

## НЕКОТОРЫЕ ЭФФЕКТЫ НОВОГО АНАЛОГА ТИМОГЕНА

© 2019 г. М. Ю. Смахтин<sup>1\*</sup>, А. А. Чуланова<sup>1</sup>, В. Т. Корошвили<sup>2</sup>,  
А. М. Смахтина<sup>1</sup>

\*E-mail: m.yu.smakhtin@mail.ru

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»,  
кафедра биологической химии Минздрава РФ, Курск, Россия;

<sup>2</sup>Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова (ГКБ № 64), Москва, Россия

Поступила: 28.02.2019. Принята: 11.03.2019

Были исследованы эффекты нового аналога тимогена, модифицированного D-аланином с C-конца пептида и имеющего формулу  $H_2N-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH$  в условиях кожных ран. Пептид вводили один раз в сутки парентерально (внутрибрюшинно) десятикратно в эквимольной тимогену (1 мкг/кг) разовой дозе 1,2 мкг/кг. Новый аналог тимогена был сопоставим с ним по таким показателям как поглотительная стадия фагоцитоза нейтрофилов крови, количество лимфоцитов в коже, активность супероксиддисмутазы и обладал более выраженной по сравнению с тимогеном стимулирующей кислородзависимой активности нейтрофилов (НСТ-тест) и повышением количества фибробластов в коже. Таким образом, выбранный аналог тимогена обладает более выраженной кислородзависимой активностью нейтрофилов и ранозаживляющим действием, по сравнению с тимогеном.

**Ключевые слова:** аналог тимогена, кожные раны, функция нейтрофилов, антиоксидантная активность, репаративная регенерация

DOI: 10.31857/S102872210006967-8

Адрес: 305041 Курск, ул. К. Маркса, д. 3, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Минздрава России, Курск, Россия, кафедра биологической химии, Смахтин Михаил Юрьевич.

Тел. +7 (4712) 588146, 8 951 319 29 51 (моб.)

E-mail: m.yu.smakhtin@mail.ru

### Авторы:

**Смахтин М. Ю.**, д.б.н., профессор кафедры биологических наук ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Минздрава РФ, Курск, Россия;

**Чуланова А. А.**, аспирант кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Минздрава РФ, Курск, Россия;

**Корошвили В. Т.**, Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова (ГКБ № 64), Москва, Россия;

**Смахтина А. М.** студентка ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Минздрава РФ, Курск, Россия.

Известно, что иммунная система участвует в заживлении кожных ран. Пептид тимоген, обладает иммуномодулирующими свойствами, у которого также обнаружен и ряд репаративных эффектов [1, 2]. При этом могут быть перспективными исследования направленные на выявление эффектов более устойчивых к действию протеаз его новых пептидных аналогов.

Соответственно целью исследования было выявление иммуотропных, антиоксидантных и репаративных эффектов нового аналога тимогена, модифицированного D-аланином,

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Раневой процесс моделировали под хлоралгидратным наркозом у крыс Вистар массой 180–220 грамм. На холке животных наносили полнослойные раны стандартного размера (1 см<sup>2</sup>) [3, 4]. В НИИ химии Санкт-Петербургского государственного университета был синтезирован новый аналог тимогена, имеющий формулу  $H_2N-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH$ . В качестве препарата сравнения был использован тимоген  $H_2N-L-Glu-L-Trp-COOH$ , который производится фирмой МБНПК ЦИТОМЕД ЗАО (Россия). Пептиды вводили парентерально (внутрибрюшинно) один раз в сутки – тимоген в рекомендованной терапевтической дозе – 1 мкг на 1 кг массы тела, а аналог тимогена – вводили в эквимольной разовой дозе – 1,2 мкг/кг. Крысы контрольной группы получали изото-

нический раствор хлорида натрия. Определяли фагоцитарную активность нейтрофилов крови после их инкубации с латексом, фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ), завершенность фагоцитоза. Активность кислородзависимых механизмов защиты в фагоцитах оценивали по тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) на аппарате Multiscan MC400 (Labsystems, Финляндия), используя в качестве стимулятора зимозан.

В сыворотке крови определяли содержание малонового диальдегида (МДА) с использованием набора реактивов для определения ТБК-активных продуктов («Агат», Россия). Так же определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) с помощью метода основанного на определении степени торможения реакции автоокисления кверцитина. Исследования проводили спектрофотометрически с использованием спектрофотометра «Arel 330 PD» (Япония). Так же проводили гистологическое исследование кожных ран. При морфометрии на световом микроскопе Leica SME определяли процентное соотношение лимфоцитов и фибробластов. Достоверность различий сравниваемых параметров определяли по расхождению границ доверительных интервалов и с помощью критерия Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в условиях кожных ран с пониженной иммунной функцией наблюдалось повышение поглотительной активности нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе (повышение ФЧ и показателя завершенности фагоцитоза) как при введении тимогена, так и при введении его аналога. Выраженность их эффектов были сопоставимы. Тогда как новый аналог тимогена, обладал более выраженным действием по сравнению с тимогеном в отношении кислородзависимой активности, определяемой по уровню НСТ-теста. Было выявлено сопоставимое повышение активности СОД, как при введении тимогена, так и при введении его нового аналога. В то же время не было выявлено достоверных различий по уровню МДА в этих условиях. Вероятно, это связано с тем, что повышается кислородзависимая активность нейтрофилов крови, что приводит к усилению окислительных реакций [5]. Кроме того пептид NH<sub>2</sub>-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH повышает число фибробластов и лимфоцитов в коже, в отличие от тимогена.

Таким образом, можно судить о повышении активности препарата по ряду показателей, при

введении в его структуру D-аланина, а именно: усиливается кислородзависимая активность нейтрофилов и ранозаживляющее действие.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Чердаков В. Ю., Смахтин М. Ю., Дубровин Г. М., Бобынцев И. И. Синергичное иммуностропное и репаративное действие тимогена, даларгина и регуляторного пептида GLY-HIS-LYS при экспериментальной травме кожи // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. — 2013. — № 1. — С. 38–42. [Cherdakov V. Yu., Smakhtin M. Yu., Dubrovin G. M., Bobynceva I. I. The synergic immunotropic and reparative action of timogen, dalargin and GLY-HIS-LYS regulatory peptide in experimental skin trauma // Kursk scientific-practical journal Human and health. 2013. — № 1. — P. 38–42].
2. Чердаков В. Ю., Смахтин М. Ю., Дубровин Г. М., Дудка В. Т., Бобынцев И. И. Синергичное антиоксидантное и репаративное действие тимогена, даларгина и пептида gly-his-lys при переломе трубчатых костей // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. 2010. № 4. С. 15–20. [Cherdakov V. Yu., Smakhtin M. Yu., Dubrovin G. M., Dudka V. T., Bobynceva I. I. The synergic antioxidant and reparative action of timogen, dalargin and gly-his-lys peptide in bone fracture // Kursk scientific-practical journal Human and health. 2010. — № 4. — P. 15–20].
3. Курцева А. А., Смахтин М. Ю., Иванов А. В., Беседин А. В. Влияние аминокислот, составляющих пептид глицил-гистидил-лизин, на регенерацию кожных ран и функцию нейтрофилов // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. — 2008. — № 3. — С. 5–10. [Kurceva A. A., Smakhtin M. Yu., Ivanov A. V., Besedin A. V. The influence of amino acids, located in glycy-l-histidyl-lysine peptide, on regeneration of skin wounds and neutrophil function // Kursk scientific-practical journal Human and health. 2008. — № 3. — P. 5–10].
4. Курцева А. А., Смахтин М. Ю., Иванов А. В., Беседин А. В., Чердаков В. Ю. Репаративная и иммуностропная активность пептида gly-his-lys в условиях кожных ран // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. — 2008. — № 1. — С. 36–40. [Kurceva A. A., Smakhtin M. Yu., Ivanov A. V., Besedin A. V. The reparative and immunotropic activity of glycy-l-histidyl-lysine peptide in skin wounds // Kursk scientific-practical journal Human and health. 2008. — № 1. — P. 36–40].
5. Смахтин М. Ю., Чердаков В. Ю., Кононец Е. Н., Кремзук Я. В. Сравнительная характеристика гепатоцеллюлярных и иммуностропных эффектов регуляторных пептидов в условиях хронической гепатопатии // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. — 2008. — № 4. — С. 16–22. [Smakhtin M. Yu., Cherdakov V. Yu., Kononec E. N., Kremzuk Ya. V. The comparative characteristic of hepatocellular and immunotropic effects of chronic hepatopathy // Kursk scientific-practical journal Human and health. 2008. — № 4. — P. 16–22].

## SEVERAL EFFECTS OF TIMOGEN NEW ANALOGUE

© 2019 M. Yu. Smakhtin<sup>1\*</sup>, A. A. Chulanova<sup>1</sup>, V. T. Koroshvili<sup>2</sup>,  
A. M. Smakhtina<sup>1</sup>

\*E-mail: m.yu.smakhtin@mail.ru

<sup>1</sup>Kursk State Medical University, Department of biological chemistry, Kursk, Russia;

<sup>2</sup>Clinical hospital V. V. Vinogradov (№ 64), Moscow, Russia

Received: 28.02.2019. Accepted: 11.03.2019

It has been established that in cases of skin wounds the timogen analogue, modified by D-alanine – H<sub>2</sub>N-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH, does not affect the values of the absorptive phase of blood neutrophil phagocytosis, superoxide dismutase activity and the number of lymphocytes in skin, comparing with timogen and similar with it. Peptides were injected ten days intraperitoneally in the same molar dosages 1 µg/kg for timogen and 1.2 µg/kg for it's analogue. This peptide has more pronounced action, comparing with timogen, on stimulation of oxygen dependent neutrophil activity (NST-test) and on increase in the number of fibroblasts in skin.

*Key words:* timogen, timogen analogue H<sub>2</sub>N-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH, skin wounds, the function of neutrophils, antioxidant activity, skin reparative regeneration

**Authors:**

**Smakhtin M. Yu.**, ☒ PhD, professor of biological chemistry department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

**E-mail:** m.yu.smakhtin@mail.ru;

**Chulanova A. A.**, aspirant of biological chemistry department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

**Koroshvili V. T.**, V. V. Vinogradov Clinical hospital (№ 64), Moscow, Russia;

**Smakhtina A. M.**, student of Kursk State Medical University, Kursk, Russia.