

immature Wistar rats // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54 (suppl. 63).

15. Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O.

Echinochrome, a naturally occurring iron chelator and free radical scavenger in artificial and natural membrane systems // Life Sci. – 2005. – № 76 (8). – P. 863-875.

Literature

1. Avtandilov G.G. Medical morphometry. – M.: Medicine, 1990. – 384 p.

2. Galazyan N.M., Belaya O.F., Malov V.A., et al. Lipopolysaccharides – endotoxins of gram-negative bacteria: role in the development of intoxication // Epidemiology and Infectious Diseases. – 2014. – № 2. – P. 11-16.

3. Kalashnikova S.A., Polyakova L.V. Use of bacterial lipopolysaccharide for modeling pathological processes in biomedical research (literature review) // Bulletin of New Medical Technologies. – 2017. – № 2. – P. 209-219.

4. Kosyreva A.M., Diatroptov M.E. Morphological manifestations of the systemic inflammatory response in the liver and lungs in different phases of the estrous cycle // Immunology. – 2013. – Vol. 34, № 2. – P. 111-114.

5. Lebedko O.A., Ryzhavsky B.Ya., Kuznetsova M.S., et al. Influence of echinochrome A on endogenous intoxication in white rats with bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the early stage of postnatal ontogenesis // Far Eastern Medical Journal. – 2019. – № 3. – P. 65-70.

6. Lebedko O.A., Ryzhavsky B.Ya., Tkach O.A., et al. The influence of oral administration of echinochrome A on bleomycin-induced pulmonary structural and metabolic disorders in the early stage of postnatal ontogenesis // Far Eastern Medical Journal. – 2016. – № 3. – P. 92-96.

7. Loida Z., Gossrau R., Shibler T. Enzyme histochemistry. – M.: Mir, 1982. – 270 p.

8. Nikonova A.A., Khaitov M.R., Khaitov R.M. Characteristics and role of different populations of macrophages

in the pathogenesis of acute and chronic lung diseases // Medical Immunology. – 2017. – № 6. – P. 657-672.

9. Pinegin B.V., Vorobyova N.V., Pashchenkov M.V., Chernyak B.V. The role of mitochondrial reactive oxygen intermediates in the activation of innate immunity // Immunology. – 2018. – № 4. – P. 221-229.

10. A Guide on Histology. – Vol. 1-2. / Ed. by R.K. Danilov. – Saint Petersburg: SpetsLit, 2011. – 510 p.

11. Ryzhavsky B.Ya., Lebedko O.A., Lazinskaya O.V., et al. Morphological changes in the brain of one-month-old rats under the influence of lipopolysaccharide // Far Eastern Medical Journal. – 2017. – № 4. – P. 69-73.

12. Straer L. Biochemistry: Vol. 2. – M.: Mir, 1985. – 312 p.

13. Chailakhyan R.K., Averyanov A.V., Zabozlaev F.G., et al. Comparative study of the efficiency of transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells of the bone marrow, cultured under conditions of normoxia and hypoxia, and their conditioned media. – P. 25-32.

14. Kuznetsova M., Lebed'ko O., Ryzhavskii B., Mishchenko N. Effect of oral administration of echinochrome on lipopolysaccharide-induced lung injury in the immature Wistar rats // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54 (suppl. 63).

15. Lebedev A.V., Ivanova M.V., Levitsky D.O. Echinochrome, a naturally occurring iron chelator and free radical scavenger in artificial and natural membrane systems // Life Sci. – 2005. – № 76 (8). – P. 863-875.

Координаты для связи с авторами: Лебеде́ко Ольга Антоновна – д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – НИИ охраны материнства и детства; Рыжавский Борис Яковлевич – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96; Жильников Дмитрий Игоревич – аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ДВГМУ.



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2020-4-65-69>

УДК 612.015.348:591.3.615

Е.Н. Сазонова^{1,3}, Е.Ю. Самарина¹, А.В. Ильиных², О.А. Сазонов¹

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА КИСЛОТНЫХ ЭРИТРОГРАММ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ МЕМБРАНОТРОПНОГО ЭФФЕКТА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПЕПТИДОВ

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

²КГБУЗ «Перинатальный центр» министерства здравоохранения Хабаровского края,
680028, ул. Истомина, 85, тел. 8-(4212)-45-40-03;

³Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» –
НИИ охраны материнства и детства,
680022, ул. Воронежская, 49, кор. 1, тел. 8-(4212)-98-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru, г. Хабаровск

Резюме

Методом кислотных эритрограмм изучали мембранотропное действие биологически активных пептидов (БАП). Инкубация на воздухе суспензии эритроцитов в изотоническом растворе хлорида натрия вызывала снижение их устойчивости к кислотному гемолизу: уменьшалась продолжительность гемолиза, снижалась суммарная стойкость эритроцитов. Инкубация на воздухе суспензии эритроцитов с добавлением растворов БАП (10^{-8} М) изменяла резистентность эритроцитов к гемолизу. Установлено, что БАП: неопиатный аналог лей-энкефалина

(НАЛЭ – Phe-D-Ala-Glu-Phe-Leu-Arg), Селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) и Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) увеличивают устойчивость мембран эритроцитов к кислотному гемолизу, а пептид Arg-Gly-Arg-Pro-Gly-Pro повышает скорость гемолиза. Мембранотропное действие определяет неспецифические эффекты БАП и спектр их клинического применения. Кислотные эритрограммы могут использоваться как скрининговый метод отбора БАП с мембранотропными свойствами.

Ключевые слова: регуляторные пептиды, мембранотропное действие, кислотные эритрограммы.

E.N. Sazonova^{1,3}, E.Yu. Samarina¹, A.V. Il'inyh², O.A. Sazonov¹

IMPLEMENTATION OF THE METHOD OF ACIDIC ERYTHROGRAMS TO REVEAL THE MEMBRANOTROPIC EFFECT OF BIOLOGICALLY ACTIVE PEPTIDES

¹Far Eastern state medical university;

²Perinatal Center of ministry of health of Khabarovsk Territory;

³Khabarovsk branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk

Summary

The method of acidic erythrograms was used to study the membranotropic effect of biologically active peptides (BAP). The air exposure of erythrocyte suspension in isotonic sodium chloride solution caused a decrease in their resistance to acid hemolysis: the time of hemolysis decreased, the integral indicator of erythrocyte resistance decreased too. The air exposure of erythrocyte suspension with the BAP solutions (10^{-8} M) changed the hemolytic resistance of erythrocytes. It was found out that a non-opiate analogue of leu-enkephalin (NALE – Phe-D-Ala-Glu-Phe-Leu-Arg), Selank (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) and Semax (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) increase the resistance of erythrocyte membranes to acid hemolysis, and the Arg-Gly-Arg-Pro-Gly-Pro peptide decreases the resistance of erythrocyte membranes to acid hemolysis. Membranotropic action can determine the nonspecific effects of BAP and the range of their clinical use. Acidic erythrograms can be used as a screening method for the selection of BAP with membranotropic effects.

Key words: regulatory peptides, membranotropic effect, acidic erythrograms.

Биологически активные пептиды (БАП) вызывают широкий спектр эффектов, причем некоторые из них не реализуются через специфические рецепторы плазмолеммы клеток. Было выявлено, что БАП могут оказывать прямое воздействие на компоненты клеточных мембран, благодаря способности образовывать с фосфолипидами комплексы, влияющие на структуру цитоскелета и «текучесть» плазмолеммы [11]. В литературе приводятся сведения о влиянии БАП на функционирование ионных каналов и ионных насосов [16] плазмолеммы за счет прямого мембранотропного

действия [7]. Способность некоторых БАП проходить через мембраны обуславливает возможность их проникновения через эндотелий сосудов и гемато-энцефалический барьер [14], что определяет перспективу их клинического применения. Поэтому скрининговые исследования мембранотропности БАП является актуальной научной задачей.

Целью данного исследования было проанализировать возможность использования метода кислотных эритрограмм для выявления прямого мембранотропного действия веществ пептидной природы.

Материалы и методы

В эксперименте изучали влияние ряда БАП на стойкость эритроцитов к кислотному гемолизу. Известно, что состояние мембран эритроцитов напрямую определяет их способность противостоять действию гемолитика.

Исследовали следующие пептиды: неопиатный аналог лей-энкефалина (НАЛЭ) (Phe-D-Ala-Glu-Phe-Leu-Arg); Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro); Селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro); пептиды с условными названиями RP (Arg-Gly-Arg-Pro-Gly-Pro) и PL (Pro-Gly-Pro-Leu).

В опытах использовали кровь, полученную из хвостовой вены 3-месячных крыс-самцов линии Wistar. Устанавливали исходную стандартную концентрацию эритроцитов путем разведения 20 мм^3 крови в 10 мл 0,9 % раствора хлорида натрия. Контролем служили свежеприготовленные суспензии эритроцитов (серия – «Контроль»). Окислительное повреждение мембран эритроцитов создавали путем инкубации суспензии эритроцитов в 0,9 % растворе хлорида натрия в течение 4 часов в открытой пробирке (на воздухе) при 37°C (серия – «Гипероксия»). Для анализа

мембранотропного влияния пептидов, их добавляли в концентрации 10^{-8} М при инкубации суспензии эритроцитов на воздухе в течение 4 часов (серии – «Гипероксия + пептид»).

В суспензиях эритроцитов регистрировали кинетику кислотного гемолиза методом кислотных эритрограмм с использованием фотоэлектрического фотометра [2]. Для этого к 2 мл суспензии эритроцитов добавляли 2 мл гемолитика (соляная кислота в 0,004N концентрации, разведенная в 0,9 % растворе хлорида натрия) и анализировали динамику оптической плотности полученной суспензии [6]. Регистрацию показаний прибора производили при длине волны 670 нм каждые 15 секунд. В ходе опыта получали ряд значений оптической плотности, убывающих во времени в соответствии с кинетикой гемолиза. Цифровые значения оптической плотности подвергали математической обработке. Определяли время 50 % гемолиза, длительность гемолиза, интегральный показатель суммарной стойкости эритроцитов [5].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением программы Statistica 10.0. После проверки нормальности распределения статистических рядов подсчитывали средний показатель, стандартную ошибку среднего показателя. Разли-

чия между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и считали статистически достоверными при $p < 0,05$. В каждой серии опытов проводили не менее 10 измерений.

Результаты и обсуждение

Инкубация суспензии эритроцитов на воздухе (серия «Гипероксия») оказывала существенное влияние на параметры гемолиза. Во всех проведенных экспериментах в серии «Гипероксия», по сравнению с серией «Контроль», мы наблюдали укорочение продолжительности гемолиза на 7,5–61,1 %, уменьшение времени 50 % гемолиза на 11,3–66,6 % и снижение суммарной стойкости эритроцитов на 10,6–76,1 % (рис. 1, 2). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о снижении способности мембран эритроцитов, инкубированных на воздухе, противостоять действию слабого раствора соляной кислоты. Согласно литературным данным, инкубация эритроцитов на воздухе увеличивает скорость гемолиза в связи с накоплением в эритроцитах малонового диальдегида [9], усилением генерации активных форм кислорода [15]. Это обусловлено тем, что в организме эритроциты подвергаются воздействию кислорода с максимальным парциальным давлением (напряжением) 100 мм рт. ст., в то время как на воздухе парциальное давление кислорода составляет почти 160 мм рт. ст. Снижение устойчивости эритроцитов к действию гемолитика отмечается и в организме, находившемся в условиях избыточной оксигенации [5]. Таким образом, можно говорить о действии на эритроциты в условиях гипероксии окислительного стресса, повреждающего клеточную мембрану.

При добавлении в инкубируемую на воздухе суспензию эритроцитов БАП, нами было отмечено разнонаправленное изменение показателей кинетики гемолиза. Добавление в суспензию эритроцитов пептидов НАЛЭ, Селанк и Семакс привело к увеличению стойкости эритроцитов к гемолизу (рис. 1). Об этом свидетельствует выраженное увеличение длительности гемолиза по сравнению с серией «Гипероксия» (серия «Гипероксия + НАЛЭ» – в 2,9 раза; серия «Гипероксия + Семакс» – в 1,67 раза; серия «Гипероксия + Селанк» – в 2,86 раза). Также мы наблюдали увеличение времени 50 % гемолиза серии «Гипероксия + НАЛЭ» – в 4,6 раза; серия «Гипероксия + Семакс» – в 2,0 раза; серия «Гипероксия + Селанк» – в 4,69 раза. Суммарная стойкость эритроцитов была повышена в серии «Гипероксия + НАЛЭ» – в 6,48 раза; серия «Гипероксия + Семакс» – в 2,59 раза; серия «Гипероксия + Селанк» – в 6,83 раза.

Таким образом, пептиды НАЛЭ, Селанк и Семакс препятствуют изменению свойств мембран эритроцитов в условиях гипероксии, следовательно, проявляют мембранопротективную активность. Описано аналогичное действие пептида Семакс *in vivo*. В работах М.Г. Голубевой (2010, 2018) показано, что введение пептида Семакс белым крысам в условиях иммобилизационного стресса вызывало повышение устойчивости эритроцитов к осмотическому гемолизу [3, 4].

Мембранопротективные свойства исследованных пептидов в условиях окислительного стресса, могут быть обусловлены их антиоксидантной активностью [1, 8, 10]. Вместе с тем, следует отметить, что при использовании пептидов НАЛЭ и Селанк мы регистрировали повышение стойкости эритроцитарных мембран не только по отношению к серии «Гипероксия», но и по отношению к серии «Контроль»: имело место достоверное увеличение показателей суммарной стойкости эритроцитов и времени 50 % гемолиза по сравнению с соответствующими параметрами контрольной суспензии эритроцитов (рис. 1). Этот факт может свидетельствовать о том, что пептиды НАЛЭ и Селанк не только нивелируют повреждающее действие окислительного стресса на эритроцитарные мембраны, но и обладают собственным мембраностабилизирующим действием. Наблюдаемый эффект, вероятно, не опосредуется специфическими рецепторами, поскольку пептиды относятся к разным классификационным группам.

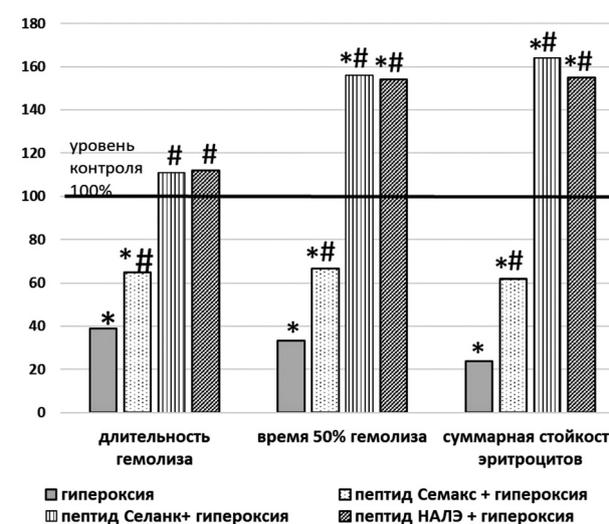


Рис. 1. Влияние пептидов НАЛЭ, Семакс и Селанк на показатели резистентности эритроцитов к кислотному гемолизу

Примечание. * – отличия достоверны по отношению к серии «Контроль»; # – отличия достоверны по отношению к серии «Гипероксия».

Пептид PL достоверно не изменял показатели кислотного гемолиза эритроцитов после инкубации на воздухе – они оставались сходными показателям серии «Гипероксия».

Пептид RP ослаблял устойчивость эритроцитов к литическому воздействию соляной кислоты (рис. 2). Показатели серии «Гипероксия + RP» были достоверно ниже не только параметров серии «Контроль», но и параметров серии «Гипероксия». Длительность гемолиза в серии «Гипероксия + RP» была на 32,5 % меньше, чем в серии «Контроль» и на 27,0 % меньше,

чем в серии «Гипероксия»; время 50 % гемолиза снижено на 48,4 % и на 41,8 %, соответственно; суммарная стойкость эритроцитов – на 46,8 % и на 40,5 %, соответственно. Полученные данные дают основание утверждать о мембранолитическом действии пептида RP. Описана способность мембранотропных пептидов вызывать процесс реорганизации мембраны, что может привести к ее дестабилизации [13].

Таким образом, сравнительный анализ результатов проведенного исследования по влиянию БАП на кислотно-резистентность эритроцитов позволяет установить способность одних пептидов (НАЛЭ, Семакс, Селанк) усиливать, а других (пептид RP) ослаблять устойчивость эритроцитов к литическому воздействию гемолитика. Выявленное разнонаправленное влияние пептидов на устойчивость эритроцитов к кислотно-гемолитическому воздействию может быть обусловлено различиями в последовательности аминокислотных остатков в молекуле изучаемых пептидов. В связи с чем, при контакте с мембраной эритроцитов исследуемые пептиды могут оказывать неодинаковое влияние на комплекс липидных и белковых молекул, поддерживающих структурную целостность мембран, и, как следствие, усиливать или ослаблять их исходную резистентность.

Выводы

1. Пептиды НАЛЭ, Семакс, Селанк проявляют мембранопротективный эффект – способны повышать стабильность мембран эритроцитов к кислотно-гемолитическому воздействию в условиях гипероксии.
2. Пептид RP (Arg-Gly-Arg-Pro-Gly-Pro) оказывают мембранолитическое действие, ослабляя устойчивость эритроцитов к гемолитическому воздействию.

В литературе приводятся сведения о пептидах, которые, благодаря структурным особенностям, могут интегрироваться в состав плазмолеммы и даже пенетрировать ее, проходя в цитоплазму. Анализ аминокислотных последовательностей проникающих (cell-penetrating) пептидов не выявляет их гомологии, однако в них почти всегда присутствует аргинин [12]. Мембранотропные пептиды отличаются значительной конформационной гибкостью и способны заякориваться в мембране. Для таких пептидов характерны амфипатические свойства – наличие гидрофобных и гидрофильных фрагментов с присутствием аминокислот аланин, глицин и пролин. Взаимодействие с фосфолипидным бислоем также характерно для аминокислот с ароматическими остатками (фенилаланин, тирозин, триптофан). Важным свойством мембранотропных пептидов является внутренняя конформационная «гибкость» молекулы [13]. Именно этими структурными свойствами обладают исследуемые пептиды, что подтверждает возможность их проникновения в мембрану клеток. Такие пептиды могут быть эффективными «карго» для внутриклеточного «введения» лекарственных веществ, транспорта биологически активных веществ через гематоэнцефалический барьер, цитолитическими факторами антимикробного действия.

3. Метод кислотно-гемолитических эритрограмм может быть использован как простой скрининговый метод оценки мембранотропности биологически активных пептидов.

Литература

1. Власова И.М., Салецкий А.М. Спектроскопические флуоресцентные методы исследований нейропротекторных свойств препарата семакс при ишемическом инсульте // Альманах клинической медицины. – 2008. – № 17 (1). – С. 45-48.
2. Гительзон И.И., Терсков И.А. Эритрограммы как метод клинического исследования крови. – Красноярск: Издательство Сибирского отделения Академии наук СССР, 1959. – 247 с.
3. Голубева М.Г. Нейропептид семакс изменяет функциональную активность эритроцитов и тромбоцитов при иммобилизационном стрессе // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – № 42 (2). – С. 45-49.
4. Голубева М.Г. Стрессогенные нарушения эритроцитов и их коррекция с помощью регуляторных пептидов // Успехи физиологических наук. – 2018. – № 49 (1). – С. 3-10.
5. Измествьева О.С., Дзиковская Л.А., Жаворонков Л.П. Влияние экспозиции крыс в кислородной атмосфере с умеренным давлением на резистентность эритроцитов к гемолизу // Бюлл. эксперимен. биологии и медицины. – 2020. – № 2. – С. 156-160.
6. Леонова В.Г. Анализ эритроцитарных популяций в онтогенезе человека. – Новосибирск: Наука, 1987. – 241 с.
7. Мураневич С.А. Только ли через рецепторы осуществляется модулирующее действие нейропептидов // Физиолог. журнал им. И.М. Сеченова. – 1993. – № 79 (4). – С. 9-29.
8. Сазонова Е.Н., Лебедько О.А., Денисюк Г.А. и соавт. Цитопротективный эффект неопиатного аналога лей-энкефалина в первичной культуре пульмональных фибробластов в условиях окислительного стресса // Казанский медицинский журнал. – 2019. – № 100 (1). – С. 153-157.
9. Самохвалов В.А., Сметанина М.Д., Мусейкина Н.Ю. Влияние низкой концентрации перекиси водорода на метаболизм клеток крови // Биомедицинская химия. – 2003. – № 49 (2). – С. 122-127.
10. Флейшман М.Ю., Толстенков 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 // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – № 39 (2). – С. 46-51.
11. Шустанова Т.А., Бондаренко Т.И., Милютин Н.П., Михалева И.И. Особенности регуляции дельта-сон индуцирующим пептидом свободнорадикальных процессов в тканях и мембранах эритроцитов интактных животных и при стрессе //

Успехи физиологических наук. – 2003. – № 34 (1). – С. 31-44.

12. Bechara C., Sagan S. Cell-penetrating peptides: 20 years later, where do we stand? // FEBS Lett. – 2013. – № 587 (12). – P. 1693-1702. DOI: 10.1016/j.febslet.2013.04.031.

13. Falanga A., Galdiero M., Galdiero S. Membranotropic Cell Penetrating Peptides: The Outstanding Journey // Int J Mol Sci. – 2015. – № 16 (10). – P. 25323-25337. DOI: 10.3390/ijms161025323.

14. Galdiero S., Falanga A., Morelli G., Galdiero M. gH625: a milestone in understanding the many

roles of membranotropic peptides // Biochim Biophys Acta. – 2015. – 1848 (1PtA). – P. 16-25. DOI: 10.1016/j.bbamem.2014.10.006.

15. Portier K., Crouzier D., Guichardant M. Effects of high and low inspired fractions of oxygen on horse erythrocyte membrane properties, blood viscosity and muscle oxygenation during anaesthesia // Vet Anaesth Analg. – 2009. – № 36 (4). – P. 287-298.

16. Yamasaki Y., Way E.L. Possible inhibition of Ca⁺⁺ pump of rat erythrocyte ghosts by opioid k agonists // Life Sci. – 1983. – Vol. 33, № 1. – P. 723-726.

Literature

1. Vlasova I.M., Saletsky A.M. Spectroscopic fluorescent methods for investigating the neuroprotective properties of Semax in ischemic stroke // Almanac of Clinical Medicine. – 2008. – № 17 (1). – P. 45-48.

2. Gitelzon I.I., Terskov I.A. Erythrograms as a method of clinical blood examination. – Krasnoyarsk: PH of the Siberian Branch of the USSR Academy of Sciences, 1959. – 247 p.

3. Golubeva M.G. Semax neuropeptide changes the functional activity of erythrocytes and platelets during immobilization stress // Thrombosis, Haemostasis and Rheology. – 2010. – № 42 (2). – P. 45-49.

4. Golubeva M.G. Stressogenic disorders of erythrocytes and their correction using regulatory peptides // Advances in Physiological Sciences. – 2018. – № 49 (1). – P. 3-10.

5. Izmeysteva O.S., Dzikovskaya L.A., Zhavoronkov L.P. Effect of exposure of rats to an oxygen atmosphere with moderate pressure on the resistance of erythrocytes to hemolysis // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2020. – № 2. – P. 156-160.

6. Leonova V.G. Analysis of erythrocyte populations in human ontogenesis. – Novosibirsk: Nauka, 1987. – 241 p.

7. Muranevich S.A. Is the modulating effect of neuropeptides carried out only through receptors? // I.M. Sechenov Physiological Journal. – 1993. – № 79 (4). – P. 9-29.

8. Sazonova E.N., Lebedko O.A., Denisyuk G.A., et al. Cytoprotective effect of a non-opiate analogue of leu-enkephalin in a primary culture of pulmonary fibroblasts under conditions of oxidative stress // Kazan Medical Journal – 2019. – № 100 (1). – P. 153-157.

9. Samokhvalov V.A., Smetanina M.D., Museikina N.Yu. Effect of low concentration of hydrogen perox-

ide on blood cell metabolism // Biomedical Chemistry. – 2003. – № 49 (2). – P. 122-127.

10. Fleishman M.Yu., Toltenok I.V., Innokentyev A.A. The effect of the «Selank» peptide on the level of oxidative stress in the brain and small intestine of white rats in a model of traumatic brain injury // Siberian Medical Journal. – 2019. – № 39 (2). – P. 46-51.

11. Shustanova T.A., Bondarenko T.I., Milyutina N.P., Mikhleva I.I. Peculiarities of regulation by delta-sleep inducing peptide of free radical processes in tissues and membranes of erythrocytes of intact animals and under stress // Advances in Physiological Sciences. – 2003. – № 34 (1). – P. 31-44.

12. Bechara C., Sagan S. Cell-penetrating peptides: 20 years later, where do we stand? // FEBS Lett. – 2013. – № 587 (12). – P. 1693-1702. DOI: 10.1016/j.febslet.2013.04.031.

13. Falanga A., Galdiero M., Galdiero S. Membranotropic Cell Penetrating Peptides: The Outstanding Journey // Int J Mol Sci. – 2015. – № 16 (10). – P. 25323-25337. DOI: 10.3390/ijms161025323.

14. Galdiero S., Falanga A., Morelli G., Galdiero M. gH625: a milestone in understanding the many roles of membranotropic peptides // Biochim Biophys Acta. – 2015. – 1848 (1PtA). – P. 16-25. DOI: 10.1016/j.bbamem.2014.10.006.

15. Portier K., Crouzier D., Guichardant M. Effects of high and low inspired fractions of oxygen on horse erythrocyte membrane properties, blood viscosity and muscle oxygenation during anaesthesia // Vet Anaesth Analg. – 2009. – № 36 (4). – P. 287-298.

16. Yamasaki Y., Way E.L. Possible inhibition of Ca⁺⁺ pump of rat erythrocyte ghosts by opioid k agonists // Life Sci. – 1983. – Vol. 33, № 1. – P. 723-726.

Координаты для связи с авторами: Сазонова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проректор по научной работе ДВГМУ, тел. +7-924-206-34-63, e-mail: sazen@mail.ru; Самарина Елена Юрьевна – канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры патофизиологии ДВГМУ; Ильиных Анастасия Вячеславовна – врач-неонатолог КГБУЗ «Перинатальный центр»; Сазонов Олег Александрович – канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ДВГМУ, тел. +7-924-201-03-68.

