Экспериментальная медицина

Оригинальное исследование
УДК 616.24-002:577.1]:599.323.4-092.9
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-2-8

ВЛИЯНИЕ НЕОПИАТНОГО АНАЛОГА ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИНА НА ПРОЯВЛЕНИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ТКАНИ ЛЕГКИХ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ БЕЛЫХ КРЫС С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПОСТНАТАЛЬНЫМ ПЕРИОДОМ

Илья Алексеевич Гусев[1]✉, Анна Александровна Минибаева[2], Екатерина Эдуардовна Пинаева[3], Ольга Геннадьевна Пинаева[4], Елена Юрьевна Животова[5], Наталья Евгеньевна Романова[6], Елена Николаевна Сазонова[7]

[1-7]Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия
[7]Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, Хабаровск, Россия
[1]✉gusilia99@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6199-4278
[2]annafomina55@mail.ru
[3]ekaterinabaglaevakhv@gmail.com
[4]pinaeva_og@mail.ru
[5]elena.jivotova@yandex.ru
[6]romanova.n1973@mail.ru
[7]sazen@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8668-492X

Аннотация. Материнская сепарация (МС) усиливает провоспалительный цитокин-зависимый сигналинг во взрослом возрасте, что может обуславливать предрасположенность к тяжелому течению воспалительного ответа. Раскрытие структурных особенностей проявлений воспалительной реакции легочной ткани – мишени «цитокинового шторма» при системном воспалении, в организме, перенесшем МС, как и поиск средств коррекции воспалительных изменений, представляют собой перспективную научную задачу. Целью проведенного исследования стал анализ особенностей реакции легочной ткани белых крыс, подвергнутых МС, на системный воспалительный процесс, оценка возможности коррекции воспалительных изменений в легких с помощью пептида Phe–D-Ala–Gly–Phe–Leu–Arg. Установлено, что введение ЛПС вызывало значимое увеличение количества лейкоцитов и ТК в интерстиции легких, активность воспалительных изменений не отличалась между животными, перенесшими МС, и животными с нормальным постнатальным развитием. Введение пептида уменьшало выраженность лейкоцитарной инфильтрации и миграции ТК в ткани легких после введения ЛПС. Эффект пептида сохранялся у животных, перенесших МС. Полученные данные демонстрируют наличие противовоспалительных свойств у пептида Phe–D-Ala–Gly–Phe–Leu–Arg в ткани легких взрослых белых крыс с нормальным и осложненным постнатальным развитием.

Ключевые слова: пептидный аналог лей-энкефалина, системное воспаление, легкие, материнская сепарация, тучные клетки

Для цитирования: Влияние неопиатного аналога лей-энкефалина на проявления системного воспалительного ответа в ткани легких половозрелых белых крыс с неблагоприятным постнатальным периодом / И.А. Гусев, А.А. Минибаева, Е.Э. Пинаева и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2026. – № 2. – С. 52-57. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-2-8.

THE EFFECTS OF NON-OPIATE ANALOGUE OF LEU-ENKEPHALIN ON THE MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN LUNG TISSUE OF MATURE ALBINO RATS WITH AN ADVERSE POSTNATAL PERIOD

Ilya A. Gusev[1]✉, Anna A. Minibaeva[2], Ekaterina E. Pinaeva[3], Olga G. Pinaeva[4], Elena Yu. Zhivotova[5], Natalia E. Romanova[6], Elena N. Sazonova[7]

[1-7]Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
[7]Khabarovsk branch of the Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute for the Protection of Motherhood and Childhood, Khabarovsk, Russia
[1]✉gusilia99@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6199-4278
[2]annafomina55@mail.ru
[3]ekaterinabaglaevakhv@gmail.com
[4]pinaeva_og@mail.ru
[5]elena.jivotova@yandex.ru
[6]romanova.n1973@mail.ru
[7]sazen@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8668-492X

Abstract. Maternal separation (MS) enhances the pro-inflammatory cytokine-mediated signaling in adult age, which may result in the susceptibility to the severe manifestation of inflammatory response. Revealing the structural peculiarities of inflammatory reaction of lung tissue – the target organ of «cytokine storm» during systemic inflammation, in the organism, subjected to MS, as well as the searching the substances for correction the inflammation-related changes, is a prospective research task. The aim of the following study was to analyze the features of the lung tissue reaction of the albino rats, exposed to MS, to the systemic inflammatory response, and to evaluate the possibilities of correction the lungs' inflammatory changes by using the Phe–D-Ala–Gly–Phe–Leu–Arg peptide. The study shows, that the LPS administration caused the significant increase of leucocytes and MC number in the lung interstitial, the activity of inflammatory changes showed no differences between animals after MS and animals with normal postnatal development. The peptide administration decreased the severity of leukocyte infiltration and MC migration after LPS administration. The effect of peptide persisted in animals exposed to MS. The received data demonstrate the presence of anti-inflammatory activity in the Phe–D-Ala–Gly–Phe–Leu–Arg peptide in lung tissue of adult albino rats with normal and adverse postnatal development.

Keywords: peptide analogue of leu-enkephalin, systemic inflammation, lungs, maternal separation, mast cells

For citation: The effects of non-opiate analogue of leu-enkephalin on the manifestations of systemic inflammatory response in lung tissue of mature albino rats with an adverse postnatal period / I.A. Gusev, A.A. Minibaeva, E.E. Pinaeva, et al. // Far Eastern medical journal. – 2026. – № 2. – P. 52-57. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-2-8.

Острое вторичное повреждение легких при системном воспалении, возникающее под действием IL-6, IL-1β, iNOS и TNF-α, является одним из значимых осложнений «цитокинового шторма» [1]. Легочные осложнения системного воспалительного ответа, которые сопровождают тяжелое течение шока, политравмы и сепсиса [2], отличаются высокой смертностью (30-50 %) и имеют долгосрочные морфофункциональные последствия [3]. Помимо избыточной активности провоспалительных медиаторов, к ключевым составляющим патогенеза острого повреждения легких относится выраженный окислительный стресс на тканевом уровне [4].

Предрасположенность к тяжелому течению воспалительного ответа может определяться «программирующим» воздействием ряда факторов фетального и постнатального периода [5]. Ранний постнатальный стресс, в том числе материнская сепарация (МС), изменяет экспрессию ведущих провоспалительных цитокинов, что способно повлиять на активность воспалительного ответа в неонатальном и половозрелом возрасте [6]. Животные, подвергнутые МС, характеризуются уязвимостью к аллергическому воспалению лечгочной ткани [7].

Пептидные молекулы с антиоксидантными свойствами способны уменьшить выраженность острого воспалительного повреждения легких, однако их способность нивелировать отсроченные эффекты «программирующих» факторов остается недостаточно изученной [8]. Пептид-аналог лей-энкефалина Phe–D-Ala–Gly–Phe–Leu–Arg, не обладающий способностью к связыванию с опиатными рецепторами, проявляет выраженную цитопротективную, антиоксидантную и стресс-лимитирующую активность [9]. В частности, неонатальное введение пептида оказывает отсроченное действие, частично предотвращая развитие отдаленных последствий фетальной гипоксии. [10]. Влияние пептида Phe–D-Ala–Gly–Phe–Leu–Arg на структурные характеристики системного воспаления в легочной ткани, в том числе после МС, остается недостаточно изученным.

Цель исследования: анализ особенностей реакции легочной ткани белых крыс, подвергнутых МС, на системный воспалительный процесс, оценка возможности коррекции воспалительных изменений в легких с помощью биологически активного пептида Phe–D-Ala–Gly–Phe–Leu–Arg.

Материалы и методы

Эксперименты были проведены на самцах белых крыс Вистар. Животных содержали в условиях вивария ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России при естественном световом режиме, доступ к пище и воде обеспечивали ad libitum. Уход за животными и обращение с ними были регламентированы «Директивой 86/609/ EEC о защите животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», а также ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Этический комитет ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России дал разрешение на проведение экспериментального исследования (протокол № 1 от 15.10.2023).

В качестве экспериментальной модели раннего постнатального стресса была использована пролонгированная МС. Потомство крыс подвергалось МС в выводках, выбранных случайным образом, всего в экспериментах использовано 10 выводков крысят 2-дневного возраста (по 8-10 животных в помете). Депривацию отношений мать-детеныш при МС выполняли, помещая крысят в индивидуальный пенал отдельно от матери и сибсов на 4 часа в день в дневное время со 2-х по 15-е сутки жизни (группа «МС», n=8). В контрольных выводках крысята всегда находились с матерью в одной клетке.

В 5-месячном возрасте у животных с нормальным периодом новорожденности (группа «ЛПС», n=12) и у животных, перенесших ранний постнатальный стресс (группа «МС+ЛПС», n=12) воспроизводили острый системный воспалительный ответ. В качестве индуктора системного воспаления был использован липополисахарид E.Coli 026:B6 (Sigma, USA), который был введен животным однократно внутрибрюшинно в дозе 0,6 мг в 0,5 мл физ раствора (2-2,5 мкг/кг веса животного). Аналог лей-энкефалина Phe–D-Ala–Gly–Phe–Leu–Arg вводили внутрибрюшинно в дозировке 30 мкг/кг однократно в 0,5 мл физиологического раствора за 2 часа до введения ЛПС в группах «МС+пептид+ЛПС» (n=9); и «Пептид+ЛПС» (n=10). Животные контрольной группы (n=12) не подвергались сепарации, в 5-месячном возрасте им была выполнена однократная внутрибрюшинная инъекция 0,5 мл физиологического раствора.

Выведение животных из эксперимента производили спустя 24 часа после окончания экспериментальных воздействий. Эвтаназия проводилась путем декапитации после предварительного наркоза хлороформом. Процедура выведения из эксперимента была проведена в соответствии с ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

После декапитации животных отбирали образцы ткани легких и подвергали фиксации в течение 24 часов в формалине на фосфатном буфере с нейтральным pH. Ткань дегидратировали в спиртах восходящей концентрации и ксилоле, подвергали заливке в парафин. После заливки в парафин изготовляли гистологические срезы толщиной 5-7 мкм на микротоме LEICA SM 1100R.

Обзорное окрашивание легочной ткани проводили с помощью гематоксилина и эозина, в полученных препаратах оценивали общее число лейкоцитов при анализе не менее 50 полей зрения. Для выявления тучных клеток (ТК) в интерстиции легких проводили селективное окрашивание основным коричневым с докраской ядер гематоксилином Эрлиха по методу М.Г. Шубича в модификации лаборатории. ТК подсчитывали на 1 мм^2 площади интерстиция. Подсчет клеток осуществляли с помощью светового микроскопа LOMO Микмед-6 74-СТ с увеличением 15×100.

Данные были проверены на нормальность распределения в программе Statistica 10.0 (Statsoft Inc., USA) с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Поскольку данные соответствовали нормальному распределению, межгрупповые сравнения выполняли по критерию one-way ANOVA с апостериорным тестом Тьюки для выборок неравного объема. Различия между данными считались статистически достоверными, если уровень значимости принимал значения, соответствующие неравенству $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Интраперитонеальное введение ЛПС животным 5-месячного возраста приводило к структурным изменениям в интерстиции легких, которые свидетельствовали об активации воспалительного ответа. У животных группы «ЛПС» отмечено достоверное увеличение количества лейкоцитов на 33,98 % по сравнению с группой «Контроль» (рис. 1). Лейкоцитарная инфильтрация при введении ЛПС наблюдалась в межальвеолярной соединительной ткани и имела смешанный характер с преобладанием макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов. Число ТК легочного интерстиция при введении ЛПС возрастало более чем в 2 раза по отношению к контрольным значениям, эффект обладал статистической значимостью (рис. 2).

Изменения характеристик лейкоцитарной инфильтрации и количества ТК у животных, подвергшихся МС в раннем постнатальном возрасте и получивших в возрасте 5 месяцев внутрибрюшинное введение индуктора системного воспаления (группа «МС+ЛПС») были сходными с группой «ЛПС». По сравнению с контрольной группой число лейкоцитов в интерстиции легких у животных группы «МС+ЛПС» значимо возрастало по отношению к контролю на 23,6 % (рис. 1), а уровень инфильтрации ТК

достоверно увеличивался в 2,5 раза (рис. 2). Однако, структурные параметры воспалительного ответа в группе «МС+ЛПС» не отличались от группы сравнения, что свидетельствует об отсутствии существенного влияния МС на эффекты ЛПС в легочной ткани.

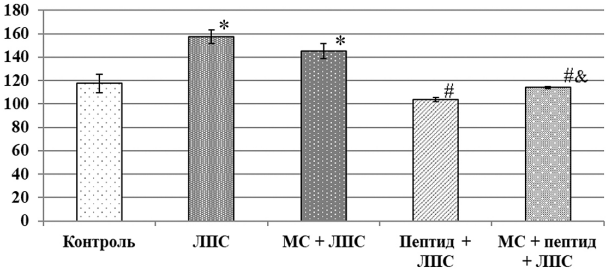


Рис. 1. Количество лейкоцитов в интерстиции легочной ткани животных исследуемых групп

Примечание. * – отличия статистически значимы по отношению к группе «Контроль»; # – отличия статистически значимы по отношению к группе «ЛПС»; & – отличия статистически значимы по отношению к группе «МС+ЛПС».

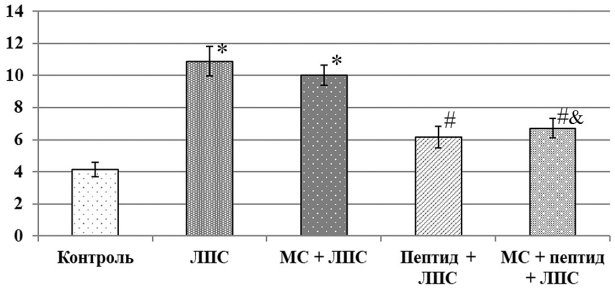


Рис. 2. Количество ТК в интерстиции легочной ткани животных исследуемых групп

Примечание. * – отличия статистически значимы по отношению к группе «Контроль»; # – отличия статистически значимы по отношению к группе «ЛПС»; & – отличия статистически значимы по отношению к группе «МС+ЛПС».

Однократное внутрибрюшинное введение пептида перед индукцией воспалительного ответа снижало выраженность лейкоцитарной инфильтрации в интерстиции легких. Число лейкоцитов и количество ТК в группе «Пептид+ЛПС» статистически значимо уменьшались по отношению к группе «ЛПС» на 34,03 % (рис. 1) и на 43,57 % (рис. 2) соответственно. Оба параметра не имели достоверных отличий от контрольных значений.

Введение пептида за 1 час до воздействия ЛПС оказывало сходный эффект в группе животных, подвергшихся МС. Среднее количество лейкоцитов легочного интерстиция животных группы «МС+пептид+ЛПС» снижалось по сравнению с группой «МС+ЛПС» на 21,51 % и по сравнению с группой «ЛПС» на 27,59 % (рис. 1). Уровень инфильтрации ТК легочной ткани не отличался от группы «Контроль» и был значимо снижен по отношению к группе «ЛПС» на 43,57 %, а также по сравнению с группой «МС+ЛПС» на 32,9 % (рис. 2).

Полученные в исследовании данные демонстрируют развитие типичных структурных проявлений воспалительного ответа в легочной ткани при системном введении ЛПС. Внутрибрюшинное введение ЛПС – мощного стимулятора CD4- и TLR4-зависимой активации альвеолярных макрофагов [11], индуктора мобилизации нейтрофилов [11], их хемотаксиса и фагоцитоза [11], приводит к выраженной лейкоцитарной инфильтрации респираторного и воздухоносного отделов легких [12]. Миграция нейтрофилов и активация макрофагов по провоспалительному типу в легочной ткани регулируется ТК, которые в ответ на введение ЛПС стимулируют экспрессию молекул адгезии и синтез ведущих провоспалительных цитокинов под действием протеаз [13]. Триптаза и химаза ТК – агонисты протеаз-активируемых рецепторов (PAR2) в легочной ткани [11], чрезмерная активация которых приводит к хроническому воспалению и интерстициальному ремоделированию, способствуя прогрессированию легочной патологии [14].

МС не изменяла выраженность лейкоцитарной инфильтрации и не повлияла на накопление ТК в интерстиции легких при введении ЛПС. По данным литературы, МС способна нарушать динамику постнатального развития легочной ткани, что проявляется в уменьшении площади сформированных альвеол и снижении активности фермента-активатора ДПП-4 [15]. МС обладает системными эффектами на динамику воспалительного ответа [6]. Однако, специфика отсроченных последствий МС в ткани легких заключается в индукции не столько неспецифического, сколько аллергического воспаления: после перенесенной МС нарушается работа Т-регуляторов бронхиальных лимфоузлов, увеличивается выработка ИЛ-13 и синтез иммуноглобулина Е [7, 16]. Поскольку экспериментальная модель системного воспаления включала только однократное введение антигена и не предусматривала сенсибилизации животных, данные механизмы не были задействованы в ответе на ЛПС. Кроме того, эпигенетические эффекты раннего постнатального стресса в отношении глюкокортикоидных рецепторов и некоторых других регуляторов активности системного воспаления отличаются тканевой специфичностью [17]. В настоящее время не выявлено изменений экспрессии данных факторов в легочной ткани на фоне МС.

Агонисты опиатных рецепторов обладают неспецифической противовоспалительной активностью в легочной ткани, прежде всего, за счет антиоксидантных свойств [18]. Сходные эффекты в отношении воспалительного ответа в легочной ткани наблюдались при введении исследуемого пептида-неопиатного аналога лей-энкефалина животным перед индукцией системного воспаления. Антиоксидантные свойства пептида Phe–D-Ala–Gly–Phe–Leu–Arg и его способность модулировать состояние популяции ТК как минимум частично зависят от С-концевой аминокислоты аминокислота Arg – потенциального источника NO при метаболизме пептида и активатора системы NOS-NO [9, 10]. Противовоспалительные

и антисклеротические эффекты сигнального пути «NO–NO-зависимая гуанилатциклаза», включающие торможение синтеза трансформирующего фактора роста (TGF-β) и снижение миграции лейкоцитов, могут быть основой выявленных эффектов пептида в легочной ткани при системном воспалении [19]. Кроме того, ингибирующая активность аналога лей-энкефалина в отношении ТК может быть обусловлена его потенциальной способностью взаимодействовать с рецепторами пептида ноцицептина (NOP). Известно, что активация NOP-рецепторов модулирует количество ТК и их функциональную активность [21].

Выводы

1. Внутрибрюшинное введение ЛПС 5-месячным самцам белых крыс в дозировке 2,5 мг/кг индуцирует воспалительную реакцию в легочной ткани, которая выражается в смешанной лейкоцитарной инфильтрации альвеолярных перегородок и увеличении количества ТК легочного интерстиция.

2. Ранний постнатальный стресс в виде МС не оказывает существенного влияния на изменение структурных параметров воспалительного ответа в легочной ткани при введении ЛПС.

3. Введение пептида Phe–D-Ala–Gly–Phe–Leu–Arg до воздействия ЛПС существенно уменьшает выраженность местного воспалительного ответа в ткани легких как у животных с нормальным постнатальным периодом, так и у животных, подвергавшихся раннему постнатальному стрессу.

Список источников

1. Wang W.B., Li J.T., Hui Y., Shi J., Wang X.Y., Yan S.G. Combination of pseudoephedrine and emodin ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating macrophage M1/M2 polarization through the VIP/cAMP/PKA pathway // Chin Med. – 2022. – № 17 (19). – P. 1-17. doi:10.1186/s13020-021-00562-8.
2. Синьков С.В., Муронов А.Е., Федоренко А.А., Величко Д.С. Прогнозирование развития острого вторичного повреждения легких на основе оценки артериовенозной разницы параметров гемостаза // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 123 (9). – С. 134-137.
Sinkov S.V., Muronov A.E., Fedorenko A.A., Velichko D.S. Prediction of the development of acute secondary lung injury based on the assessment of the arteriovenous difference in hemostasis parameters // Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2010. – № 123 (9). – P. 134-137.
3. Derwall M., Martin L., Rossaint R. The acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, current clinical practice, and emerging therapies // Expert Rev Respir Med. – 2018. – № 12 (12). – P. 1021-1029. doi:10.1080/17476348.2018.1548280.
4. Zhou J., Peng Z., Wang J. Trelagliptin Alleviates Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Inflammation and Oxidative Stress in Acute Lung Injury Mice // Inflammation. – 2021. – № 4 (44). – P. 1507-1517. doi:10.1007/s10753-021-01435-w.
5. Spencer S.J, Galic M.A., Pittman Q.J. Neonatal programming of innate immune function // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2011. – № 1 (300). – P. E11-18. doi:10.1152/ajpendo.00516.2010.
6. Zajdel J., Zager A., Blomqvist A., Engblom D., Shionoya K. Acute maternal separation potentiates the gene expression and corticosterone response induced by inflammation // Brain Behav Immun. – 2019 – № 77. – P. 141-149. doi:10.1016/j.bbi.2018.12.016.
7. de Los Ángeles Aldirico M., Giorgio F.M., Soto A. Sibilia M.D.P., Sánchez V.R., Picchio M.S., Rattay G., Arcon N., Moretta R., Martín V., Goldman A., Fenoy I.M. Maternal stress increases risk of allergic lung inflammation in adult mice // Immunobiology. – 2023. – № 3 (228). – P. 152395. doi:10.1016/j.imbio.2023.152395.
8. Kang J.Y., Xu M.M., Sun Y., Ding Z.X., Wei Y.Y., Zhang D.W., Wang Y.G., Shen J.L., Wu H.M., Fei G.H. Melatonin attenuates LPS-induced pyroptosis in acute lung injury by inhibiting NLRP3-GSDMD pathway via activating Nrf2/HO-1 signaling axis // Int Immunopharmacol. – 2022. – № 109. – P. 108782. doi:10.1016/j.intimp.2022.108782.
9. Сазонова Е.Н., Лебедько О.А., Пинаева О.Г., Цимбалист Н.А., Куприянова Д.А., Тарасов П.К., Малофей Ю.Б. Роль аминокислоты аргинин и оксида азота в реализации цитопротективного действия неопиатного аналога лей-энкефалина in vitro // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2021 – № 3. – P. 194-200. doi:10.47056/1814-3490-2021-3-194-200.
Sazonova E.N., Lebedko O.A., Pinaeva O.G., Tsymbalist N.A., Kupriyanova D.A., Tarasov P.K., Malofey Yu.B. The role of the amino acid arginine and nitric oxide in the implementation of the cytoprotective effect of the non-opiate analogue of leu-enkephalin in vitro // Cell Technologies in Biology and Medicine. – 2021. – № 3. – P. 194-200. DOI:10.47056/1814-3490-2021-3-194-200.
10. Gusev I. A, Malofey, Yu. B, Sazonova E. N. Effects of Neonatal Administration of Non-Opiate Analogues of Leu-Enkephalin on the Delayed Cardiac Consequences of Intrauterine Hypoxia // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2024. – № 5 (177). – P. 610-615. doi:10.1007/s10517-024-06234-5.

11. De Almeida A. D, Silva I.S., Fernandes-Braga W., LimaFilho A.C.M., Florentino R.O.M., Barra A., de Oliveira Andrade L., Leite M.F., Cassali G.D., Klein A. A role for mast cells and mast cell tryptase in driving neutrophil recruitment in LPS-induced lung inflammation via protease-activated receptor 2 in mice // Inflamm Res. – 2020. – № 10 (69). – P. 1059-1070. doi:10.1007/s00011-020-01376-4.
12. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Жильников Д.И. Влияние препарата, содержащего эхинохром А, токоферол и аскорбиновую кислоту, на легкие крыс, подвергнутых введению липополисахарида // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 4. – P. 60-64. doi:10.35177/1994-5191-2020-4-60-64.
Lebedko O.A., Ryzhavsky B.Ya., Zhilnikov D.I. Effect of a drug containing echinochrome A, tocopherol and ascorbic acid on the lungs of rats subjected to lipopolysaccharide // Far Eastern Medical Journal. – 2020. – № 4. – P. 60-64. DOI: 10.35177/1994-5191-2020-4-60-64.
13. Wang Y., Yang W., Liu L., Liu L., Chen J., Duan L., Li Y., Li S. Vitamin K2 (MK-7) attenuates LPS-induced acute lung injury via inhibiting inflammation, apoptosis, and ferroptosis // PLoS ONE. – 2023. – № 11 (18). – P. e0294763. doi:10.1371/journal.pone.0294763.
14. Lin C., Von der Thüsen J., Daalhuisen J., Ten Brink M., Crestani B., Van der Poll T., Borensztajn K., Spek C.A. Protease-activated receptor (PAR)-2 is required for PAR-1 signalling in pulmonary fibrosis // J Cellular Molecular Medi. – 2015. – № 6 (19). – P. 1346-1356. doi:10.1111/jcmm.12520.
15. Hupa K.L., Schmiedl A., Pabst R., Von Hörsten S., Stephan M. Maternal Deprivation Decelerates Postnatal Morphological Lung Development of F344 Rats // Anat Rec (Hoboken). – 2014. – № 2 (297). – P. 317-326. doi:10.1002/ar.22848.
16. Ouchi R., Kawano T., Yoshida H., Ishii M., Miyasaka T., Ohkawara Y., Takayanagi M., Takahashi T., Ohno I. Maternal Separation as Early-Life Stress Causes Enhanced Allergic Airway Responses by Inhibiting Respiratory Tolerance in Mice // Tohoku J Exp Med. – 2018. – № 3 (246). – P. 155-165. doi:10.1620/tjem.246.155.
17. Kang S.W., Madkour M., Kuenzel W.J. Tissue-Specific Expression of DNA Methyltransferases Involved in Early-Life Nutritional Stress of Chicken, Gallus gallus // Front Genet. – 2017 – № 8. – P. 204. doi:10.3389/fgene.2017.00204.
18. Pandey V., Yadav V., Singh R., Srivastava A., Subhashini. β-Endorphin (an endogenous opioid) inhibits inflammation, oxidative stress and apoptosis via Nrf-2 in asthmatic murine model // Sci Rep. – 2023. – № 1 (13). – P. 12414. doi:10.1038/s41598-023-38366-5.
19. Englert N., Burkard P., Aue A., Rosenwald A., Nieswandt B., Friebe A. Anti-Fibrotic and Anti-Inflammatory Role of NO-Sensitive Guanylyl Cyclase in Murine Lung // IJMS. – 2023 – № 14 (24). – P. 11661. doi:10.3390/ijms241411661.
20. Vang D., Paul J.A., Nguyen J., Tran H., Vincent L., Yasuda D., Zaveri N.T., Gupta K. Small-molecule nociceptin receptor agonist ameliorates mast cell activation and pain in sickle mice // Haematologica. – 2015. – № 12 (100). – P. 1517-1525. doi:10.3324/haematol.2015.128736.

Работа выполнена в рамках темы государственного задания № 124022900081-9 «Регуляторные олигопептиды как потенциальные корректоры изменений при типовых патологических процессах».

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.04.2026.
The article was accepted for publication 12.04.2026.

❑❑❑