

УДК 615.214:159.944.4:577.112.6

<https://doi.org/10.24959/ubphj.20.291>О. В. Кудина<sup>1</sup>, С. Ю. Штриголь<sup>1</sup>, О. О. Колобов<sup>2</sup><sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України<sup>2</sup> ФДУП «Державний науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів»  
ФМБА Росії

## Вплив олигопептидів-гомологів АКТГ<sub>15-18</sub> НА АДАПТАЦІЙНІ РЕАКЦІЇ КРОВІ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ

**Актуальність.** Одним із важливих механізмів стреспротекторної дії олигопептидів-гомологів фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub> (під шифрами КК-1 і КК-5), доведеної результатами попередніх досліджень, є запобігання порушенням функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи на моделі гострого холодового стресу.

**Мета.** З'ясувати вплив олигопептидів-гомологів фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub> на адаптаційні реакції крові щурів на моделі гострого холодового стресу.

**Матеріали та методи.** Після гострого холодового стресу визначали у крові щурів вміст гемоглобіну, швидкість осідання еритроцитів, лейкоцитарну формулу та лейкоцитарні індекси.

**Результати та їх обговорення.** На тлі застосування пептидів порівняно з показниками групи контрольної патології достовірно підвищувався вміст гемоглобіну (на 13 % – КК-1 і на 11 % – КК-5), знижувалась швидкість осідання еритроцитів (в 1,9 раза на тлі КК-1 і в 1,7 раза на тлі КК-5). Пептиди статистично значуще зменшували вияви нейтрофіліозу, лімфо- та еозінопенії порівняно з контрольною патологією.

**Висновки.** Аналіз експериментальних даних дозволяє констатувати виразний позитивний вплив олигопептидів-гомологів фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub> на адаптаційні реакції крові щурів. Запобігаючи глибокій гіпотермії, пептиди сприяли усуненню патологічних відхилень у системі крові, про що свідчить їх відновний вплив на рівень гемоглобіну, ШОЕ, показники лейкоцитарної формули та лейкоцитарні індекси.

**Ключові слова:** стреспротектори; олигопептиди; холодний стрес

O. Kudina<sup>1</sup>, S. Shtrygol<sup>1</sup>, O. Kolobov<sup>2</sup><sup>1</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine<sup>2</sup> Institute of Highly Pure Biopreparations, Ministry of Public Health of the Russian Federation

### The effect of oligopeptides-homologs of the ACTH<sub>15-18</sub> fragment on the adaptive response of rat blood on the acute cold stress model

**Topicality.** One of the important stress-protective mechanisms of oligopeptides – homologs of the ACTH<sub>15-18</sub> fragment (under the codes KK-1 and KK-5) found in the previous studies is prevention of the hypothalamic-pituitary-adrenal system dysfunction on the acute cold stress model.

**Aim.** To study the effect of oligopeptides – homologs of the ACTH<sub>15-18</sub> fragment on the adaptive response of rat blood on the acute cold stress model.

**Materials and methods.** The hemoglobin content, erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and leukocyte indices were studied in the blood of rats after acute cold stress.

**Results and discussion.** Against the background of the use of peptides compared to the indicators of the control pathology group the hemoglobin content (KK-1 – by 13 % and KK-5 – by 11 %) significantly increased, while the erythrocyte sedimentation rate decreased (KK-1 – by 1.9 times and KK-5 – by 1.7 times). The peptides significantly reduced the manifestations of neutrophilia, lymphopenia and eosinopenia compared to the control pathology.

**Conclusions.** The analysis of the experimental data indicates a significant positive effect of oligopeptides – homologs of the ACTH<sub>15-18</sub> fragment on the adaptive response of rat blood. Preventing deep hypothermia the peptides contributed to the elimination of pathological abnormalities in the blood system. This conclusion is supported by their restorative effect on the hemoglobin level, erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and leukocyte indices.

**Key words:** stressprotectors; oligopeptides; cold stress

O. V. Kudina<sup>1</sup>, S. Yu. Shtrygol<sup>1</sup>, A. A. Kolobov<sup>2</sup><sup>1</sup> Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины<sup>2</sup> ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратив»  
ФМБА России

### Влияние олигопептидов-гомологов АКТГ<sub>15-18</sub> на адаптационные реакции крови крыс на модели острого холодового стресса

**Актуальность.** Одним из важных механизмов стреспротекторного действия олигопептидов-гомологов фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub> (под шифрами КК-1 и КК-5), установленного в предыдущих исследованиях, является предотвращение нарушений функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на модели острого холодового стресса.

**Цель.** Установить влияние олигопептидов-гомологов фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub> на адаптационные реакции крови крыс на модели острого холодового стресса.

**Матеріали і методи.** После острого холодового стресса определяли в крови крыс содержание гемоглобина, скорость оседания эритроцитов, лейкоцитарную формулу и лейкоцитарные индексы.

**Результаты и их обсуждение.** На фоне применения пептидов в сравнении с показателями группы контрольной патологии достоверно повышалось содержание гемоглобина (на 13 % – КК-1 и на 11 % – КК-5), снижалась скорость оседания эритроцитов (в 1,9 раза на фоне КК-1 и в 1,7 раза на фоне КК-5). Пептиды статистически значимо уменьшали проявления нейтрофилии, лимфо- и эозинопении в сравнении с контрольной патологией.

**Выводы.** Анализ экспериментальных данных свидетельствует о значительном позитивном влиянии олигопептидов-гомологов фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub> на адаптационные реакции крови крыс. Предотвращая глубокую гипотермию, пептиды способствовали устранению патологических отклонений в системе крови, о чем свидетельствует их восстанавливающее влияние на уровень гемоглобина, СОЭ, показатели лейкоцитарной формулы и лейкоцитарные индексы.

**Ключевые слова:** стресспротекторы; олигопептиды; холодового стресс

## ВСТУП

Пошук безпечної та ефективної фармакологічної корекції стресу залишається актуальним питанням у профілактиці та лікуванні наслідків техногенних катастроф, війн, економічних, політичних, соціальних та кліматичних впливів [1, 2]. Стресорні фактори складають основу патогенезу більшості захворювань систем та органів і призводять до розвитку «хвороб адаптації» [3]. Одним із розповсюджених стресогенних факторів є холодовий вплив, негативні наслідки якого викликають порушення в роботі серцево-судинної, ендокринної, центральної нервової, імунної, респіраторної та інших систем [4]. Складність та поліорганність уражень у результаті холодового стресу вимагає пошуку нових безпечних та ефективних стресспротекторів. Порушення роботи пептидергічної системи під впливом стресорних факторів [5] вимагає пошуку речовин, здатних усунути дезінтеграцію в цій ланці патогенезу. Тому особливу увагу, як перспективні речовини цього класу, привертають олигопептиди-гомологи фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub>. У наших попередніх дослідженнях виявлено вплив зазначених олигопептидів на поведінкові реакції, фізичну витривалість, тривожність та вуглеводний обмін щурів за умов гострого холодового стресу [6, 7]. Оскільки система крові має важливе значення для адаптаційних змін організму, доцільним є дослідження її стану на моделі гострого холодового стресу у щурів.

**Мета дослідження** – з'ясувати вплив олигопептидів-гомологів фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub> на адаптаційні реакції крові щурів на моделі гострого холодового стресу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження виконано відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001) та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Дослідження проводили на 36 самцях статевозрілих білих щурів масою 200-220 г, вирощених у віварії Національного фармацевтичного університету. Тварин утримували на стандартному раціоні без обмеження доступу до води.

Пептидні гомологи фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub> (Lys-Lys-Arg-Arg) під шифрами КК-1 та КК-5 (табл. 1) синтезо-

вано у ФДУП «Державний науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів» ФМБА Росії (Санкт-Петербург, Російська Федерація). Пептиди отримано методом твердофазного синтезу з використанням Востехнології та очищено за допомогою препаративної обернено-фазової хроматографії, їх чистота складає не менше 98 %. У цих сполуках одна (КК-1) або дві (КК-5) природні амінокислоти змінені на відповідний D-стереомер. Зазначені сполуки мають підвищену стійкість до протеаз сироватки крові людини, належать до практично нетоксичних речовин [8].

Моделю гострого холодового стресу відтворювали шляхом уміщення щурів у морозильну камеру «NordInter-300» за температури  $-18^{\circ}\text{C}$  на 2 год в індивідуальних пластикових пеналах (без обмеження рухливості тварин та надходження повітря) [9]. Олігопептиди вводили інтраназально (розчин) у дозі 20 мкг/кг за 30 хв до та після холодового стресу. Препарат порівняння «Семакс» (ЗАТ «Інноваційний НПЦ «Пептоген», РФ) вводили в дозі 20 мкг/кг (назальні краплі) в аналогічному режимі. Вибір референс-препарату зумовлено його олигопептидною структурою (синтетичний аналог АКТГ позбавлений гормональної активності) та показанням до застосування (для підвищення адаптаційних можливостей організму під час стресу). Ректальну температуру у тварин вимірювали термометром WSD-10 перед охолодженням та через 10 хв після.

Кількість лейкоцитів підраховували загальноприйнятим методом у камері Горяєва, лейкоцитарну формулу визначали диференційованим підрахунком клітин у мазках крові [10]. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) визначали за методикою Панченкова [11], концентрацію гемоглобіну оцінювали за допомогою набору «Гемоглобін» (ТОВ НВП «Філісід-Діагностика»).

Розраховували такі лейкоцитарні індекси: індекс напруженості адаптації (ІНА) [12, 13], індекс співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (ІСНЛ) [14] та індекс співвідношення агранулоцитів і ШОЕ (ІСЛМШОЕ) [15].

Для статистичної обробки використовували програму «Statistica-5.0» з розрахунком середньої та її стандартної похибки, значущості відмінностей за критерієм Стьюдента (t) за нормального розподілу та непараметричними критеріями Ньюмена-Кейлса, Краскела-Волліса, Манна-Вітні за його відсутності. Розбіжності вважали статистично значущими за  $p < 0,05$ .

Таблиця 1

### СТРУКТУРА ПЕПТИДІВ-ГОМОЛОГІВ ФРАГМЕНТА АКТГ<sup>15-18</sup>

Лабораторний шифр	Структура
КК-1	Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide
КК-5	Acetyl-(D-Lys)-Lys-(D-Arg)-Arg-amide

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Через 2 год після гострого холодового стресу в групі тварин контрольної патології відбулося зниження ректальної температури на 8 %, що говорить про розвиток гіпотермії (табл. 2). Усі досліджувані речовини статистично значуще перешкождали розвитку гіпотермії, гальмуючи зниження температури тіла на 6 % (КК-1), 5,5 % (КК-5) та 7 % (семакс).

Також показники тварин, які отримували досліджувані олігопептиди, статистично не відрізнялись від показника інтактного контролю, що свідчить про здатність речовин запобігати розвитку гіпотермії та її подальших патофізіологічних проявів, що знайшло підтвердження у наступних дослідженнях.

Відомо, що рівень температури тіла, досягнутої під час гіпотермії, суттєво впливає на систему крові [16], що було підтверджено в наших дослідках.

Концентрація гемоглобіну у тварин групи контрольної патології знизилась на 18 % (табл. 3). Досліджувані пептиди вірогідно запобігали зниженню гемоглобіну (підвищення на 13 % – КК-1 і на 11 % – КК-5), на відміну від препарату порівняння, на тлі якого

показники не відрізнялися від таких у групі контрольної патології. Холодовий чинник призвів до підвищення ШОЕ в 1,8 раза. Виявлено нормалізувальний вплив як нових олігопептидів, так і препарату порівняння на ШОЕ. У тварин, які отримували пептиди, ШОЕ знизилась в 1,9 раза (КК-1) і в 1,7 раза (КК-5), під впливом семаксу – у 2,2 раза.

Лейкоцитарна формула тварин після гострого холодового стресу характеризувалася розвитком нейтрофільного лейкоцитозу, лімфо- та еозинопенією (табл. 4), що є притаманним для ранньої реакції організму на стрес [17]. У групі контрольної патології порівняно з тваринами, яких не піддавали впливу гіпотермії, відзначалися паличкоядерні нейтрофіли, кількість сегментоядерних нейтрофілів збільшилась на 5,1 %. Кількість еозинофілів зменшилась на 2,2 %, а лімфоцитів на 4,5 %. Такі зрушення в лейкоцитарній формулі (зсув ліворуч) свідчать про зміни рівня імунологічної реактивності організму тварин. Статистично значущих відхилень кількості моноцитів не спостерігали в жодній із досліджуваних груп. На тлі гострого холодового стресу застосування досліджуваних пептидів та препарату порівняння спостерігали усунення негативного впливу гіпотермії на показники білої крові. Про це свідчить відсутність паличкоядерних нейтрофілів під впливом пептидів КК-1, КК-5 і семаксу порівняно з тваринами контрольної патології та вірогідне зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів на 6,3 %, 4,5 % та 5 % відповідно. Пептиди КК-1 і КК-5 усували еозинопенію, підвищуючи рівень еозинофілів в 2,5 раза, препарат семакс в 3 рази. Покращання складу білої крові на тлі застосування досліджуваних

Таблиця 2

### ВПЛИВ ПЕПТИДІВ ТА РЕФЕРЕНС-ПРЕПАРАТУ НА ПОКАЗНИКИ РЕКТАЛЬНОЇ TEMПЕРАТУРИ (t °C) ЩУРІВ ДО ТА ПІСЛЯ ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ (M ± m, n=6)

Період спостереження	Групи тварин				
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	КК-1	КК-5	Семакс
До охолодження	36,8 ± 0,21	37,4 ± 0,38	37,5 ± 0,5	36,6 ± 0,35	37,1 ± 0,45
Через 10 хв після охолодження	–	34,4 ± 0,21*	36,5 ± 0,4**	36,3 ± 0,4**	36,7 ± 0,57**

Примітки: \* – відмінності, статистично значущі проти інтактного контролю (p < 0,05); \*\* – відмінності, статистично значущі проти контрольної патології (p < 0,05); n – кількість тварин у групі.

Таблиця 3

### ШВИДКІСТЬ ЗСІДАННЯ ЕРИТРОЦИТІВ (ММ/ГОД) І ВМІСТ ГЕМОГЛОБІНУ (Г/Л) У КРОВІ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ

Групи	Гемоглобін (г/л)	ШОЕ (мм/год)
Інтактний контроль (n=5)	116,7 ± 5,43	3,00 ± 0,45
Контрольна патологія (n=6)	95,90 ± 2,83*	5,50 ± 0,89*
Пептид КК-1 (n=6)	108,3 ± 3,47**/**	2,83 ± 0,31**
Пептид КК-5 (n=6)	106,6 ± 1,71**/**	3,33 ± 0,33**
Семакс (n=6)	94,7 ± 3,18*	2,50 ± 0,22**

Примітки: \* – відмінності, статистично значущі проти інтактного контролю (p ≤ 0,05); \*\* – проти контрольної патології; \*\*\* – проти групи семаксу; n – кількість тварин у групі.

Таблиця 4

## ЛЕЙКОЦИТАРНА ФОРМУЛА ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ

Група	Нейтрофіли, %		Еозинофіли, %	Моноцити, %	Лімфоцити, %
	Паличко-ядерні	Сегментно-ядерні			
Інтактний контроль (n=5)	0	17,2 ± 0,9	3,2 ± 0,6	0,8 ± 0,2	78,8 ± 0,7
Контрольна патологія (n=6)	1,0 ± 0,26*	22,3 ± 0,7*	1,0 ± 0,37*	1,0 ± 0,4	74,3 ± 0,3*
Пептид КК-1 (n=6)	0	16,0 ± 1,4**	2,5 ± 0,34**	1,2 ± 0,4	80,3 ± 1,5**
Пептид КК-5 (n=6)	0	17,8 ± 0,7**	2,5 ± 0,43**	0,7 ± 0,3	79,0 ± 1,1**
Семакс (n=6)	0	17,3 ± 1,0**	3,0 ± 0,52**	1,5 ± 0,43	78,2 ± 1,3

Примітки: \* – відмінності, статистично значущі проти інтактного контролю; \*\* – відмінності, статистично значущі проти контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ); n – кількість тварин у групі.

речовин також віддзеркалилось у нормалізації кількості лімфоцитів. Так, у групі тварин, які отримали пептид КК-1 спостерігали вірогідне підвищення лімфоцитів на 5,6 %, у групі пептиду КК-5 на 4,1 % та під впливом семаксу на 3,5 % порівняно з нелікованими тваринами.

Лейкоцитарна формула є інтегральним показником балансу всіх гомеостатичних систем організму. Загальна мобілізація захисних властивостей часто постає причиною лейкоцитарних перебудов, що дозволяє використовувати лейкоцитарну формулу з метою оцінювання неспецифічної реакції адаптації. З цією метою ми використовували показник, який запропонували Л. Х. Гаркаві зі співавторами, – ІНА, що віддзеркалює відношення числа лімфоцитів до числа сегментоядерних нейтрофілів у лейкоцитарній формулі (табл. 5).

Гострий холодний вплив викликав напругу механізмів, задіяних у формуванні адаптаційної реакції. Так, ІНА в групі тварин контрольної патології вірогідно знизився на 28 % порівняно з інтактним контролем, а оскільки зниження цього індексу свідчить про незавершеність імунних реакцій, то характер такої реакції адаптації визначається як стресовий (табл. 5). Застосування досліджуваних нами пептидів-гомологів фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub> достовірно запобігало виникненню цієї неспецифічної адаптаційної реакції організму, оскільки ІНА в цих групах не мав відхилень від показника інтактного контролю.

Для віддзеркалення співвідношення клітин неспецифічного та специфічного захисту організму з ме-

тою оцінювання інтоксикації за умов стресу визначали ІСНЛ. Отримані дані вказують на зростання цього показника за умов гострого холодного впливу у тварин групи контрольної патології, зумовлене зниженням кількості лімфоцитів та активацією нейтрофілів. У групах тварин, які отримували пептиди КК-1, КК-2 та препарат порівняння, вірогідно знижувався ІСНЛ, що не мав статистично значущого відхилення від показника інтактних тварин. Отже, ці дані свідчать про зменшення гранулоцитозу як маркера загальної реакції запалення, викликаного гіпотермією, на тлі застосування пептидів.

Нами також було розраховано ІСЛМШОЕ = (лімфоцити + моноцити)/ШОЕ, який використовується для характеристики змін імунної відповіді під впливом стресу. ІСЛМШОЕ знизився вірогідно на 47 % у тварин групи контрольної патології. Як видно з даних табл. 5, застосування досліджуваних олігопептидів та препарату порівняння запобігає зрушенням цього показника.

Аналіз лейкоцитарних індексів, використаних нами в дослідженні, засвідчує зміни імунітету внаслідок холодного стресу, а саме зрушення балансу специфічного та неспецифічного імунітету. Олігопептидгомологи фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub> (КК-1 і КК-5) та препарат порівняння, які виявляють стреспротекторний вплив, усувають порушення показників лейкоцитарної формули, лейкоцитарних індексів та запобігають імуносупресії, яка за умов стресорного впливу реалізується за рахунок глюкокортикостероїдів. Стреспротекторна дія олігопептидів, можливо, пояснюється

Таблиця 5

## ЛЕЙКОЦИТАРНІ ІНДЕКСИ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ

Група тварин	Лейкоцитарні індекси		
	ІНА	ІСНЛ	ІСЛМШОЕ
Інтактний контроль (n=5)	4,65 ± 0,31	0,218 ± 0,014	29,58 ± 4,51
Контрольна патологія (n=6)	3,36 ± 0,10*	0,307 ± 0,08*	15,76 ± 2,57*
Пептид КК-1 (n=6)	5,28 ± 0,63**	0,202 ± 0,02**	30,33 ± 2,98**
Пептид КК-5 (n=6)	4,48 ± 0,23**	0,228 ± 0,012**	25,31 ± 2,91**
Семакс (n=6)	4,61 ± 0,34**	0,223 ± 0,015**	33,25 ± 3,13**

Примітки: \* – відмінності, статистично значущі проти інтактного контролю; \*\* – відмінності, статистично значущі проти контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ); n – кількість тварин у групі.

пригніченням симпато-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової систем [7], що підтверджує доцільність подальшого вивчення механізму стрес-протекторної дії олігопептидів-гомологів фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub>.

### ВИСНОВКИ

На моделі гострого холодового стресу виявлено виразний вплив олігопептидів-гомологів фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub> (КК-1 і КК-5) на підвищення адаптаційних

реакцій крові щурів. Запобігаючи глибокій гіпотермії, пептиди сприяли усуненню патологічних відхилень у системі крові, про що свідчить їх відновний вплив на рівень гемоглобіну, ШОЕ, показники лейкоцитарної формули та лейкоцитарні індекси. За більшістю показників досліджувані речовини не поступаються препарату порівняння семаксу, а за антианемічною дією та нормалізацією кількості лімфоцитів перевершують його.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Киричек Л. Т., Перепелица А. В., Кальчук Р. О. Лекарственный антистресс в эксперименте (иммобилизация, травма, воспаление). Харьков : Контраст, 2016. 104 с. URL: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/12665>.
2. Воронина Т. А. Оксидативный стресс и антиоксиданты при экстремальных состояниях, сопровождающихся нейродегенерацией. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017. Т. 15, спец. вып. 2 : Фармакология регуляторных нейропептидов : материалы Рос. науч. конф., посвящ. 125-летию акад. С. В. Анничкова, Санкт-Петербург, 9-11 окт. 2017. С. 13-14. URL: [https://pure.spbu.ru/ws/portalfiles/portal/9434583/\\_2017\\_Supl\\_2.pdf](https://pure.spbu.ru/ws/portalfiles/portal/9434583/_2017_Supl_2.pdf).
3. Селье Г. Очерки об адапционном синдроме / пер. с англ. В. И. Кандрора, А. А. Рогова. Москва : Медгиз, 1960. 254 с.
4. Шигеев В. Б., Шигеев С. В., Колударова Е. М. Холодовая смерть. Москва : Новости, 2004. 183 с.
5. Шабанов П. Д., Лебедев А. А. Кортиколибериновые механизмы расширенной миндалины и гипоталамуса : участие в формировании стресса, подкрепления и действия наркогенов. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2007. Спец. вып. (сент.), Ч. 2 : материалы III съезда фармакологов России. С. 2011.
6. Кудина О. В., Штриголь С. Ю., Колобов О. О. Доклінічне дослідження стреспротекторних властивостей олігопептидів-гомологів фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub> на моделі гострого холодового стресу. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. № 2. С. 41-48. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/17367>.
7. Кудина О. В., Штриголь С. Ю., Колобов А. А. Влияние олигопептидов-гомологів фрагмента АКТГ<sub>15-18</sub> на показатели углеводного обмена в условиях острого холодового стресса. *Вестник фармации*. 2019. № 1. С. 64-70.
8. Стресспротекторная активность синтетического пептида CH3CO-Lys-Lys-Arg-Arg-NH<sub>2</sub> (протектина) / Ю. А. Ковалицкая и др. *Биоорганическая химия*. 2009. Т. 35, № 4. С. 493-500. URL: <http://naukarus.com/stress-protectors-aktivnost-sinteticheskogo-peptida-ch3co-lys-lys-arg-arg-nh2-protektina>.
9. Холодова травма : доклінічне вивчення лікарських препаратів з гіпопротекторними властивостями : метод. рек. / укл. Є. В. Бондарев та ін. Харків : НФаУ, 2018. 36 с.
10. Базарнова М. А. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике / под ред. М. А. Базарновой, В. Т. Морозовой. Київ : Вища школа, 1988. 318 с.
11. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных : справочник / под ред. В. Г. Макарова, М. Н. Макаровой. Санкт-Петербург : ЛЕМА, 2013. 116 с.
12. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. 3-е изд. Ростов-на-Дону : Изд-во Ростов. ун-та, 1990. 224 с.
13. Лейкоцитарные показатели крови при адаптации к острой экспериментальной гипоксии головного мозга в зависимости от уровня стрессоустойчивости / О. А. Пахрова и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25925>.
14. Солошенко Э. Н. Прогноз рецидивов у больных аллергическими распространенными дерматозами по интегральным гематологическим показателям. *Международный медицинский журнал*. 2011. № 2. С. 69-71. URL: <http://www.imj.kh.ua/archive/2011/2/15>.
15. Крячко О. В., Будник А. О. Влияние технологического стресса на иммунологическую реактивность поросят. *Международный вестник ветеринарии*. 2020. № 2. С. 155-161.
16. Голохваст К. С., Чайка В. В. Некоторые аспекты механизма влияния низких температур на человека и животных : обзор литературы. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011. Т. 18, № 2. С. 486-489.
17. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стафанова. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.

### REFERENCES

1. Kirichek, L. T., Perepelitca, A. V., Kalchuk, R. O. (2016). *Lekarstvennyi antistress v eksperimente (immobilizatsiia, travma, vospalenie)*. Kharkov: Kontrast, 104. Available at: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/12665>.
2. Voronina, T. A. (2017). *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii, 15 (spets. vyp. 2: Farmakologiya reguliatornykh neuropeptidov: materialy Ros. nauch. konf., posviashch. 125-letiiu akad. S. V. Anichkova, Sankt-Peterburg, 9-11 okt. 2017)*, 13-14. Available at: [https://pure.spbu.ru/ws/portalfiles/portal/9434583/\\_2017\\_Supl\\_2.pdf](https://pure.spbu.ru/ws/portalfiles/portal/9434583/_2017_Supl_2.pdf).
3. Sele, G. (1960). *Ocherki ob adaptatsionnom sindrome*. Moscow: Medgiz, 254.
4. Shigeev, V. B., Shigeev, S. V., Koludarova, E. M. (2004). *Kholodovaia smert*. Moscow: Novosti, 183.
5. Shabanov, P. D., Lebedev, A. A. (2007). *Psikhofarmakologiya i biologicheskaja narkologiya, Spets. vyp. (sent.) (Ch. 2: materialy III sezda farmakologov Rossii)*, 2011.
6. Kudina, O. V., Shtrigol', S. Yu., Kolobov, O. O. (2018). *Farmakologiya ta likars'ka toksikologiya*, 2, 41-48. Available at: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/17367>.
7. Kudina, O. V., Shtrigol', S. Yu., Kolobov, A. A. (2019). *Vestnik farmatsii*, 1, 64-70.
8. Kovalitskaia, Yu. A., Sadovnikov, V. B., Zolotarev, Yu. A., Navolotskaia, Yu. A. (2009). *Bioorganicheskaja khimiia*, 35 (4), 493-500. Available at: <http://naukarus.com/stress-protectors-aktivnost-sinteticheskogo-peptida-ch3co-lys-lys-arg-arg-nh2-protektina>.
9. Bondarev, Ye. V. et al. (2018). *Holodova travma: doklinichne vyvchennia likars'kykh preparativ z fryhoprotektornymy vlastyvostiamy*. Kharkiv, 36.
10. Bazarnova, M. A., Morozova, V. T. (1988). *Rukovodstvo k prakticheskim zaniatiam po klinicheskoi laboratornoi diahnostike*. Kiev: Vyshha shkola, 318.
11. Makarov, V. H., Makarova, M. N. (2013). *Fiziologicheskie, biokhimicheskie i biometricheskie pokazateli normy eksperimental'nykh zhivotnyh*. St. Petersburg: LEMA, 116.

12. Garkavi, L. Kh., Kvakina, E. B., Ukolova, M. A. (1990). *Adaptatsionnye reaktsii i rezistentnost' organizma*. Rostov na Donu: Izd-vo Rostovskogo universiteta, 224.
13. Pahrova, O. A., Krishtop, V. V., Kurchaninova, M. G., Rumiantseva, T. A. (2016). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*, 6. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25925>.
14. Soloshenko, Ye. N. (2011). *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal*, 2, 69–71. Available at: <http://www.imj.kh.ua/archive/2011/2/15/>
15. Kriachko, O. V., Budnik, A. O. (2020). *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii*, 2, 155–161.
16. Holokhvast, K. S., Chaika, V. V. (2011). *Vestnik novykh meditsinskikh tehnologii*, 2, 486–489.
17. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennja likars'kyh zasobiv*. Kyiv: Avitsena, 528.

**Відомості про авторів:**

Кудіна О. В., кандидатка фарм. наук, доцентка кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [olesiakudina@gmail.com](mailto:olesiakudina@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8080-2286>  
Штриголь С. Ю., доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [shtrygol@ukr.net](mailto:shtrygol@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>  
Колобов О. О., доктор біол. наук, завідувач лабораторії хімії пептидів, ФДУП «Державний науково-дослідний інститут особливо чистих біопрепаратів» ФМБА Росії. E-mail: [kolobov@hpb-spb.com](mailto:kolobov@hpb-spb.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9222-6773>

**Information about authors:**

Kudina O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Pharmacology and Pharmacotherapy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [olesiakudina@gmail.com](mailto:olesiakudina@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8080-2286>  
Shtrygol' S., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Pharmacology and Pharmacotherapy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [shtrygol@ukr.net](mailto:shtrygol@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>  
Kolobov O., Doctor of Biology (Dr. habil.), head of the Peptide Chemistry Laboratory, Institute of Highly Pure Biopreparations, Ministry of Public Health of the Russian Federation. E-mail: [kolobov@hpb-spb.com](mailto:kolobov@hpb-spb.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9222-6773>

**Сведения об авторах:**

Кудина О. В., кандидат фарм. наук, доцент кафедры фармакологии и фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: [olesiakudina@gmail.com](mailto:olesiakudina@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8080-2286>  
Штриголь С. Ю., доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: [shtrygol@ukr.net](mailto:shtrygol@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>  
Колобов А. А., доктор биол. наук, заведующий лабораторией химии пептидов, ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России. E-mail: [kolobov@hpb-spb.com](mailto:kolobov@hpb-spb.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9222-6773>

Надійшла до редакції 30.10.2020 р.