м.н., профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, профессор кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Колобов А.А. — д.б.н., заведующий лабораторией химии пептидов ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

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

Authors:

Smolyagin A.I., Professor, Department of Epidemiology and Infectious Diseases, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Kolobov A.A., PhD, MD (Biology), Head, Peptide Chemistry Laboratory, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

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

Полякова В.С. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Polyakova V.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Pathological Anatomy Department, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

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

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

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

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

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

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

Поступила 29.03.2024
Принята к печати 30.03.2024

Received 29.03.2024
Accepted 30.03.2024