

УДК 616.348-008.615:615.331]-092.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-14-20>

Влияние пептида АКТГ_{6,9}-Pro-Gly-Pro на морфофункциональное состояние толстой кишки крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса

Ворвуль А.О.¹, Бобынцев И.И.¹, Мишина Е.С.¹, Медведева О.А.¹, Андреева Л.А.², Мясоедов Н.Ф.²

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

² Институт молекулярной генетики (ИМГ), Национальный исследовательский центр (НИЦ) Курчатовский институт
Россия, 123182, г. Москва, пл. Ак. Курчатова, 2

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить морфофункциональное состояние стенки толстой кишки у крыс при применении N-концевого аналога адрекортикотропного гормона (АКТГ) пептида АКТГ_{6,9}-Pro-Gly-Pro (АКТГ_{6,9}-ППП) в условиях хронического стресса.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 55 самцах крыс линии Вистар, которые были разделены на пять групп ($n = 11$): 1 – контрольная группа (введение физиологического раствора без стрессирования); 2 – хронический иммобилизационный стресс (ХИС) + введение физиологического раствора; 3 – ХИС + введение АКТГ_{6,9}-ППП в дозе 5 мкг/кг; 4 – 50 мкг/кг; 5 – 500 мкг/кг. Проводили гистологическое исследование толстой кишки крыс. Изучали гистоархитектонику стенки толстой кишки, глубину крипт, число бокаловидных клеток в них. Подсчитывали число гранулоцитов, плазмацитов, лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток.

Результаты. Установлено, что хронический (14 сут) иммобилизационный стресс приводит к развитию воспалительных процессов в стенке толстой кишки животных. Внутривентриальное введение АКТГ_{6,9}-ППП в дозах 50 и 500 мкг/кг 1 раз/сут на протяжении всего времени стрессорного воздействия препятствовало развитию наблюдавшихся у контрольных животных стресс-индуцированных сдвигов. При этом отмечались противовоспалительные эффекты пептида в стенке толстой кишки и снижение уровня кортикостерона в сыворотке крови.

Заключение. Результаты свидетельствуют о необходимости продолжения изучения механизмов их влияния на процессы воспаления и поиска мишеней АКТГ_{6,9}-ППП.

Ключевые слова: АКТГ_{6,9}-ППП, крысы линии Вистар, хронический иммобилизационный стресс, толстая кишка, воспаление

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом КГМУ (протокол № 3 от 16.11.2020).

Для цитирования: Ворвуль А.О., Бобынцев И.И., Мишина Е.С., Медведева О.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние пептида АКТГ_{6,9}-Pro-Gly-Pro на морфофункциональное состояние толстой кишки крыс

Effects of the ACTH₆₋₉-Pro-Gly-Pro peptide on the morphofunctional state of rat colon under conditions of chronic restraint stress

Vorvul A.O.¹, Bobyntsev I.I.¹, Mishina E.S.¹, Medvedeva O.A.¹, Andreeva L.A.³,
Myasoedov N.F.²

¹ *Kursk State Medical University (KSMU)*
3, K. Marksa Str., Kursk, 305041, Russian Federation

² *Institute of Molecular Genetics (IMG), Kurchatov Institute*
2, Akademika Kurchatova Sq., Moscow, 123182, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the morphofunctional state of the colonic wall in rats when using the N-terminal analog of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) ACTH₆₋₉-Pro-Gly-Pro (ACTH₆₋₉-PGP) peptide under chronic stress.

Materials and methods. The study was performed on 55 male Wistar rats, which were divided into 5 groups ($n = 11$): group 1 – control group (administration of saline solution without stress); group 2 – chronic restraint stress (CRS) + administration of saline solution; group 3 – CRS + administration of ACTH₆₋₉-PGP at a dose of 5 µg / kg; group 4 – administration of ACTH₆₋₉-PGP at a dose of 50 µg / kg; group 5 – administration of ACTH₆₋₉-PGP at a dose of 500 µg / kg. A histologic examination of the rat colon was performed. The histologic architecture of the colonic wall, the depth of crypts, and the number of goblet cells were assessed. Furthermore, the number of granulocytes, plasma cells, lymphocytes, macrophages, and mast cells was counted.

Results. The study demonstrated that chronic (14 days) restraint stress resulted in the development of inflammations in the colonic wall of the animals. Intraperitoneal administration of ACTH₆₋₉-PGP at doses of 50 and 500 µg / kg daily throughout the entire time of stress exposure prevented the development of stress-induced alterations observed in the control animals. At the same time, anti-inflammatory effects of the peptide in the colonic wall and a decrease in the level of corticosterone in the blood serum were noted.

Conclusion. The results of this work and data from other studies on the effects of N-terminal analogs of ACTH indicate the need for studying the mechanisms of their effect on inflammation and searching for targets of ACTH₆₋₉-PGP.

Keywords: ACTH₆₋₉-PGP, Wistar rats, chronic restraint stress, colon, inflammation

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee at KSMU (Protocol No. 3 of 16.11.2020).

For citation: Vorvul A.O., Bobyntsev I.I., Mishina E.S., Medvedeva O.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Effects of the ACTH₆₋₉-Pro-Gly-Pro peptide on the morphofunctional state of rat colon under conditions of chronic restraint stress. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(2):14–20. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-14-20>.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что N-концевые фрагменты адрекортикотропного гормона (АКТГ) обладают широким спектром биологических эффектов и являются пер-

спективными молекулами для практического применения в виде фармакологических препаратов [1, 2]. В частности, в настоящее время в медицине используется препарат «Семакс», созданный на основе молекулы АКТГ₄₋₇-Pro-Gly-Pro. Ранее был установлен

ряд его эффектов в условиях хронического иммобилизационного стресса (ХИС) [3–5], в том числе на состояние нервной системы в соответствии с представлениями о функциональных взаимосвязях в оси кишечник – мозг [6].

Структурно и функционально родственным секвестру пептидом является АКТГ₆₋₉-Pro-Gly-Pro. Последовательность His-Phe-Arg-Trp, соответствующая участку АКТГ₆₋₉, является активным центром АКТГ, который взаимодействует со всеми типами меланокортиновых рецепторов (MCR), кроме MC2R [7]. Присоединение трипептида Pro-Gly-Pro (ППП) к С-концу данной молекулы повышает ее устойчивость к действию карбоксипептидаз. Так, АКТГ₆₋₉-ППП обладает широким спектром нейротропных эффектов и в сопоставимых дозах проявляет более выраженную, чем АКТГ₄₋₇-ППП, активность в отношении тревожных и депрессивных реакций [8, 9], выработки и консолидации условных рефлексов [10], болевой чувствительности [11].

Ранее нами было показано, что пептид обладает анксиолитическим и антидепрессивными эффектами, препятствует развитию кишечного дисбиоза в условиях ХИС [12]. При этом исследования морфофункционального состояния стенки кишки на фоне применения АКТГ₆₋₉-ППП не проводились. Учитывая провоспалительный характер хронического стрессорного воздействия на стенку толстой кишки и противовоспалительный эффект АКТГ₄₋₇-ППП [5], нами выполнено исследование, целью которого являлось изучение морфофункционального состояния стенки толстой кишки у крыс при применении пептида АКТГ₆₋₉-ППП в условиях хронического стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на самцах крыс линии Вистар ($n = 55$) массой 280–300 г, полученных из SPF-вивария Института цитологии и генетики СО РАН. Все эксперименты соответствовали принципам ARRIVE и проведены в соответствии с директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Животных содержали при температуре воздуха 22 ± 2 °С, влажности $60 \pm 5\%$ и 12-часовом световом режиме (свет с 8:00 до 20:00) при доступе к корму и воде *ad libitum*. Подопытные крысы были разделены на пять групп по 11 особей в каждой: 1 – контрольная группа (введение физиологического раствора без стрессирования); 2 – ХИС (введение физиологического раствора и стрессирование животных);

3 – ХИС + 5 (ХИС + введение АКТГ₆₋₉-ППП 5 мкг/кг); 4 – ХИС + 50 (ХИС + введение АКТГ₆₋₉-ППП 50 мкг/кг); 5 – ХИС + 500 (ХИС + введение АКТГ₆₋₉-ППП 500 мкг/кг).

ХИС моделировали путем помещения крыс в тесные прозрачные пластиковые боксы с отверстиями для вентиляции, размер которых подбирали индивидуально. Животных подвергали стрессу в течение 2 ч (с 11:00 до 13:00) на протяжении 14 сут.

В исследовании использовали АКТГ₆₋₉-ППП, синтезированный в Институте молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский институт», который растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривентриально в дозах 5, 50 и 500 мкг/кг ежедневно за 15 мин до начала каждого стрессорного воздействия в объеме из расчета 1 мл на 1 кг массы тела. Интактные и контрольные животные ежедневно получали эквивалентные объемы физиологического раствора.

Через 24 ч после заключительного стрессорного воздействия проводили эвтаназию животных под эфирным наркозом путем забора 7,0–7,5 мл крови из правого желудочка. Собранную кровь центрифугировали (1 500 г, 15 мин) и полученную сыворотку замораживали для дальнейшего исследования.

Для морфометрического и гистологического исследования выделяли ободочную кишку крыс, иссекали ее среднюю треть и фиксировали в 10%-м растворе забуференного нейтрального формалина. Далее аутопаты подвергали стандартной гистологической проводке с получением парафиновых срезов толщиной 5–7 мкм и последующей их окраской гематоксилином и эозином. Для выявления и оценки морфофункциональных изменений бокаловидных и тучных клеток срезы окрашивали реакцией Шиффа с доокраской альциановым синим.

Морфологическое исследование гистологических препаратов выполняли на микроскопе Nikon Eclipse Si (Nicon, Япония) со штатной цифровой камерой. Морфометрическое исследование осуществляли путем подсчета клеточного состава воспалительного инфильтрата. В дальнейшем рассчитывали соотношение представителей клеточной популяции, выраженное в процентах. Подсчет клеток проводили на 100 клеток в 10 полях зрения при $\times 400$ или 502 мкм² (для достоверной идентификации кариоцитологических признаков) по пяти срезам исследуемого аутопсийного материала [13].

Для оценки выраженности стресс-реакции определяли содержание кортикостерона в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием

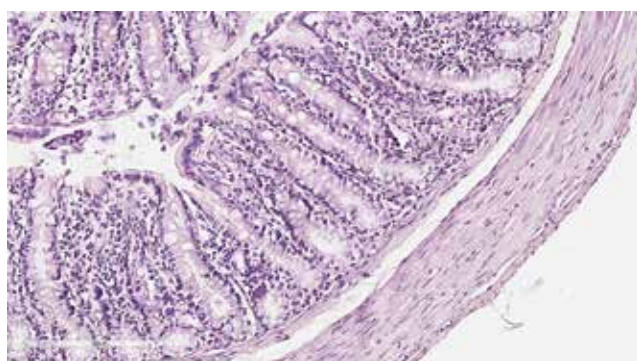
набора Corticosterone ELISA kit (ADI-900-097, Enzo Life Sciences, США), многофункционального планшетного анализатора Varioskan Flash (Thermo Fisher Scientific, США) и программного обеспечения SkanIt (Thermo Fisher Scientific, США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием языка программирования R v. 4.1.0 в интегрированной среде разработки RStudio Desktop v. 1.4.1717 (RStudio, PBC, США; <https://www.rstudio.com>). Для подтверждения гипотезы о нормальности распределения применяли критерий Шапиро – Уилка, для подтверждения гипотезы о равенстве дисперсий – критерий Левене. При срав-

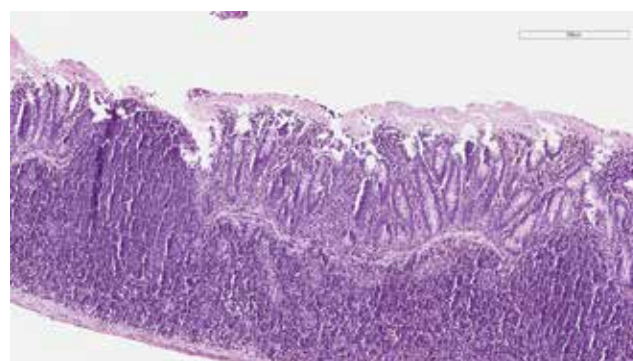
нении двух групп использовали *U*-критерий Манна – Уитни, для четырех групп – критерий Краскела – Уоллиса с апостериорным тестом Данна. В целях снижения эффекта множественных сравнений применяли поправку Бенжамини – Хохберга. Данные представлены в виде медианы интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Различия считали значимыми при достигнутом $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом исследовании фрагментов толстой кишки в ее стенке патоморфологических изменений не обнаружено (рис. 1, *a*).



a



b

Рис. 1. Участок толстой кишки животного из контрольной группы, $\times 100$ (*a*); из группы ХИС, $\times 40$ (*b*). Здесь и на рис. 2 окраска гематоксилином и эозином

При моделировании стресса в стенке кишки определяются выраженные патологические изменения с изменением архитектоники слизистой оболочки (см. рис. 1, *b*). Крипты приобретают выраженную булавообразную форму, их глубина уменьшается на 28,5% ($p = 0,00001$) (таблица). Количество бокаловидных клеток также снижается на 23,6% ($p = 0,0332$). В просвете кишки и на ее поверхности большое количество слизи с разрушенными клеточными элементами. Очагово отмечается десквамация эпителия и поверхностный некроз. Со стороны лимфоидной ткани определяются выраженные реактивные изменения – большое количество крупных лимфоидных фолликулов с расширенными герминативными центрами. На протяжении всех слоев визуализируется выраженная диффузная полиморфноклеточная инфильтрация. Среди клеток преобладают лимфоциты и гранулоциты, относительное число которых увеличивается в 6,8 раза ($p = 0,00005$) и 1,5 раза ($p = 0,00007$) соответственно. Также отмечается увеличение числа тучных клеток в 3,8 раза ($p = 0,00008$).

После введения АКТГ_{6,9}-ППП в дозе 5 мкг/кг в стенке кишки сохраняются воспалительно-некротические изменения, сглаженные складки с тонким

слоем слизистой оболочки (рис. 2, *a*). На фоне низкой глубины крипт отмечается увеличение числа бокаловидных клеток (на 22,4%, $p = 0,0134$), что свидетельствует об активном слизиобразовании. Отмечается интерстициальный отек, умеренное полнокровие капилляров и мелких венозных сосудов. В поле зрения большое количество увеличенных лимфоидных фолликулов, занимающих всю толщу стенки толстой кишки. На некоторых участках толстой кишки в слизистом и подслизистом слоях определяется очаговая выраженная инфильтрация гранулоцитами (отмечается снижение их числа (на 29,4%, $p = 0,00003$) по сравнению с группой ХИС), среди которых преобладают эозинофилы.

С увеличением дозы АКТГ_{6,9}-ППП до 50 мкг/кг выраженность патологических изменений уменьшается (рис. 2, *b*). В поверхностных отделах слизистой сохраняется диффузная выраженная полиморфноклеточная инфильтрация с преобладанием гранулоцитов. Наблюдается отек собственно слизистого и подслизистого слоев. Крипты относительно сглажены, их высота не отличается от показателей группы ХИС ($p = 0,5337$). Отмечается достоверное увеличение числа бокаловидных клеток (на 14,3%,

$p = 0,0459$). Обращают на себя внимание дисциркуляторные нарушения в виде большого количества

расширенных полнокровных сосудов микроциркуляторного русла.

Таблица

Морфометрические показатели толстой кишки крыс в условиях ХИС и при применении АКТГ ₆₋₉ -ПП, Me [Q ₁ ; Q ₃]					
Показатель	Контроль, n = 11	ХИС, n = 11	ХИС + 5, n = 11	ХИС + 50, n = 11	ХИС + 500, n = 11
Глубина крипт, мкм	159,4 [136,9; 182,34]	114,5 [86,2; 122,1]*	114,9 [97,9; 123,4]	116,6 [86,6; 130,5]	149,6 [102,5; 166,4]#
Бокаловидные клетки, ед. в поле зрения	63,20 [42,3; 68,0]	48,3 [34,4; 54,2]*	59,1 [46,1; 67,3]#	55,2 [45,8; 64,6]#	60,3 [42,6; 66,1]#
Гранулоциты, %	11 [10; 12]	17 [15; 23]*	12 [11; 13]#	12 [11; 14]#	11 [11; 13]#
Плазмоциты, %	2,5 [2; 3]	17 [15; 18]*	5 [5; 7]#	7 [6; 9]#	3 [3; 4]#
Макрофаги, %	3 [3; 5]	13 [13; 15]*	13 [11; 15]	14 [13; 16]	10 [10; 11]#
Лимфоциты, %	15 [13; 17]	36 [34; 39]*	22 [19; 24]#	25 [24; 26]#	22 [19; 24]#
Тучные клетки, ед. в поле зрения	5, [5; 5,5]	19 [17,5; 20]*	15 [14; 15]	12 [11,5; 13]#	10 [10; 11]#
Кортикостерон, нг/мл	282,4 [168,9; 299,7]	325,4 [251,9; 375,4]*	263,8 [164,6; 302,6]#	294,4 [261,8; 312,8]#	269,8 [145,8; 314,0]#

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (U -критерий Манна – Уитни); # $p < 0,05$ по сравнению с группой ХИС (критерий Кра-скела – Уоллиса с post hoc тестом Данна).

После введения АКТГ₆₋₉-ПП в дозе 500 мкг/кг степень выраженности реактивных изменений снижается (рис. 2, с). Отмечается активная пролиферация поверхностного эпителия, значительное увеличение глубины крипт (на 30,7%, $p = 0,0036$) и количества бокаловидных клеток на стандартную площадь поля зрения (на 24,8%, $p = 0,0427$). При этом общее количество клеток воспалительного ряда снижается по сравнению с предыдущей экс-

периментальной группой: лимфоцитов – на 38,9% ($p = 0,00006$), гранулоцитов – на 35,3% ($p = 0,00008$), плазмоцитов – на 82,4% ($p = 0,00004$) и макрофагов – на 23,1% ($p = 0,00005$), а также отмечается снижение числа тучных клеток на 47,3% ($p = 0,00008$). Локально определяется слабо выраженный склероз собственной пластинки слизистой. В мышечной и серозной оболочке проявлений отека и воспалительной инфильтрации не отмечается.

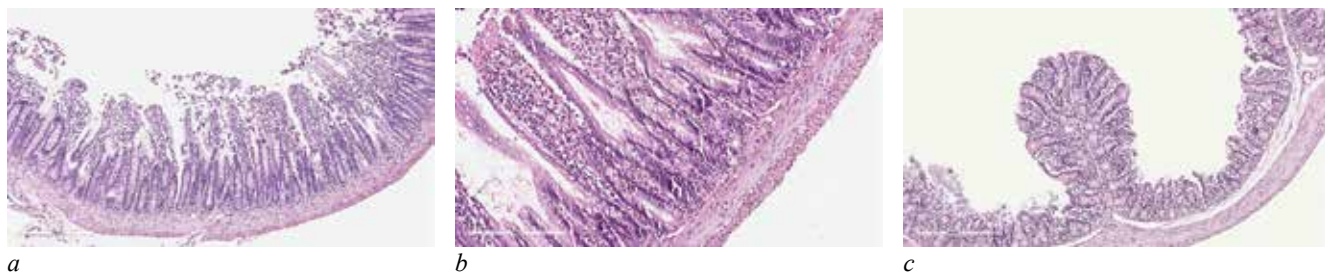


Рис. 2. Участок толстой кишки животного: из группы ХИС + 5×100 (а); из группы ХИС + 50, ×100 (b); из группы ХИС + 500, ×40 (с)

ОБСУЖДЕНИЕ

Установленные в результате изменения могут быть обусловлены повышением проницаемости слизистой оболочки и транслокацией представителей кишечной микрофлоры в нижележащие слои. Ранее было показано, что ключевую роль в повышении проницаемости кишечной стенки играет кортикотропин-рилизинг фактор (КРФ), продукция которого повышается при стрессорных воздействиях [14]. Увеличение кишечной парацеллюлярной проницаемости под влиянием КРФ может развиваться за счет зависящего от тучных клеток (ТК) высвобождения фактора некроза опухоли α и протеаз.

Установлено, что высвобождаемые при активации ТК триптазы индуцируют разрушение плотных контактов посредством активации рецепторов, активируемых протеазой-2 эпителиальных клеток [14]. Также показано, что фармакологическое ингибирование активации ТК нивелировало вызванную стрессом повышенную проницаемость кишечника на различных моделях у животных [15, 16]. Кроме того, КРФ вызывал гиперплазию ТК и увеличение адгезии бактерий и (или) их проникновение в слизистую оболочку крыс, тогда как у крыс с дефицитом ТК таких изменений не отмечалось [15]. Кроме того, под действием стрессора в системе гемостаза могут

наблюдаться сдвиги как в виде активации, так и угнетения отдельных ее звеньев, в частности снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности крови с одновременной активацией тромбоцитарного звена гемостаза в условиях продолжительного стресса [17], что может быть причиной развития атрофических изменений в стенке толстой кишки.

Установленные нами в данной работе противовоспалительные эффекты АКТГ_{6,9}-ППП в стенке толстой кишки могут быть обусловлены как центральными стресс-лимитирующими эффектами пептида [8, 9], так и местным действием вследствие своей биологической полифункциональности, характерной для регуляторных пептидов [18]. В основе центрального действия пептида могут находиться следующие механизмы. Так, АКТГ_{6,9}-ППП мог снижать активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси путем взаимодействия с центральными меланокортиновыми рецепторами вследствие его способности проникать через гематоэнцефалический барьер [19]. Данное обстоятельство может обусловить снижение секреции КРФ в гипоталамусе и, следовательно, АКТГ и глюкокортикоидов. Установленное снижение уровня кортикостерона может являться подтверждением участия вышеописанных механизмов в реализации противовоспалительного эффекта АКТГ_{6,9}-ППП. Кроме того, микробиота кишечника может оказывать влияние на продукцию КРФ в гипоталамусе через продукцию медиаторов и (или) действие на вагус [20]. Данные о препятствующем действии пептида на развитие кишечного дисбиоза [12] позволяют нам предполагать еще один возможный путь реализации его эффектов – через действие на микробиоту кишечника.

С учетом экспрессии MC1R на поверхности тучных клеток [21] правомочно предполагать, что АКТГ_{6,9}-ППП также может снижать проницаемость кишечника за счет местного действия через снижение активности тучных клеток. Также фрагмент АКТГ_{6,9} и глипролин Pro-Gly-Pro обладают антикоагулянтной, фибринолитической, антитромбоцитарной активностью [22, 23], что может способствовать улучшению микроциркуляции и предотвращению развития дистрофических изменений в стенке толстой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование показало, что хронический иммобилизационный стресс приводит к развитию воспалительных процессов в стенке толстой кишки животных. Внутривентральное введение АКТГ_{6,9}-ППП в дозах 50 и 500 мкг/кг 1 раз/сут на протяжении всего времени стрессорного воздей-

ствия препятствовало развитию стресс-индуцированных сдвигов в стенке толстой кишки и снижало уровень кортикостерона в сыворотке крови. Результаты настоящей работы и данные других исследований эффектов N-концевых аналогов АКТГ свидетельствуют о необходимости продолжения изучения механизмов их влияния на процессы воспаления и поиска мишеней АКТГ_{6,9}-ППП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Catania A. Neuroprotective actions of melanocortins: a therapeutic opportunity. *Trends Neurosci.* 2008;31(7):353–360. DOI: 10.1016/j.tins.2008.04.002.
2. Yang Y., Hruby V.J., Chen M., Crasto C., Cai M., Harmon C.M. Novel binding motif of ACTH analogues at the melanocortin receptors. *Biochemistry.* 2009;48(41):9775–9784. DOI: 10.1021/bi900634e.
3. Volodina M.A., Sebentsova E.A., Glazova N.Y., Manchenko D.M., Inozemtseva L.S., Dolotov O.V. et al. Correction of long-lasting negative effects of neonatal isolation in white rats using semax. *Acta Naturae.* 2012;4(1):86–92.
4. Svishcheva M.V., Mukhina A.Y., Medvedeva O.A., Shevchenko A.V., Bobyntsev I.I., Kalutskii P.V. et al. Composition of colon microbiota in rats treated with ACTH(4-7)-PGP peptide (semax) under conditions of restraint stress. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020;169(3):357–360. DOI: 10.1007/s10517-020-04886-7.
5. Svishcheva M.V., Mishina Y.S., Medvedeva O.A., Bobyntsev I.I., Mukhina A.Y., Kalutskii P.V. et al. Morphofunctional state of the large intestine in rats under conditions of restraint stress and administration of peptide ACTH(4-7)-PGP (semax). *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;170(3):384–388. DOI: 10.1007/s10517-021-05072-z.
6. Cryan J.F., O’Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaansen T.F.S., Boehme M. et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol. Rev.* 2019;99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
7. Левицкая Н.Г., Каменский А.А. Меланокортиновая система. *Успехи физиологических наук.* 2009;40(1):44–65.
8. Додонова С.А., Бобынцев И.И., Бельх А.Е., Анфилова М.Г., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Сравнительное исследование антидепрессивной активности N-концевых аналогов адренкортикотропного гормона у крыс. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019;(4):83–89. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/10.
9. Левицкая Н.Г., Глазова Н.Ю., Себенцова Е.А., Манченко Д.М., Андреева Л.А., Каменский А.А. и др. Ноотропные и анксиолитические эффекты гептапептида АКТГ_{6,9}Pro-Gly-Pro. *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова.* 2019;105(6):761–770. DOI: 10.1134/S0869813919060049.
10. Dodonova S.A., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Vorvul’ A.O. ACTH_{6,9}-PGP improves memory consolidation processes in rats. *Res. Results Pharmacol.* 2021;7(1):27–32. DOI: 10.3897/rpharmacology.7.62479.
11. Dodonova S.A., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Changes in the nociceptive response to thermal stimulation in rats following administration of N-termi-

- nal analogs of the adrenocorticotrophic hormone. *Bulletin of RSMU*. 2021;(6):33–36. DOI: 10.24075/brsmu.2019.085.
12. Vorvul A.O., Bobyntsev I.I., Medvedeva O.A., Mukhina A.Y., Svishcheva M.V., Azarova I.E. et al. ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro ameliorates anxiety-like and depressive-like behaviour and gut mucosal microbiota composition in rats under conditions of chronic restraint stress. *Neuropeptides*. 2022;93:102247. DOI: 10.1016/j.npep.2022.102247.
 13. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии. М.: Медицина, 1984:285.
 14. Overman E.L., Rivier J.E., Moeser A.J. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF- α . *PLoS One*. 2012;7(6):e39935. DOI: 10.1371/journal.pone.0039935.
 15. Santos J., Yang P.C., Söderholm J.D., Benjamin M., Perdue M.H. Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut*. 2001;48(5):630–636.
 16. Santos J., Yates D., Guilarte M., Vicario M., Alonso C., Perdue M.H. Stress neuropeptides evoke epithelial responses via mast cell activation in the rat colon. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(9):1248–1256. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.07.002.
 17. Spiezia L., Tormene D., Pesavento R., Salmaso L., Simioni P., Prandoni P. Thrombophilia as a predictor of persistent residual vein thrombosis. *Haematologica*. 2008;93(3):479–480. DOI: 10.3324/haematol.12205.
 18. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):165–167. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177.
 19. Shevchenko K.V., Nagaev I.Y., Babakov V.N., Andreeva L.A., Shevchenko V.P., Radilov A.S. et al. Proteolysis of His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro in the blood and brain of rats *in vivo*. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2015;464:301–304. DOI: 10.1134/S1607672915050087.
 20. Hosoi T., Okuma Y., Nomura Y. Electrical stimulation of afferent vagus nerve induces IL-1 β expression in the brain and activates HPA axis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000;279(1):R141–R147. DOI: 10.1152/ajp-regu.2000.279.1.R141.
 21. Adachi S., Nakano T., Vliagoftis H., Metcalfe D.D. Receptor-mediated modulation of murine mast cell function by alpha-melanocyte stimulating hormone. *J. Immunol.* 1999;163(6):3363–3368.
 22. Рогозинская Э.Я., Григорьева М.Е., Ляпина Л.А. Аргининсодержащие пептиды и их влияние на параметры системы гемостаза в норме у крыс. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2019;(2):31–36. DOI: 10.25555/THR.2019.2.0877.
 23. Lyapina L.A., Grigor'eva M.E., Andreeva L.A., Myasoev N.F. Protective antithrombotic effects of proline-containing peptides under the influence of stress on the animal organism. *Biol. Bull. Russ. Acad. Sci.* 2010;37:392–396. DOI: 10.1134/S1062359010040096.

Вклад авторов

Ворвуль А.О. – анализ и интерпретация данных. Бобынцев И.И. – разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи. Мишина Е.С. – анализ и интерпретация данных; проверка критически важного интеллектуального содержания рукописи. Медведева О.А. – разработка концепции и дизайна; проверка критически важного интеллектуального содержания рукописи. Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. – разработка концепции и дизайна.

Информация об авторах

Ворвуль Антон Олегович – аспирант, ассистент, кафедра патофизиологии, мл. науч. сотрудник, НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск, vorvul1996@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1529-6014>

Бобынцев Игорь Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии, директор НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск, bobig@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7745-2599>

Мишина Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, КГМУ, г. Курск, katusha100390@list.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Медведева Ольга Анатольевна – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, КГМУ, г. Курск, olgafrida@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2889-155X>

Андреева Людмила Александровна – канд. хим. наук, руководитель сектора регуляторных пептидов, отдел химии физиологически активных веществ, ИМГ, НИЦ Курчатowski институт, г. Москва, landr@img.ras.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3927-8590>

Мясоедов Николай Федорович – д-р хим. наук, профессор, академик РАН, зав. отделом химии физиологически активных веществ, ИМГ, НИЦ Курчатowski институт, г. Москва, nfm@img.ras.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1294-102X>

(✉) **Ворвуль Антон Олегович**, vorvul1996@mail.ru

Поступила в редакцию 11.11.2022;
одобрена после рецензирования 05.12.2022;
принята к публикации 08.12.2022