

Оригинальное исследование / Research article

## Влияние глипролинов на интенсивность свободнорадикального окисления в неокортексе мозга белых крыс на модели легкой черепно-мозговой травмы

А.А. Колесникова<sup>1</sup>, Ю.Б. Малофей<sup>1</sup>, Н.Ю. Якушева<sup>1</sup>, И.В. Толстенок<sup>1</sup>, О.В. Демидова<sup>1</sup>, Л.А. Андреева<sup>2</sup>, Н.Ф. Мясоедов<sup>2</sup>, М.Ю. Флейшман<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России  
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

<sup>2</sup> Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра  
«Курчатowski институт»  
123182, г. Москва, площадь Академика Курчатова, 2, стр. 1

### Резюме

Цель исследования – сравнить влияние глипролинов RGRGP (Arg-Gly-Arg-Gly-Pro), RGP (Arg-Gly-Pro), PRPGP (Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) и PGPL (Pro-Gly-Pro-Leu) в различных концентрациях на интенсивность свободнорадикального окисления в неокортексе половозрелых самцов Вистар при внутрибрюшинном введении растворов пептидов после черепно-мозговой травмы (ЧМТ). **Материал и методы.** В эксперименте использовали ткани половозрелых самцов Вистар ( $n = 126$ ). Пептиды RGRGP, RGP, PRPGP и PGPL предоставлены академиком Н.Ф. Мясоедовым. Закрытую ЧМТ моделировали путем свободного падения груза. Со второго по пятый день эксперимента животным внутрибрюшинно в утренние часы вводили пептиды в дозе 0,1 или 1 мг/кг. На шестой день животных выводили из эксперимента. Активность свободнорадикального окисления определяли в свежеприготовленных гомогенатах срезов коры больших полушарий методом хемилюминесценции (ХЛ). **Результаты.** Установлено, что ЧМТ существенно повышает интенсивность свободнорадикального окисления в неокортексе головного мозга крыс Вистар, а исследованные пептиды влияют на нее по-разному – от снижения интенсивности ХЛ (минимальное значение – в группе «ЧМТ+RGP 0,1») до ее повышения (максимальное значение – в группе «ЧМТ+RPGGP 0,1»). Эффект зависит от дозы глипролина. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о разной степени коррекции показателей тканевого гомеостаза. Можно предположить, что пептид Arg-Pro-Gly может являться базой для разработки новых препаратов постстрессорной реабилитации после травм разного уровня и генеза.

**Ключевые слова:** глипролины, регуляторные пептиды, свободнорадикальное окисление, неокортекс, черепно-мозговая травма.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Коллектив авторов выражает признательность коллективу ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатowski институт» и лично заведующему лабораторией молекулярной фармакологии пептидов, академику РАН, профессору, доктору химических наук Н.Ф. Мясоедову за предоставленные для исследования вещества.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания по теме «Участие регуляторных пептидов глипролинового ряда в поддержании тканевого гомеостаза в физиологических условиях и при развитии патологии».

**Автор для переписки:** Флейшман М.Ю., e-mail: marfl@yandex.ru

**Для цитирования:** Колесникова А.А., Малофей Ю.Б., Якушева Н.Ю., Толстенок И.В., Демидова О.В., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Флейшман М.Ю. Влияние глипролинов на интенсивность свободнорадикального окисления в неокортексе мозга белых крыс на модели легкой черепно-мозговой травмы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(2):44–50. doi: 10.18699/SSMJ20220207

## Effects of glyprolines on free-radical oxidation in the brain neocortex of white rats in mild traumatic brain injury

A.A. Kolesnikova<sup>1</sup>, Yu.B. Malofey<sup>1</sup>, N.Yu. Yakusheva<sup>1</sup>, I.V. Tolstenok<sup>1</sup>, O.V. Demidova<sup>1</sup>, L.A. Andreeva<sup>2</sup>, N.F. Myasoedov<sup>2</sup>, M.Yu. Fleishman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Far-Eastern State Medical University of Minzdrav of Russia  
680000, Khabarovsk, Muravyov-Amursky str., 35

<sup>2</sup> Institute of Molecular Genetics, National Research Center "Kurchatov Institute"  
123182, Moscow, Academician Kurchatov sq., 2, bld. 1

### Abstract

The aim of the study was to compare the effect of glyproline peptides RGRGP (Arg-Gly-Arg-Gly-Pro), RGP (Arg-Gly-Pro), PRPGP (Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) and PGPL (Pro-Gly-Pro-Leu) peptide substances at various concentrations on the free radical oxidation intensity of the brain tissues of Wistar males after intraperitoneal administration of peptide solutions after traumatic brain injury. **Material and methods.** The brain tissue of Wistar males aged 2–3 months ( $n = 126$ ) were used in the experiment. RGRGP, RGP, PRPGP, and PGPL peptides were provided by Academician N.F. Myasoedov. Traumatic brain injury (TBI) was modeled by free fall of a load. From the second to the fifth day of the experiment, the animals were injected intraperitoneally with peptides. On the sixth day, the animals were taken out of the experiment. The activity of free radical oxidation was determined in freshly prepared homogenates of sections of the cerebral cortex by chemiluminescence (CL). **Results.** TBI significantly enhance free-radical oxidation intensity of the neocortex in brain tissue of Wistar rats, and the studied peptides affect it in different ways - from a decrease in CL intensity (the minimum value in TBI + RGP 0.1 group) to its increase (the maximum value in TBI + RGP 0.1 group). The effect depends on the dose of glyproline. **Conclusions.** The results obtained, based on the analysis of the free radical oxidation intensity of tissues, mainly indicate a different degree of correction of tissue homeostasis indicators. It can be assumed that Arg-Pro-Gly peptide can be the basis for the development of new drugs for post-stress rehabilitation after injuries of various levels and genesis.

**Key words:** glyprolines, regulatory peptides, free-radical oxidation, neocortex, traumatic brain injury.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments:** The authors express their gratitude to the staff of the Institute of Molecular Genetics and personally to the Head of the Laboratory of Molecular Pharmacology of Peptides; academician of the Russian Academy of Sciences, professor, doctor of chemical sciences N.F. Myasoedov for the substances provided for the study.

**Corresponding author:** Fleishman M.Yu., e-mail: marfl@yandex.ru

**Citation:** Kolesnikova A.A., Malofey Yu.B., Yakusheva N.Yu., Tolstenok I.V., Demidova O.V., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Fleishman M.Yu. Effects of glyprolines on free-radical oxidation in the brain neocortex of white rats in mild traumatic brain injury. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(2):44–50. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220207

### Введение

Одно из наиболее актуальных направлений современной фармакологии – коррекция пост-стрессорных нарушений работы мозга различного генеза. Медикаментозная профилактика уменьшения вторичных повреждений является главным резервом улучшения исходов лечения ЧМТ [1–3]. ЧМТ часто становится причиной негативных отдаленных изменений в центральной нервной системе [4, 5]. В последние десятилетия активно изучаются короткие глипролины – структуры, включающие в себя от 2 до 10 аминокислот. Пролинсодержащие пептиды входят в состав не-

которых биологически активных пептидов – бета-казоморфина, энтэростатинов и др. Глипролина PG, PGP, GP, RGP, RGP имеют широкий спектр биологической активности: участвуют в формировании иммунного ответа, обладают анксиолитической и антистрессорной активностью, а также проявляют гастропротективные эффекты на различных моделях язвообразования у крыс и мышей [6]. Такие пептиды, как семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), стали официальными препаратами, которые входят в стандарт постстрессорной реабилитации после травм разного уровня и генеза.

Оценка эффектов пролинсодержащих пептидов и препаратов на клеточном уровне, их влияние на интенсивность свободнорадикального окисления, прежде всего тканей мозга, важны для понимания действия регуляторных пептидов данного класса, расширения показаний к их применению и планирования синтеза новых глипролинов – потенциальных препаратов. Дальнейшее изучение биологической активности глипролинов является актуальным и перспективным [7–9]. Сведения о вовлеченности новых глипролиновых последовательностей в процессы тканевого гомеостаза при ЧМТ носят единичный характер.

Цель исследования – сравнить влияние пептидов RGRGP (Arg-Gly-Arg-Gly-Pro), RGP (Arg-Gly-Pro), PRPGP (Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) и PGPL (Pro-Gly-Pro-Leu) в различных концентрациях на интенсивность свободнорадикального окисления в неокортексе половозрелых самцов Вистар при внутрибрюшинном введении после ЧМТ.

## Материал и методы

В эксперименте использовали половозрелых самцов Вистар ( $n = 126$ ), возраст 2–3 мес. Животных содержали в виварии при температуре 22–24 °С с доступом к пище и воде *ad libitum*. Кормили стандартным гранулированным кормом для лабораторных грызунов. Пептиды RGRGP, RGP, PRPGP и PGPL синтезированы в ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» и предоставлены академиком Н.Ф. Мясоедовым.

Дизайн исследования планировался в соответствии с требованиями «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (Приказ МЗ РФ от 23.08.2010 № 708-н) и Директивы Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях (2010/63/EU). При содержании животных и выведении их из эксперимента ру-

ководствовались законом «О защите животных от жестокого обращения» (гл. V, ст. 104679-ГД от 01.12.1999). Протокол исследования утвержден на заседании этического комитета при ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 2 от 05.02.2019). Разделение животных на группы проводили за две недели до начала эксперимента. Во время «привыкания» экспериментатор ежедневно взвешивал животных. Последнее взвешивание проводили за одни сутки до начала эксперимента. Половозрелые крысы-самцы Вистар (возраст животных – 2–3 месяца) были объединены в экспериментальные группы (табл. 1).

В первый день эксперимента животных подвергали моделированной закрытой ЧМТ (кроме групп «Контроль», «NaCl») легкой степени тяжести в результате свободного падения груза [10]. Через 2 часа после ЧМТ крысы получали первую из пяти инъекций, которые повторяли со второго по пятый день эксперимента: внутрибрюшинно в утренние часы вводили по 0,1 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия или растворенных в нем глипролинов. На шестой день животных выводили из эксперимента. Эвтаназию крыс проводили декапитацией под ингаляционным наркозом парами хлороформа. С левого полушария мозга брали серое вещество для приготовления гомогенатов.

Активность свободнорадикального окисления определяли в свежеприготовленных гомогенатах неокортекса методом хемилюминесценции (ХЛ) на люминесцентном спектрометре LS 50B (PerkinElmer, США), сигнал стандартизировали с помощью встроенного программного обеспечения FinLab. Определяли светосумму за 2 минуты после быстрой вспышки ХЛ, индуцированной  $Fe^{2+}$  ( $S_{ind}$ ). [11, 12]. Интенсивность ХЛ выражали в относительных единицах на 1 г ткани.

**Таблица 1.** Экспериментальные группы

**Table 1.** Experimental groups

Номер группы	Название группы	$n$	ЧМТ	Вводимый препарат	Доза
1	Контроль	18	–	–	–
2	NaCl	22	–	NaCl 0,9 %	–
3	ЧМТ	13	+	–	–
4	ЧМТ + NaCl	10	+	NaCl 0,9 %	–
5	ЧМТ + RGP 0,1	8	+	RGP	0,1 мг/кг
6	ЧМТ + RGRGP 0,1	8	+	RGRGP	0,1 мг/кг
7	ЧМТ + PRPGP 0,1	8	+	PRPGP	0,1 мг/кг
8	ЧМТ + PRPGP 1	10	+	PRPGP	1,0 мг/кг
9	ЧМТ + PGPL 0,1	9	+	PGPL	0,1 мг/кг
10	ЧМТ + PGPL 1	8	+	PGPL	1,0 мг/кг

При выполнении статистической обработки проводили оценку нормальности распределения по коэффициентам асимметрии и эксцессу. Данные вариационных рядов представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD). Поскольку распределение отличалось от нормального, различия между группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05 [13].

### Результаты и их обсуждение

Установлено, что ЧМТ существенно влияет на интенсивность свободнорадикального окисления в неокортексе головного мозга крыс Вистар (табл. 2). Различий по величине  $S_{ind1}$  между группами «Контроль» и «NaCl» не зафиксировано. В

группе «ЧМТ» значение  $S_{ind1}$  больше, чем в группах «Контроль» и «NaCl», соответственно в 1,8 и 2,0 раза, в группе «ЧМТ+NaCl» – соответственно в 2,3 и 2,6 раза. В группе «ЧМТ+RGP» показатель  $S_{ind1}$  больше, чем в группах «Контроль» и «NaCl», в 1,5 и 1,7 раза соответственно, и меньше, чем в группах «ЧМТ+NaCl», «ЧМТ+RGRGP 0,1», «ЧМТ+PRPGP 0,1» и «ЧМТ+PRPGP 1», в 1,5, 2,8, 2,1 и 1,3 раза соответственно. В группе «ЧМТ+RGRGP» величина  $S_{ind1}$  больше, чем в группах «Контроль», «NaCl», «ЧМТ», «ЧМТ+RGP 0,1», «ЧМТ+PRPGP 1» и «ЧМТ+PGPL 0,1», в 4,2, 4,7, 2,3, 2,8, 2,2 и 2,1 раза соответственно.

В группе «ЧМТ+PRPGP 0,1» показатель  $S_{ind1}$  больше, чем в группах «Контроль», «NaCl», «ЧМТ», «ЧМТ+RGP 0,1», «ЧМТ+PRPGP 1» и «ЧМТ+PGPL 0,1», в 3,1, 3,5, 1,7, 2,1, 1,6 и 1,6 раза соответственно. В группе «ЧМТ+PRPGP 1» значение  $S_{ind1}$  больше, чем в группах «Кон-

Таблица 2. Интенсивность ХЛ ( $S_{ind1}$ ) гомогенатов мозга самцов крыс Вистар

Table 2. Chemiluminescence of brain homogenates of male Wistar rats

Номер группы	Название группы	$S_{ind1}$	$p$
1	Контроль ( $n = 18$ )	10,1 ± 3,24	
2	NaCl ( $n = 22$ )	8,97 ± 6,08	
3	ЧМТ ( $n = 13$ )	18,41 ± 4,46	$p_{3-1} < 0,01 \uparrow$ $p_{3-2} < 0,01 \uparrow$
4	ЧМТ + NaCl ( $n = 10$ )	23,27 ± 11,89	$p_{4-1} < 0,01 \uparrow$ $p_{4-2} < 0,01 \uparrow$
5	ЧМТ + RGP 0,1 ( $n = 10$ )	14,96 ± 5,27	$p_{5-1} < 0,01 \uparrow$ $p_{5-2} < 0,01 \uparrow$ $p_{5-4} = 0,032 \downarrow$
6	ЧМТ + RGRGP 0,1 ( $n = 8$ )	42,18 ± 18,54	$p_{6-1} < 0,01 \uparrow$ $p_{6-2} < 0,01 \uparrow$ $p_{6-3} < 0,01 \uparrow$ $p_{6-5} < 0,01 \uparrow$
7	ЧМТ+PRPGP 0,1 ( $n = 8$ )	31,86 ± 12,13	$p_{7-1} < 0,01 \uparrow$ $p_{7-2} < 0,01 \uparrow$ $p_{7-3} < 0,01 \uparrow$ $p_{7-5} < 0,01 \uparrow$
8	ЧМТ+PRPGP 1 ( $n = 10$ )	19,2 ± 5,46	$p_{8-1} < 0,01 \uparrow$ $p_{8-2} < 0,01 \uparrow$ $p_{8-5} = 0,02 \uparrow$ $p_{8-6} = 0,038 \downarrow$ $p_{8-7} = 0,018 \downarrow$
9	ЧМТ+ PGPL 0,1 ( $n = 9$ )	19,53 ± 9,96	$p_{9-1} < 0,01 \uparrow$ $p_{9-2} < 0,01 \uparrow$ $p_{9-6} = 0,05 \downarrow$ $p_{9-7} = 0,033 \downarrow$
10	ЧМТ+ PGPL 1 ( $n = 8$ )	30,93 ± 15,00	$p_{10-1} < 0,01 \uparrow$ $p_{10-2} < 0,01 \uparrow$ $p_{10-5} < 0,01 \uparrow$ $p_{10-8} = 0,047 \uparrow$ $p_{10-9} = 0,044 \uparrow$

Примечание:  $\uparrow$  – величина показателя больше, чем в сравниваемой группе;  $\downarrow$  – величина показателя меньше, чем в сравниваемой группе.

троль», «NaCl», «ЧМТ+RGP 0,1», в 1,9, 2,1 и 1,4 раза соответственно, и меньше, чем в группах «ЧМТ+RGRGP 0,1», «ЧМТ+PRPGP 0,1» и «ЧМТ+PGPL 1», в 2,2, 1,6 и 1,6 раза соответственно. В группе «ЧМТ+PGPL 0,1» величина  $S_{ind1}$  больше, чем в группах «Контроль» и «NaCl», в 1,9 и 2,2 раза соответственно, и меньше, чем в группах «ЧМТ+RGRGP», «ЧМТ+PRPGP 0,1» и «ЧМТ+PGPL 1», в 2,1, 1,6 и 1,6 раза соответственно. В группе «ЧМТ+PGPL 1» показатель  $S_{ind1}$  больше, чем в группах «Контроль», «NaCl», «ЧМТ+NaCl», «ЧМТ+PRPGP 1» и «ЧМТ+PGPL 0,1», в 3, 3,4, 1,3, 1,6 и 1,6 раза соответственно.

Головной мозг наиболее уязвим к действию свободных радикалов и развитию окислительного стресса, так как содержание липидов составляет более 50 % сухого вещества мозга. Кроме того, его ткани отличаются высокой скоростью метаболизма и низкой скоростью регенерации клеток, а также имеют повышенную чувствительность к гипоксии, ишемическим нарушениям [14]. При этом гиперпродукция активных форм кислорода, наряду с нарушениями системы антиоксидантной защиты, является одним из ведущих механизмов повреждения клеток при ЧМТ [15]. В ряде исследований отмечалось, что процессы вторичного повреждения ткани мозга, в том числе и за счет перекисного окисления липидов, в некоторых случаях преобладают над процессами восстановления [16]. В то же время известно, что применение глипролинов «селанк», Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu в дозе 0,1 мг/кг при внутрибрюшинном введении в течение 20 дней успешно угнетает липопероксидацию в тканях мозга [17].

Отсутствие различий по интенсивности ХЛ (величине  $S_{ind1}$ ) между группами «Контроль» и «NaCl» указывает на то, что скорость образования перекисных радикалов липидной природы в этих группах одинакова. В группе «ЧМТ» активность свободнорадикального окисления липидов больше, чем в группах без ЧМТ (что согласуется с полученными нами ранее данными [15]), и меньше, чем у животных, получавших пептиды Arg-Gly-Arg-Gly-Pro и Pro-Arg-Pro-Gly-Pro. В группе «ЧМТ+NaCl» скорость образования липопероксидных радикалов выше, чем в группах «Контроль», «NaCl» и «ЧМТ+RGP 0,1», но ниже, чем в группе «ЧМТ+PGPL 1», в группе «ЧМТ+RGP 0,1» она выше, чем в группах «Контроль», «NaCl», и ниже, чем в мозге крыс в группах, получавших NaCl, RGRGP и PRPGP после ЧМТ.

В группах «ЧМТ+RGRGP 0,1», «ЧМТ+PGPL 1» и «ЧМТ+PRPGP 0,1» интенсивность ХЛ больше по сравнению с остальными группами, в группе «ЧМТ+PRPGP 1» – по сравнению с группами «Контроль», «NaCl» и «ЧМТ+RGP

0,1», но меньше, чем в группах «ЧМТ+RGRGP 0,1», «ЧМТ+PRPGP 0,1» и «ЧМТ+PRPGP 1». В группе «ЧМТ+PGPL 0,1» скорость образования липопероксидных радикалов выше, чем в группах «Контроль» и «NaCl», и ниже, чем в группах «ЧМТ+RGRGP 0,1», «ЧМТ+PRPGP 0,1», и «ЧМТ+PGPL 1».

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о разной степени коррекции изученными глипролинами показателей тканевого гомеостаза. Светосумма за 2 минуты после «быстрой» вспышки, которая отражает накопление перекисных радикалов липидной природы, минимальна в группе «ЧМТ+RGP 0,1» и максимальна в группе «ЧМТ+RGRGP 0,1». Можно предположить, что пептид Arg-Pro-Gly может являться базой для разработки новых препаратов.

## Список литературы

1. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Крылов В.В. Декомпрессивная трепанация черепа в раннем периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия*. 2011;(3):19–26.
2. Талыпов А.Э., Мятчин М.Ю., Кукова Н.С., Иоффе Ю.С., Кордонский А.Ю. Медикаментозная нейропротекция в остром периоде черепно-мозговой травмы средней степени тяжести. *Мед. сов.* 2015;(10):82–92.
3. Khalili H., Niakan A., Ghaffarpasand F. Effects of celebreolisin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017;(152):34–38. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.11.011
4. Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., Клевно В.А., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. Последствия черепно-мозговой травмы. *Суд. мед.* 2016;2(4):4–20. doi: 10.19048/2411-8729-2016-2-4-4-20
5. Говорова Н.В. Окислительный стресс и его медикаментозная коррекция мексидолом при черепно-мозговой травме. *Неотлож. мед. помощь*. 2013;(2):36–40.
6. Жуйкова С.Е. Глипролины – регуляторные пептиды с интегративным действием. *Интегр. физиол.* 2020;1(4):303–316. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316
7. Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Структурно-функциональные исследования пептидов – основа создания новых лекарственных препаратов. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2015;78(S):6(2).
8. Вьюнова Т.В., Андреева Л.А., Шевченко К.В., Шевченко В.П., Мясоедов Н.Ф. Синтез и исследования простых глипролинов. *Нейрохимия*. 2016;33(3):230–237. doi: 10.7868/S1027813316030134

9. Петровский А.К., Петровская А.Ю., Косенко М.В., Андреева Л.А., Смирнов Н.А., Федоров В.Н. Адаптогенная активность Семакса и Селанка: экспериментальное исследование. *Мед. альм.* 2017;46(1):114–118.
10. Sivandzade F., Alqahtani F., Cucullo L. Traumatic brain injury and blood-brain barrier (BBB): underlying pathophysiological mechanisms and the influence of cigarette smoking as a premorbid condition. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(8):2721. doi: 10.3390/ijms21082721
11. Мокрецова Е.В., Томилка Г.С., Лебедько О.А., Ковальский Ю.Г., Якушева Н.Ю., Щупак А.Ю., Малеев В.В. Состояние оксидативного статуса у больных клещевым риккетсиозом, обусловленным *R. heliongiagensis*, выявленных на юге Хабаровского края. *Дальневост. мед. ж.* 2021;(4):20–23. doi: 10.35177/1994-5191-2021-4-3
12. Sazonova E.N., Lebedko O.A., Tsymbalist N.A., Gusev I.A., Samarina E.Yu., Malofey Yu.B. The role of amino acid arginine and nitric oxide system in implementing cardioprotective effect of non-opioid analogue of leu-enkephalin in newborn albino rats after intrauterine hypoxia. *Russ. Op. Med. Jour.* 2020;9(4):e0401. doi: 10.15275/rusomj.2020.0404
13. Медик В.А., Толмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство. Т. 1. М.: Медицина, 2000. 412 с.
14. Slominsky P.A., Shadrina M., Kolomin T.A., Stavrovskaya A., Filatova E.V., Andreeva L.A., Illarionov S., Myasoedov N.F. Peptides semax and selank affect the behavior of rats with 6-OHDA induced PD-like parkinsonism. *Dokl. Biol. Sci.* 2017;474(1):106–109. doi: 10.1134/S0012496617030048
15. Флейшман М.Ю., Толстенок И.В., Иннокентьев А.А. Влияние пептида «Селанк» на уровень окислительного стресса в головном мозге и тонкой кишке белых крыс на модели черепно-мозговой травмы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019;39(2):46–51. doi: 10.15372/SSMJ20190205
16. Крылов В.В., Пурас Ю.В. Патофизиологические механизмы 4 вторичного повреждения мозга при черепно-мозговой травме. *Неврол. ж.* 2013;18(4):4–7.
17. Ясенявская А.Л., Самоутруева М.А., Цибилова А.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Влияние глиптролинов на перекисное окисление липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга в условиях «социального» стресса. *Астрах. мед. ж.* 2020;15(3):79–85. doi: 10.17021/2020.15.3.79.85
1. Puras Yu.V., Talypov A.E., Krylov V.V. Decompressive craniotomy in acute period of severe head injury. *Neyrokhirurgiya = Neurosurgery.* 2011;(3):19–26. [In Russian].
2. Talypov A.E., Myatchin M.Yu., Kuksova N.S., Ioffe Yu.S., Kordonskii A.Yu. Drug-based neuroprotection in acute phase of traumatic brain injury of moderate severity. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(10):82–92. [In Russian].
3. Khalili H., Niakan A., Ghaffarpasand F. Effects of celebrex on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017;(152):34–38. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.11.011
4. Likhтерman L.B., Potapov A.A., Klevno V.A., Kravchuk A.D., Okhlopov V.A. Aftereffects of head injury. *Sudebnaya meditsina = Russian Journal of Forensic Medicine.* 2016;2(4):4–20. [In Russian]. doi: 10.19048/2411-8729-2016-2-4-4-20
5. Govorova N.V. Oxidative stress and its drug correction with mexidol in traumatic brain injury. *Netolozhnaya meditsinskaya pomoshch' = Emergency Medical Care.* 2013;(2):36–40. [In Russian].
6. Zhuikova S.E. Glyprolines – regulatory peptides with integrative action. *Integrativnaya fiziologiya = Integrative Physiology.* 2020;1(4):303–316. [In Russian]. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316
7. Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Structural and functional studies of peptides are the basis for the creation of new drugs. *Ekspериментal'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2015;78(S):6(2). [In Russian].
8. V'yunova T.V., Andreeva L.A., Shevchenko K.V., Shevchenko V.P., Myasoedov N.F. Synthesis and studies of simple glyprolines. *Neyrokhimiya = Neurochemistry.* 2016;33(3):230–237. [In Russian]. doi: 10.7868/S1027813316030134
9. Petrovsky A.K., Petrovskaya A.Yu., Kosenko M.V., Andreeva L.A., Smirnov N.A., Fedorov V.N. Adaptogenic activity of Semax and Selank: an experimental study. *Meditinskiy al'manakh = Medical Almanac.* 2017;46(1):114–118. [In Russian].
10. Sivandzade F., Alqahtani F., Cucullo L. Traumatic brain injury and blood-brain barrier (BBB): underlying pathophysiological mechanisms and the influence of cigarette smoking as a premorbid condition. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(8):2721. doi: 10.3390/ijms21082721
11. Mokretsova E.V., Tomilka G.S., Lebed'ko O.A., Koval'skii Yu.G., Yakusheva N.Yu., Shchupak A.Yu., Maleev V.V. The state of the oxidative status in patients with tick-borne rickettsiosis caused by *R. heliongiagensis* identified in the south of the Khabarovsk region. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal.* 2021;(4):20–23. [In Russian]. doi: 10.35177/1994-5191-2021-4-3
12. Sazonova E.N., Lebedko O.A., Tsymbalist N.A., Gusev I.A., Samarina E.Yu., Malofey Yu.B. The role of amino acid arginine and nitric oxide system in implementing cardioprotective effect of non-opioid analogue of leu-enkephalin in newborn albino rats after intra-

## References

terine hypoxia. *Russ. Op. Med. Jour.* 2020;9(4):e0401. doi: 10.15275/rusomj.2020.0404

13. Medik V.A., Tolmachev M.S., Fishman B.B. *Statistics in medicine and biology: a guide.* Vol. 1. Moscow: Meditsina, 2000. 412 p. [In Russian].

14. Slominsky P.A., Shadrina M., Kolomin T.A., Stavrovskaya A., Filatova E.V., Andreeva L.A., Illarionov S., Myasoedov N.F. Peptides semax and selank affect the behavior of rats with 6-OHDA induced PD-like parkinsonism. *Dokl. Biol. Sci.* 2017;474(1):106–109. doi: 10.1134/S0012496617030048

15. Fleishman M.Yu., Tolstenok I.V., Innot'ev A.A. Effects of peptide selank on oxidative stress in the brain and thin intestine of white rats on experimental model of traumatic brain injury. *Sibirskiy*

*nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;39(2):46–51. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190205

16. Krylov V.V., Puras Yu.V. Pathophysiological mechanisms of secondary brain damage in traumatic brain injury. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal.* 2013;18(4):4–7. [In Russian].

17. Yasenyavskaya A.L., Samotruyeva M.A., Tsibizova A.A., Myasoedov N.F., Andreeva L.A. The influence of glyprolines on lipid peroxidation in the hypothalamic and prefrontal areas of the brain under conditions of “social” stress. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2020;15(3):79–85. [In Russian]. doi: 10.17021/2020.15.3.79.85

#### Сведения об авторах:

**Анна Александровна Колесникова**, ORCID: 0000-0002-0783-9293; e-mail: anna-kostina-88@mail.ru

**Юлия Борисовна Малофей**, к.б.н., ORCID: 0000-0001-5698-3665, e-mail: malofey2009@mail.ru

**Наталья Юрьевна Якушева**, к.ф.н., ORCID: 0000-0003-1561-5465, e-mail: whiteout@mail.ru

**Иван Владимирович Толстенюк**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0822-3431, e-mail: toiv@bk.ru

**Ольга Викторовна Демидова**, к.б.н., e-mail: zadvornaya.87@mail.ru

**Людмила Александровна Андреева**, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru

**Николай Федорович Мясоедов**, д.х.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru.

**Марина Юрьевна Флейшман**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9337-2801, e-mail: marfl@yandex.ru

#### Information about the authors:

**Anna A. Kolesnikova**, ORCID: 0000-0002-0783-9293; e-mail: anna-kostina-88@mail.ru

**Yulia B. Malofey**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5698-3665, e-mail: malofey2009@mail.ru

**Natalya Yu. Yakusheva**, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0003-1561-5465, e-mail: whiteout@mail.ru

**Ivan V. Tolstenok**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0822-3431, e-mail: toiv@bk.ru

**Olga V. Demidova**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3573-6918, e-mail: zadvornaya.87@mail.ru

**Liudmila A. Andreeva**, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru

**Nikolai F. Myasoedov**, doctor of chemical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru

**Marina Yu. Fleishman**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9337-2801, e-mail: marfl@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.02.2022

После доработки 11.02.2022

Принята к публикации 21.02.2022

Received 07.02.2022

Revision received 11.02.2022

Accepted 21.02.2022