Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 3, стр. 541-546

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 3, pp. 541-546

# АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА КК1 НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У КРЫСЯТ, РОЖДЕННЫХ ОТ ПАССИВНО КУРИВШИХ КРЫС WISTAR

**Кузьмичева Н.А., Смолягин А.И., Филиппова Ю.В.**

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

**Резюме.** Одним из широко распространенных факторов малой токсичности на организм животных и человека является активное и пассивное табакокурение. В ранее опубликованных работах авторами исследован ряд морфологических и иммунологических параметров у пассивно куривших крыс. Настоящая работа продолжает исследование в данном направлении и посвящена анализу влияния синтетического пептида – препарата КК1, являющимся структурным аналогом первичной последовательности АКТГ (15-18) (Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide), обладающего антиоксидантным и стресс-протекторным эффектом на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов и интенсивность свободно-радикального окисления в печени и сыворотке крови. Определение иммунологических и биохимических показателей проведено у 60 крысят от куривших и некуривших крыс Wistar. Беременные крысы подвергались воздействию табачного дыма (по 8 часов в день, с 1-го по 20-й день гестации). Контрольные группы получали физраствор, опытные – препарат КК1 (в дозе 40 мкг/кг, интраназально, пятикратно через день в течение 10 дней). У потомства на 21-й день жизни определяли фагоцитарные показатели, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), активность печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), маркеры окислительного стресса (малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК)) и антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза). Показано, что пренатальное воздействие табачного дыма у крысят: снижало фагоцитарный показатель, но повышало метаболическую активность нейтрофилов, увеличивало активность АСТ в сыворотке крови, активировало свободнорадикальное окисление (повышение МДА, ДК) с одновременным угнетением естественных механизмов антирадикальной защиты (снижение СОД и каталазы). Использование препарата КК1 способствовало: нормализации фагоцитарных показателей, снижению активности АСТ и восстановлению антиоксидантной защиты. Выявленные изменения указывают в пользу антиоксидантных свойств препарата КК1 при пассивном курении крыс, что является одним из важных аспектов иммунопротекторного действия исследуемого вещества. Механизм действия препарата КК1 может быть связан с влиянием на текучесть синаптических мембран, модуляцией рецепторных функций, процессами фосфорилирования белков и избыточного синтеза цитокинов. Положительный эффект по

**Адрес для переписки:**
*Кузьмичева Наталия 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: natalie-vip@list.ru*

**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: natalie-vip@list.ru*

**Образец цитирования:**
*Н.А. Кузьмичева, А.И. Смолягин, Ю.В. Филиппова «Анализ влияния препарата КК1 на иммунологические и биохимические параметры у крысят, рожденных от пассивно куривших крыс Wistar» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 541-546. doi: 10.46235/1028-7221-17159-AOK*

*© Кузьмичева Н.А. и соавт., 2025*
*Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0*

**For citation:**
*N.A. Kuzmicheva, A.I. Smolyagin, Yu.V. Filippova "Analysis of KK1 compound effects on immunological and biochemical parameters in prenatally tobacco-exposed rat Wistar offspring", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 541-546. doi: 10.46235/1028-7221-17159-AOK*

*© Kuzmicheva N.A. et al., 2025*
*The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License*

**DOI:** 10.46235/1028-7221-17159-AOK

снижению продуктов свободно радикального окисления липидов и повышению активности каталазы подтверждает литературные данные об антиоксидантном и стресспротекторном действии препарата КК1. Препарат КК1 проявляет антиоксидантный и иммунопротекторный эффект, нормализуя негативные последствия пренатального воздействия табачного дыма у потомства крыс, что позволяет рекомендовать его использование при исследовании влияния факторов малой токсичности на организм экспериментальных животных.

*Ключевые слова: пренатальное табакокурение, крысы, иммунологические показатели, биохимические показатели, маркеры окислительного стресса, препарат КК1, стресс-протекторы*

# ANALYSIS OF KK1 COMPOUND EFFECTS ON IMMUNOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PRENATALLY TOBACCO-EXPOSED RAT WISTAR OFFSPRING

**Kuzmicheva N.A., Smolyagin A.I., Filippova Yu.V.**

*Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation*

**Abstract.** Active and passive tobacco smoking is one of the widespread low-toxicity factors affecting animals and humans. In previous studies, the authors investigated morphological and immunological parameters in passively smoke-exposed rats. The aim of our study was to continue research in this direction focusing on the effects of a synthetic KK1 peptide, a structural analogue of the ACTH primary sequence (15-18) (Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide) with antioxidant and stress-protective properties, on the phagocytic activity of peritoneal macrophages and intensity of free-radical oxidation in the liver and blood serum. Immunological and biochemical parameters were assessed in 60 pups from tobacco smoke-exposed and non-exposed Wistar rats. The pregnant rats were subjected to tobacco smoke (8 hours a day, from 1$^{st}$ to 20$^{th}$ day of gestation). Control groups received saline, while experimental groups were administered KK1 (intranasally, at a dose of 40 μg/kg, five times during the 10-day period). 21 days *postpartum*, the little rats were evaluated for phagocytic indices, circulating immune complex levels (CIC), hepatic enzyme activity (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)), oxidative stress markers (malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), and antioxidant enzymes (superoxide dismutase (SOD), catalase). The study has shown that prenatal tobacco smoke exposure in rat offspring was associated with reduced phagocytic activity, but elevated neutrophil metabolic activity, increased serum AST activity, activated free radical oxidation (elevated MDA, DC), along with suppression of endogenous antioxidant defense mechanisms (decreased SOD and catalase). Administration of the KK1 compound was associated with normalized phagocytic indices, reduced AST activity and restored antioxidant defenses. These findings support the opinion on antioxidant properties of KK1 under passive smoking conditions, highlighting its immunoprotective effects. The effects of KK1 compound may be associated with modulation of synaptic membrane fluidity, regulation of receptor functions, protein phosphorylation processes, and suppression of excessive cytokine synthesis. The observed reduction in free-radical oxidation products and enhancement of catalase activity align with existing evidence of KK1's antioxidant and stress-protective efficacy. The KK1 compound has demonstrated antioxidant and immunoprotective effects by mitigating the adverse consequences of prenatal tobacco smoke exposure in rat offspring. These findings support its potential application in studies investigating the impact of low-toxicity environmental factors in experimental animal models.

*Keywords: prenatal tobacco exposure, rat, immune response, biochemistry parameters, oxidative stress markers, KK1 compound, stress-protective acivity*

## Введение

Несмотря на большое количество сообщений, посвященных влиянию различных экотоксикантов, по-прежнему представляет интерес исследование воздействия факторов малой токсичности на организм экспериментальных животных и человека и поиск средств для коррекции выявленных нарушений. Одним из таких широко распространенных факторов является активное и пассивное табакокурение. Показано, что попадание табачного дыма в организм взрослых животных вызывает нарушение физиологических, биохимических, иммунологических параметров, одним из механизмов которых является актива-

ция свободно-радикального окисления липидов [7, 8, 13]. Вместе с тем менее изучены проблемы пренатального воздействия химических веществ на иммунологические и биохимические параметры у потомства от пассивно куривших животных. В связи с этим представляет интерес исследование новых препаратов, обладающих защитным эффектом при пренатальном воздействии экотоксикантов. Одним из таких веществ является синтетический пептид, структурный аналог первичной последовательности АКТГ (15-18) (Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide), обладающий антиоксидантным эффектом и повышающий устойчивость к стрессу и гипоксии [10]. В ранее проведенных авторами работах [3, 4] показано негативное влияние пассивного табакокурения на иммунную систему беременных и небеременных самок крыс Wistar с оценкой иммуномодулирующего эффекта препарата КК1.

**Целью данной работы** являлся анализ влияния препарата КК1 на иммунологические и биохимические параметры у крысят, рожденных от пассивно куривших крыс Wistar.

## Материалы и методы

Исследования были выполнены на 20 половозрелых самках крыс линии Wistar массой 200-220 г и на 60 крысятах массой 28-38 г в возрасте 21 день от рождения. Животных содержали в стандартных условиях вивария на стандартном пищевом рационе без ограничения доступа к воде. Эксперименты были проведены с учетом этических норм и рекомендаций по работы с лабораторными животными, отраженными в «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986). Пептидный гомолог фрагмента $АКТГ_{15-18}$ (Lys-Lys-Arg-Arg) под лабораторным шифром КК-1 синтезирован в ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России и любезно предоставлен членом-корреспондентом РАН, профессором А.С. Симбирцевым.

Опытные крысы 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. Начиная со 2-й недели беременности контрольным крысам вводили: 1-я группа – физраствор (0,2 мл интраназально), 3-я группа – тетрапептид (в дозе 40 мкг/кг/сут 5 раз через день интраназально). Опытным курившим крысам вводили: 2-я группа – физраствор (0,2 мл интраназально), 4-я группа – тетрапептид (в дозе 40 мкг/кг/сут 5 раз через день интраназально). Родившиеся крысята были разделены на аналогичные 4 группы. Эвтаназию осуществляли дислокацией шейных позвонков под эфирным наркозом на 21-е сутки после рождения.

В соответствии с рекомендациями [1] интенсивность фагоцитоза перитонеальных макрофагов оценивали по фагоцитарному показателю (ФП) и фагоцитарному индексу (ФИ) в отношении живой тест-культуры ($2,5 \times 10^8$ КОЕ/мл) стафилококка (штамм 209-Р) через 30 минут инкубации при 37°. Метаболическую активность перитонеальных макрофагов определяли в НСТ-тесте в спонтанном и стимулированном (зимозан) вариантах. Уровень ЦИК определяли в сыворотке крови с использованием ПЭГ-6000. Активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) определяли в сыворотке крови на автоматическом биохимическом анализаторе BioSystems A-25 (Испания) с помощью наборов BioSystems (Испания). В эритроцитарной массе оценивали активность антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). В гомогенате печени определяли содержание малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) [1]. 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

У крысят, родившихся от самок, подвергавшихся пассивному табакокурению во время беременности (2-я гр.), отмечалось снижение фагоцитарного показателя при неизмененном фагоцитарном индексе (табл. 1). При введении КК1 беременным курившим крысам отмечалось небольшое увеличение фагоцитарных показателей по отношению к уровню животных опытной группы. Установлено повышение метаболической активности нейтрофилов у опытных животных (2-я гр.) в спонтанном НСТ-тесте (на 112%) и индуцированном НСТ (на 27%) по сравнению с крысятами контрольной группы. Использование препарата КК1 способствовало нормализации показателей спонтанного и индуцированного НСТ-теста у крысят 4-й опытной группы. В целом применение препарата КК1 способствовало нормализации измененных фагоцитарных показателей у опытных крысят.

Введение препарата КК1 некурящим крысам не изменяло содержание ЦИК по сравнению с уровнем контрольных крысят. Количество ЦИК у опытных крысят (2-я гр.) (54,5 (35-64,5) ед. оп.) и от пассивно куривших крыс, получающих пре-

**ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА КК1 НА ФАГОЦИТАРНУЮ И МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ КРЫСЯТ В ВОЗРАСТЕ 21 СУТОК, РОДИВШИХСЯ ОТ ПАССИВНО КУРИВШИХ КРЫС WISTAR, Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**

TABLE 1. EFFECT OF THE KK1 COMPOUND ON PHAGOCYTIC AND METABOLIC ACTIVITY OF PERITONEAL MACROPHAGES IN 21-DAY-OLD RAT BORN TO PASSIVELY SMOKE-EXPOSED WISTAR RATS, Me ($Q_{0.25}$-$Q_{0.75}$)

| **Показатели**<br>Indicators | **1-я группа**<br>Group 1<br>(n = 15) | **2-я группа**<br>Group 2<br>(n = 15) | **3-я группа**<br>Group 3<br>(n = 15) | **4-я группа**<br>Group 4<br>(n = 15) |
|---|---|---|---|---|
| **Фагоцитарный показатель, %**<br>Phagocytic activity, % | 43,5<br>(40,0-50,3) | 33,5*<br>(30,3-38,0) | 38,0<br>(32,0-46,5) | 36,0<br>(30,0-39,5) |
| **Фагоцитарный индекс**<br>Phagocytic index | 5,3<br>(4,8-8,8) | 4,9<br>(4,0-5,5) | 5,6<br>(4,8-7,3) | 5,5<br>(4,7-6,7) |
| **НСТ спонтанный, %**<br>Spontaneous NBT test, % | 9,2<br>(9,0-10,2) | 19,5*<br>(16,5-22,4) | 9,0<br>(8,0-11,5) | 11,6<br>(8,1-16,9) |
| **НСТ индуцированный, %**<br>Induced NBT test, % | 31,5<br>(28,1-32,4) | 40,5<br>(38,3-47,0) | 30,0<br>(25,0-35,0) | 34,6<br>(29,0-35,8) |

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

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

**ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ МДА (НМОЛЬ/МГ БЕЛКА) И ДК (ЕД. ОПТ. ПЛ./МГ БЕЛКА) В ПЕЧЕНИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ, АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ В ЭРИТРОЦИТАХ КРЫС, Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)**

TABLE 2. CONTENT OF MDA (NMOL/MG PROTEIN) AND DC (OD UNITS/MG PROTEIN) IN THE LIVER AND SERUM, ACTIVITY OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN RAT ERYTHROCYTES, Me ($Q_{0.25}$-$Q_{0.75}$)

| **Показатели**<br>Indicators | | **1-я группа**<br>Group 1<br>(n = 12) | **2-я группа**<br>Group 2<br>(n = 12) | **3-я группа**<br>Group 3<br>(n = 12) | **4-я группа**<br>Group 4<br>(n = 12) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Печень**<br>Liver | **МДА**<br>MDA | 0,89<br>(0,81-0,95) | 1,13<br>(0,80-1,23) | 0,92<br>(0,86-1,03) | 0,94<br>(0,84-1,01) |
| | **ДК**<br>DC | 0,20<br>(0,16-0,24) | 0,37*<br>(0,34-0,41) | 0,19<br>(0,14-0,21) | 0,36*<br>(0,33-0,37) |
| **Сыворотка крови**<br>Serum | **МДА**<br>MDA | 8,9<br>(8,3-10,9) | 10,5*<br>(9,0-13,2) | 8,72<br>(7,98-10,62) | 8,95<br>(8,26-9,94) |
| | **ДК**<br>DC | 0,21<br>(0,18-0,26) | 0,25<br>(0,15-0,38) | 0,17<br>(0,16-0,25) | 0,19<br>(0,17-0,24) |
| **Эритроциты**<br>Erythrocytes | **Каталаза, усл. ед./гHb**<br>Catalase, conv. units/gHb | 268,0<br>(215,2-354,9) | 185,7<br>(168,7-231,1) | 217,8<br>(198,7-281,1) | 216,6<br>(185,6-262,4) |
| | **СОД, усл. ед./гHb**<br>SOD, conv. units/gHb | 227<br>(178,5-273,5) | 165<br>(141,2-241,1) | 172,8<br>(159,3-183,3) | 169,3<br>(167,5-175,4) |

**Примечание. См. примечание к таблице 1.**

Note. As for Table 1.

парат КК1 (4-я гр.) (55,5 (47-64,5) ед. оп.) в 2,5 раза превышало уровень ЦИК у крысят от контрольных животных (25,5 (17-45) ед. оп.).

Анализ активности АЛТ в сыворотке крови показал отсутствие значимых изменений данных показателей у животных всех исследуемых групп. Вместе с тем необходимо отметить тенденцию к повышению активности АСТ в 1,25 раза (417,7 (395,3-459,9) ед/л) у животных 2-й опытной группы, по сравнению с аналогичным параметром контрольной группы (332,4 (321,9-355,7) ед/л), что может служить маркером развития патологии печени у животных, подвергавшихся воздействию пассивного табакокурения в эмбриональный период. Препарат КК1 снижал активность АСТ у крысят 4-й опытной группы (339,0 (323,3-362,8) ед/л) на 18% по сравнению со 2-й опытной группой.

Для выявления механизмов изменения изученных показателей на следующем этапе проведено определение интенсивности свободно-радикального окисления и активности ферментов

антиоксидантной защиты (табл. 2). У крысят, родившихся от самок, подвергнутых пассивному табакокурению наиболее выражено повышение ДК в печени (2-я и 4-я гр.), а также увеличение МДА в сыворотке крови (2-я гр.) по сравнению с контрольной группой животных. Введение препарата КК1 контрольным крысам не оказывало влияния на содержание МДА, ДК в печени и сыворотке крови потомства (3-я гр.). Использование КК1 у беременных куривших крыс способствовало уменьшению выраженности свободно-радикального окисления у их потомства. Содержание МДА в сыворотке крови крысят 4-й группы снижалось в 1,2 раза по сравнению со 2-й опытной группой и не отличалось от контрольной.

Одна из причин активации свободно-радикального окисления может быть связана с уменьшением активности антиоксидантных ферментов. Так, во 2-й опытной группе животных отмечалось снижение активности СОД и каталазы в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой. При использовании КК1 у беременных куривших крыс 4-й группы наблюдалось увеличение активности каталазы в 1,17 раза по сравнению со 2-й опытной группой животных.

Таким образом, установлено, что пренатальное пассивное курение приводит к активации процессов свободного радикального окисления, с одновременным угнетением естественных механизмов антирадикальной защиты у потомства. Выявленные изменения указывают в пользу антиоксидантных свойств препарата КК1 при пассивном курении крыс, что является одним из важных аспектов иммунопротекторного действия исследуемого препарата.

При обсуждении результатов данной работы, важно учесть ранее полученные нами данные по отрицательному воздействию пассивного курения на морфологические и иммунологические параметры самок крыс [5]. Можно полагать, что выявленные нарушения у крысят, родившихся от куривших самок, являются следствием стрессорной реакции, выражающейся в усилении процессов свободно-радикального окисления. Известно, что табачный дым способствует активации свободнорадикальных процессов с одновременным снижением эффективности антиоксидантных механизмов [12]. В свою очередь, усиление свободно-радикального окисления липидов лежит в основе изменений фагоцитарных показателей [9], которые могут быть связаны с повреждением клеточных структур и нарушением регуляции окислительно-восстановительных процессов [11]. Точный механизм действия препарата КК1 в настоящее время полностью не изучен, однако известно, что его эффекты могут быть связаны с влиянием на текучесть синаптических мембран, модуляцию рецепторных функций, процессы фосфорилирования белков и избыточного синтеза цитокинов, что обеспечивает его стресс-протекторный эффект [6]. Выявленный положительный эффект по снижению продуктов перекисного окисления липидов и повышению активности каталазы подтверждает литературные данные [2, 10] об антиоксидантном и стресспротекторном действии препарата КК1.

## Выводы

Препарат КК1 проявляет антиоксидантный и иммунопротекторный эффект, нормализуя негативные последствия пренатального воздействия табачного дыма у потомства крыс, что позволяет рекомендовать его использование при исследовании влияния факторов малой токсичности на организм экспериментальных животных.

## 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. 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 ACTH fragment [15-18] on the parameters of carbohydrate metabolism under conditions of acute cold stress. *Vestnik farmatsii = Vestnik Farmacii, 2019, no. 1 (83), pp. 64-70.* (In Russ.)]

3. Кузьмичева Н.А., Михайлова И.В., Пушкарева Л.А., Филиппова Ю.В., Бондаренко А.И., Синеговец А.А., Смолягин А.И. Влияние пептида КК1 на иммунологические параметры у пассивно куривших беременных крыс и их потомства // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 2. С. 227-234. [Kuzmicheva N.A., Mikhailova I.V., Pushkareva L.A., Filippova Y.V., Bondarenko A.I., Sinegovets A.A., Smolyagin A.I. Effect of the KK1 peptide on immunological parameters in passively smoking pregnant rats and their offspring. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2022, Vol. 25, no. 2, pp. 227-234.* (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-1122-EOT.

4. Смолягин А.И., Колобов А.А., Кузьмичева Н.А., Полякова В.С., Михайлова И.В., Филиппова Ю.В., Мирошниченко И.В. Оценка влияния тетрапептидов КК1 и КК5 на иммунологические параметры селезенки крыс при пассивном табакокурении // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 449-456. [Smolyagin A.I., Kolobov A.A., Kuzmicheva N.A., Polyakova V.S., Mikhailova I.V., Filippova Y.V., Miroshnichenko I.V. Effect of tetrapeptides KK1 and KK5 on the immunological parameters of rat spleen during passive smoking. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 449-456.* (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-16715-EOT.

5. Стадников А.А., Кузьмичева Н.А., Пушкарева Л.А., Ермолина Е.В., Михайлова И.В., Смолягин А.И. Иммуноморфологическая оценка беременных крыс, подвергшихся пассивному табакокурению, и их потомства (нейроэндокринные аспекты) // Журнал анатомии и гистопатологии, 2023. Т. 12, № 1. С. 64-71. [Stadnikov A.A., Kuz'micheva N.A., Pushkareva L.A., Ermolina E.V., Mikhailova I.V., Smolyagin A.I. Immunomorphological evaluation of pregnant rats exposed to passive smoking and their offspring (Neuroendocrine Aspects). *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology, 2023, Vol. 12, no. 1, pp. 64-71.* (In Russ.)]

6. Халютин Д.А., Ховпачев А.А., Гребенюк А.Н., Рейнюк В.Л., Антушевич А.Е., Колобов А.А. Терапевтический эффект новых нейропептидов и гепатопротектора моликсан при острых отравлениях этанолом // Токсикологический вестник, 2015. № 2 (131). С. 10-17. [Halyutin D.A., Hovpachev A.A., Grebenyuk A.N., Reynyuk V.L., Antushevich A.E., Kolobov A.A. Therapeutic efficacy of new neuropeptides and hepatoprotector molixan at acute poisonings with ethanol. *Toksikologicheskiy vestnik = Toxicological Review, 2015, no. 2 (131), pp. 10-17.* (In Russ.)]

7. Bauer-Kemény C., Herth F.J.F. Smoking-toxic substances and immunological consequences. *Radiologie (Heidelb), 2022, Vol. 62, no. 9, pp. 731-737.* (In German)

8. Caliri A.W., Tommasi S., Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res., 2021, Vol. 787, 108365.* doi: 10.1016/j.mrrev.2021.108365.

9. Fialkow L., Wang Y., Downey G.P. Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. *Free Radic. Biol. Med., 2007, Vol. 42, no. 2, pp. 153-164.*

10. Kudina O., Shtrygol S., Larjanovska Y. Effect of oligopeptides-homologues of the fragment of ACTH 15-18 on morphogenetic markers of stress in the adrenal glands on the model of acute cold injury in rats. *Turk. J. Pharm. Sci. 2023, Vol. 20, no. 2, pp. 100-107.*

11. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S.P., Malik A.B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid. Redox Signal., 2014, Vol. 20, no. 7, pp. 1126-1167.*

12. Pizent A., Lazarus M., Kovačić J., Tariba Lovaković B., Brčić Karačonji I., Živković Semren T., Sekovanić A., Orct T., Branović-Čakanić K., Brajenović N., Jurič A., Miškulin I., Škrgatić L., Stasenko S., Mioč T., Jurasović J., Piasek M. Cigarette smoking during pregnancy: effects on antioxidant enzymes, metallothionein and trace elements in mother-newborn Pairs. *Biomolecules, 2020, Vol. 10, 892.* doi: 10.3390/biom10060892.

13. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol., 2007, Vol. 39, no. 1, pp. 44-84.*

**Авторы:**

***Кузьмичева Н.А.*** *— старший преподаватель 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 эпидемиологии и инфекционных болезней 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*

**Authors:**

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

***Smolyagin A.I.,*** *PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Worker of Higher Education of the Russian Federation, Professor, Department of Epidemiology and Infectious Diseases, 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*

*Поступила 28.03.2025*
*Отправлена на доработку 03.04.2025*
*Принята к печати 25.05.2025*

*Received 28.03.2025*
*Revision received 03.04.2025*
*Accepted 25.05.2025*