

2

2018

MEDICINE
ISSN 2074-5982

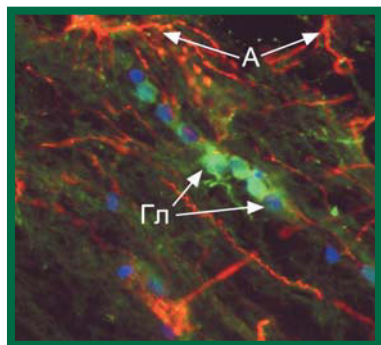
2018

2

БИОМЕДИЦИНА

Научный журнал

БИОМЕДИЦИНА



НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
БИОМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ
ФМБА РОССИИ

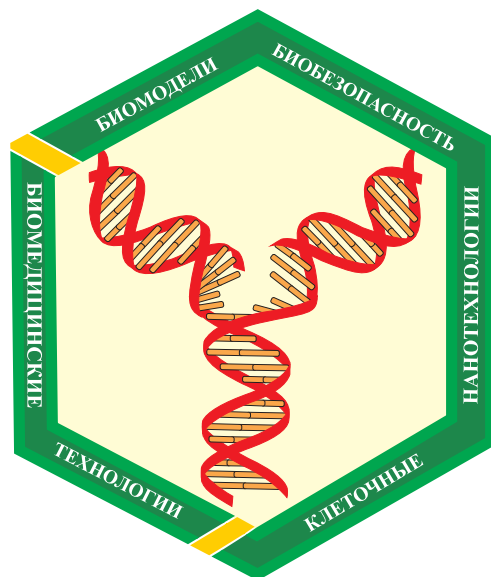
Научный журнал.

Основан в 2005 году ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-21324 09.06.2005 г.

Подписной индекс 57995 в Каталоге «Издание органов научно-технической информации» ОАО «Роспечать»

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и кандидата наук (редакция – январь 2018 года)



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор академик **Н.Н. Каркищенко**

Зам. гл. редактора **В.Н. Каркищенко**

Отв. секретарь **Н.В. Станкова**

М.Т. Гасанов, Светлые горы МО, **Г.Д. Капаназде**, Светлые горы МО, **С.Л. Люблинский**, Обнинск, Калужская область, **Ю.С. Макляков**, Ростов-на-Дону, **Е.Л. Матвеев**, Светлые горы МО, **С.Ю. Пчелинцев**, Любучаны МО, **Г.В. Раменская**, Москва, **А.О. Ревякин**, Светлые горы МО, **В.П. Рябых**, Боровск МО, **Х.Х. Семенов**, Светлые горы МО, **Д.А. Сычев**, Москва, **Ю.В. Фокин**, Светлые горы МО, **Д.Б. Чайванов**, Москва, **Е.В. Ших**, Москва, **Е.Б. Шустов**, Санкт-Петербург

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.В. Анохин, Москва, **Е.Е. Ачкасов**, Москва, **В.М. Баранов**, Москва, **И.А. Берзин**, Москва, **А.Т. Быков**, Сочи, **В. Влахов**, София, Болгария, **М.И. Воевода**, Новосибирск, **А.М. Дыгай**, Томск, **А.Л. Зефирин**, Казань, **Р.С. Кузденбаева**, Алматы, Казахстан, **В.Г. Кукес**, Москва, **Т.А. Лежава**, Тбилиси, Грузия, **А.И. Мирошников**, Пушкино МО, **А.Н. Мурашёв**, Пушкино МО, **С.В. Оковитый**, Санкт-Петербург, **В.П. Фисенко**, Москва, **Д.Ф. Хритинин**, Москва, **Б.Д. Цыганков**, Москва, **В.И. Цысь**, Смоленск

Адрес редакции:

143442, Московская область,
Красногорский р-н,
пос. Светлые горы, владение 1
Тел.: 8 (495) 561-52-64

Охраняется Законом Российской Федерации № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 г. и иными нормативно-правовыми актами. Воспроизведение всего издания, а равно его части (частей) без письменного разрешения издателя влечет ответственность в порядке, предусмотренном действующим законодательством.

Отпечатано в типографии «Айсинг»
199406, Санкт-Петербург, ул. Гаванская, д. 18.
Подписано в печать 16.06.2018
Тираж 3 000 экз.



Пептидная биорегуляция резистентности к экстремальным воздействиям

Е.Б. Шустов^{1,4}, М.Т. Гасанов², Г.Д. Капанадзе², Ю.В. Фокин²,
В.С. Новиков³, Е.Л. Матвеев², Х.Х. Семенов²

¹ – ФГБУН «Институт токсикологии ФМБА России», Санкт-Петербург

² – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

³ – Секция междисциплинарных проблем науки и образования РАЕН, Санкт-Петербург

⁴ – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Контактная информация: д.м.н. Шустов Евгений Борисович, shustov-msk@mail.ru;
к.м.н. Гасанов Мелик Тофикович, gasanovmark@yandex.ru

Рассмотрены особенности влияния пептидных биорегуляторов – тималина, тимогена, кортексина, эпителина и простатилена – на резистентность мелких лабораторных животных к экстремальному воздействию гипоксии, высоких и низких температур внешней среды. Показано, что пептидные препараты в широком диапазоне доз оказывают разной степени выраженности позитивное влияние на уровень устойчивости организма животных к экстремальным воздействиям. Наиболее универсальной активностью обладают эпителин и тимоген.

Ключевые слова: регуляторные пептиды, гипоксия, гипертермия, гипотермия, экстремальные факторы, резистентность, пептидные биорегуляторы, кортексин, простатилен, тималин, тимоген, эпителин.

Введение

В настоящее время доказано, что весь спектр фармакологических эффектов пептидных биорегуляторов, получаемых из тканей животных, обусловлен наличием в их составе регуляторных пептидов (РП).

На данный момент идентифицировано более 1500 РП, которые синтезируются клетками-апудоцитами, являющимися структурно-функциональными единицами APUD-системы (по первым буквам английских слов Amine Precursor

Uptake and Decarboxylating system – система захвата и декарбоксилирования предшественников аминов) [9]. Формирование данной системы в процессе эмбриогенеза происходит за счет миграции клеток из единого источника (нервного гребешка) в ЦНС и в различные органы и системы организма. Синтез РП происходит путём сложного многоступенчатого отщепления от пептида-предшественника, на NH₂-конце которого расположен сигнальный пептид, позволяющий ему перемещаться по нейрону

к месту секреции. Эволюционно и онтогенетически APUD-система образуется раньше эндокринной, и кодируются данные системы различными участками генома.

Основными характеристиками РП являются полифункциональность и высокий аффинитет к определенным рецепторам. Многие РП оказывают вторичные эффекты, т.е. регулируют выход др. РП. Отличием РП от «классических» нейромедиаторов является пролонгированность их действия (1-90 мин против 1-180 сек у нейромедиаторов). Также для РП характерно формирование сложных каскадов в результате образования из них функционально активных метаболитов, чем объясняется продолжительность эффектов короткоживущих РП [1].

Основные механизмы, посредством которых реализуются эффекты РП, классифицируются на синаптические и внесинаптические. В первом случае РП выполняют нейромедиаторную или нейромодуляторную функции. Нейромодулятор в отличие от нейромедиатора не вызывает самостоятельного физиологического эффекта в постсинаптической мембране, но модифицирует реакцию клетки на нейротрансмиттер. Внесинаптическое действие РП представлено следующими механизмами: паракринное действие (паракриния), производимое РП в зонах межклеточных контактов, нейроэндокринное действие осуществляется через секрецию пептида в кровь и его воздействия на клетку-эффектор, и эндокринное действие, при котором РП выделяются в системный кровоток и действуют как дистантные регуляторы [6].

Поскольку в предыдущих наших исследованиях и ряде литературных

источников [2, 3, 7, 8] обнаружены общие механизмы и проявления РП, приведем их в качестве основных функций РП в организме.

Боль. Целый ряд РП влияет на формирование боли как сложного психофизиологического состояния организма, включающего само болевое ощущение, а также эмоциональные, волевые, двигательные и вегетативные компоненты. При этом РП включены как в ноцицептивную, так и в антиноцицептивную систему.

Память, обучение, поведение. Получены данные о том, что фрагменты АКТГ (АКТГ 4-7 и АКТГ 4-10), лишённые гормональных эффектов, и меланостимулирующий гормон улучшают кратковременную память, а вазопрессин вовлечен в формирование долговременной памяти.

Вегетативные функции. Целый ряд РП участвует в контроле уровня артериального давления.

Стресс. Заслуживает большого внимания тот факт, что ряд РП (опиоидные, пролактин, РП эпифиза) относят к антистрессорной системе, поскольку они ограничивают развитие стрессорных реакций.

Влияние на иммунную систему. Установлены двусторонние связи между системой регуляторных пептидов и иммунной системой. С одной стороны, в настоящее время достаточно изучена способность многих РП модулировать иммунные ответы. С другой стороны, РП влияют на обмен и выделение гипоталамических нейротрансмиттеров и рилизинг-гормонов. Таким образом, РП выполняют интегративную функцию между нейроэндокринной и иммунной системами.

В проведенных ранее исследованиях было продемонстрировано, что воздействие экстремальных факторов профессиональной деятельности – таких, как гипобарическая гипоксия, гипертермия и гипотермия – запускает в организме

неспецифические механизмы дезадаптации (рис. 1), проявляющиеся дефицитом функциональных резервов нейроэндокринной системы, нарушениями антигенно-структурного гомеостаза и др. [4, 5].



Рис. 1. Схема формирования экстремальных состояний (по [5]).

Суммируя вышеизложенное, мы сочли целесообразным изучить пептидные биорегуляторы, зарегистрированные в РФ: тималин, тимоген, кортексин, эпителиамин и простатилен, на предмет наличия у них адаптогенного и актопротекторного эффектов.

Цель исследования – доказать наличие адаптогенного и актопротекторного эффектов, проявляющихся повышением резистентности организма к действию различных физических экстремальных воздействий (гипоксия, гипо- и гипертермия), у пептидных биорегуляторов, выпускаемых российской фармацевтической промышленностью (тималин, тимоген, кортексин, эпителиамин, простатилен).

Материалы и методы

Исследование проводилось на белых беспородных мышах-самцах массой 18-21 г и крысах-самцах массой 180-220 г, полученных из филиала «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России и прошедших 14-дневный карантин. Содержание и обращение с животными в эксперименте соответствовали требованиям приказа МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Животные содержались в вентилируемых клетках при температуре воздуха 20-22°C, относительной влажности 40-60%, световом режиме 12:12 с включением света в 8⁰⁰. Использовался полнорационный корм ПК-120 (ООО «Лабораторкорм») при свободном доступе к водопроводной питьевой воде.

Гипобарическая гипоксия создавалась в проточной барокамере «подъемом» белых мышей на кри-

стическую для этого вида животных «высоту» 10000 м при температуре +20°C. Подъем осуществлялся со скоростью 50 м/с в соответствии с Методическими рекомендациями по биомедицинскому (доклиническому) изучению антигипоксической активности лекарственных средств [1]. Оценка эффективности антигипоксического действия пептидных биорегуляторов осуществлялась по максимальной продолжительности пребывания животных на «высоте», проценту прироста выживаемости животных и среднего времени жизни на «высоте».

Исследуемые препараты в широком диапазоне доз вводились лабораторным животным внутрибрюшинно за час до начала «подъема». Контрольные животные получали эквивалентное количество физ. р-ра. Группы животных формировались так, чтобы на каждую исследованную дозу приходилось 8-10 животных. Введение пептидных биорегуляторов лабораторным животным проводилось за 1 ч до воздействия.

Гипертермия моделировалась в климатической термокамере для животных «ИЛКА», в которой поддерживались параметры температуры (+40°C) и влажности (30%). Исследовалась зависимость термопротекторного эффекта препаратов от дозы. Белым мышам внутрибрюшинно в течение трех дней 1 раз в сутки за 60 мин до начала пребывания животных в термокамере вводились тималин, кортексин, простатилен, тимоген и эпителиамин в дозах от 0,001 мг/кг до 10,0 мг/кг в зависимости от препарата. Переносимость температурного воздействия оценивалась по максимальному времени пребывания животных в термокамере, проценту прироста пребывания

в экстремальных условиях и выживаемости животных по сравнению с контрольной группой.

Резистентность к гипотермии исследовалась на белых беспородных крысах-самцах массой 180-230 г по динамике ректальной температуры в условиях воздушного охлаждения (помещением фиксированных животных в ограничивающих подвижность пластиковых пеналах в климатическую камеру, поддерживающую температуру воздуха $5 \pm 1^\circ\text{C}$ при влажности воздуха 75-80%) и в тесте предельного плавания в десатурированной воде температурой $10-12^\circ\text{C}$ с грузом 5% от массы тела в соответствии с ранее описанной методикой [7]. Динамика теплового состояния при воздушной гипотермии определялась ректальным электротермометром для лабораторных животных «Corelle D-10» (Италия) с фиксацией показаний каждые 10 мин. Время плавания животных измерялось от начала погружения до полного прекращения двигательной активности (гибели).

В отдельных сериях исследований оценивалось влияние короткого курсового применения пептидных биорегуляторов на уровень резистентности животных к конкретному экстремальному воздействию. С этой целью препараты вводились животным внутривентриально 1 раз в день на протяжении 3-х сут. Тестирование резистентности к воздействию осуществлялось через 1 сут после последнего введения препарата.

В каждой серии исследований по 60 животных составляли контрольную группу, им вводилось плацебо в виде физ. р-ра в тех же объемах.

Поскольку время жизни в экстремальных условиях имеет вид распределения, далекого от нормального (рис. 2) [8], достоверность отличий от контроля оценивалась по непараметрическому методу Вилкоксона-Манна-Уитни.

По каждому препарату строилась кривая «доза-эффект». В контрольных группах и в группах оптимального дозового эффекта при применении пептидных биорегуляторов методом

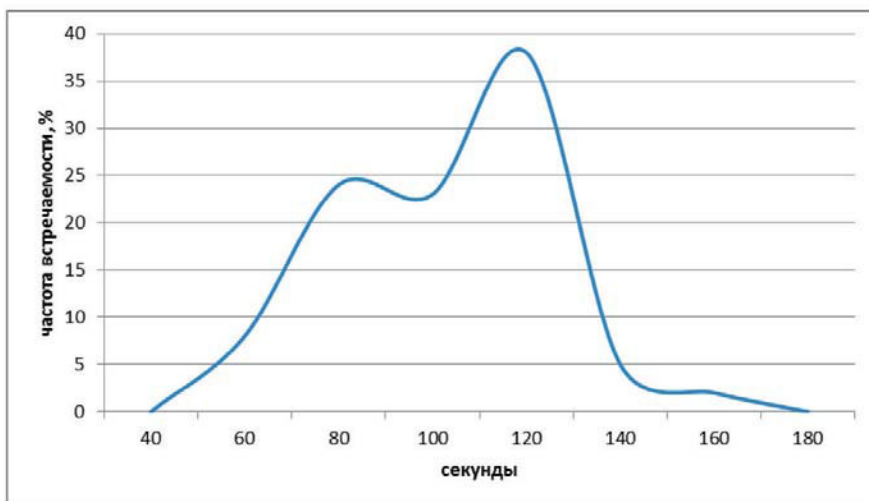


Рис. 2. Распределение значений показателя времени жизни животных контрольной группы на критической высоте 10000 м (по [6]).

S-образного шкалирования определялись границы диапазонов устойчивости животных к конкретному экстремальному воздействию, что позволило оценить влияние препаратов на популяционную структуру резистентности.

Результаты и их обсуждение

Изучение антигипоксической активности пептидных биорегуляторов показало, что в среднем терапевтическом диапазоне разовых доз (до 1 мг/кг) выраженным антигипоксическим эффектом обладают простатилен и эпیتالамин, а также тимоген, который в аналогичной дозе 0,01 мг/кг более чем в 3,5 раза увеличивал среднее время жизни мышей на «высоте» 10000 м (рис. 3). Биорегуляторы тималин и кортексин при разовом введении в терапевтических дозах не ухудшали переносимость экстремальной гипоксии, а в более высоких дозах проявляли антигипоксическое действие.

При анализе зависимости «доза-эффект» обращает внимание характерный для пептидов куполообразный (тимоген, простатилен, тималин) или двугор-

бый (эпیتالамин, кортексин) характер зависимости, свидетельствующий о регуляторном влиянии малых доз цитомединов. В то же время антигипоксический эффект высоких доз тималина, эпیتالамина и кортексина может отражать опосредованное действие за счет активации механизмов регуляции на системном уровне. Антигипоксическое действие простатилена и эпیتالамина сопровождается улучшением структуры выживаемости животных, что свидетельствует о преимущественном влиянии препаратов при низкой и средней устойчивости животных к гипоксии. В контрольной группе 67% животных относились к низкоустойчивым, 28% – к среднеустойчивым и только 5% – к высокоустойчивым. При применении простатилена в дозе 0,1 мг/кг почти все животные относились к группе с высокой устойчивостью к гипоксии.

Для обоснования применения пептидных биорегуляторов в целях предупреждения возможных негативных отклонений в состоянии здоровья при экстремальных воздействиях, а также

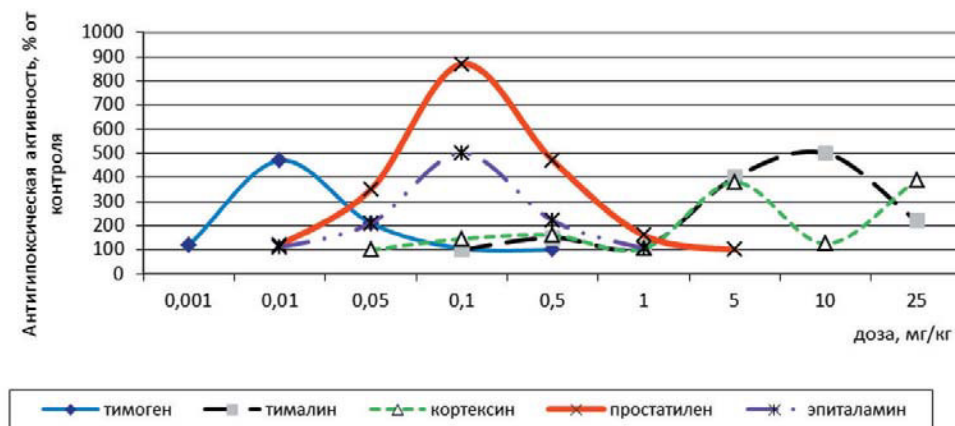


Рис. 3. Кривые «доза – антигипоксический эффект» при однократном введении пептидных биорегуляторов лабораторным животным.

на этапе реабилитации для ускорения регрессии синдромов дезадаптационного состояния дополнительно проведена оценка эффективности курсового применения цитомединов на переносимость экстремальной гипоксии. Лабораторным животным (белым крысам-самцам массой 180-210 г) 1 раз в день в течение трех дней подряд внутривентриально вводились пептидные биорегуляторы. Тестирование высотной устойчивости животных проводилось на следующий день после завершения курса по показателю времени жизни на критической «высоте» 11500 м. В ходе предварительного исследования было установлено, что через сутки после однократного введения пептидов их антигипоксический эффект не определяется. Поэтому повышение времени жизни животных на

«высоте» через сутки после курсового применения пептидных биорегуляторов будет свидетельствовать не о прямом антигипоксическом действии, а об их влиянии на уровень неспецифической резистентности организма.

Полученные результаты показывают, что из всех пептидов только тимоген в широком диапазоне доз повышал при курсовом применении уровень устойчивости животных к экстремальной гипоксии (табл. 1). Для тималина и простатилена этот эффект определялся только в одной из исследованных доз и существенно уступал эффекту тимогена. Кортексин и эпیتالамин, увеличивая среднее время пребывания животных на «высоте», практически не влияют на их распределение по уровню устойчивости. Следовательно, эффект кортексина и эпیتالамин в основ-

Таблица 1

Влияние курсового применения пептидных биорегуляторов на устойчивость лабораторных животных к экстремальной гипоксической гипоксии (M±m)

| Препарат | Доза, мг/кг | Время пребывания на «высоте» 11500 м, мин | Прирост времени пребывания на «высоте», % | Прирост доли устойчивых животных, % |
|-------------|-------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| Физ. р-р | 1,0 | 2,2±0,1 | 0 | 0 |
| Тималин | 0,1 | 7,1±2,6* | 238 | 38 |
| | 0,5 | 3,7±1,0 | 76 | 16 |
| | 1,0 | 4,4±2,2* | 110 | 16 |
| Кортексин | 0,1 | 3,9±1,4 | 86 | 5 |
| | 0,5 | 3,8±0,4* | 81 | 16 |
| | 1,0 | 5,2±3,2* | 148 | 5 |
| Простатилен | 0,1 | 7,0±5,6** | 233 | 0 |
| | 0,5 | 4,2±0,7* | 100 | 66* |
| | 1,0 | 2,4±1,0 | 14 | 16 |
| Эпیتالамин | 0,1 | 2,7±0,6 | 22 | 15 |
| | 1,0 | 1,8±0,5 | 0 | 0 |
| | 10,0 | 7,4±4,5* | 236 | 33 |
| Тимоген | 0,001 | 10,6±3,2* | 405 | 48* |
| | 0,01 | 20,1±11,1** | 857 | 60* |
| | 0,1 | 28,6±11,8** | 1262 | 80** |

Примечание: отличия от показателей плацебо-контроля: * – p<0,05; ** – p<0,01.

ном проявляется у более устойчивых к гипоксии животных. Важно отметить, что ни один из пептидных биорегуляторов не снижает при курсовом применении уровень высотной устойчивости животных. Последнее свидетельствует об отсутствии у данных пептидных биорегуляторов противопоказаний к применению, связанных с выполнением задач профессиональной деятельности в условиях гипоксической гипоксии.

Влияние пептидов на переносимость гипертермии было разнонаправленным (табл. 2). Тималин и кортексин в основном снижали время переносимости животными предельного теплового воздействия, в то время как тимоген, эпیتالамин и простатилен – повышали.

Дополнительное исследование эффективности тимогена и эпیتالамин на переносимость животными гипертермии в модели плавания с грузом 5% от

массы тела в воде температурой +40°C показало, что курсовое введение данных препаратов ведет к повышению тепловой устойчивости и сохранению работоспособности при различных дозах.

В частности, трехдневное введение тимогена в дозах от 0,001 до 0,1 мг/кг приводило к увеличению времени переносимости экстремальной тепловой нагрузки на 80-86%, а доля высокоустойчивых животных увеличивалась на 60-70%. Эпیتالамин при применении в дозах от 0,1 до 10,0 мг/кг увеличивал время переносимости гипертермии на 92-122%, а доля высокоустойчивых животных достигала 100%. При этом необходимо отметить, что увеличение дозы эпیتالамин несколько снижало его эффективность при нагрузках в условиях гипертермии, поэтому оптимальной следует считать дозу 0,1 мг/кг. Эффект простатилена при курсовом применении

Таблица 2

Влияние пептидных биорегуляторов на переносимость животными гипертермии (M±m)

| Препарат | Доза, мг/кг | Длительность переносимости гипертермии, мин | Прирост длительности, % | Прирост доли термоустойчивых животных, % |
|-------------|-------------|---------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|
| Плацебо | | 96,5±5,2 | | |
| Тималин | 1,0 | 78,5±3,6* | 0 | 0 |
| | 5,0 | 83,3±2,7* | 0 | 0 |
| Кортексин | 1,0 | 89,4±2,2 | 0 | 0 |
| | 5,0 | 88,6±2,4* | 0 | 0 |
| Простатилен | 0,5 | 126,5±11,2* | 30 | 50* |
| | 1,0 | 110,3±10,4 | 14 | 31 |
| Эпیتالамин | 0,1 | 110,5±10,2 | 14 | 25 |
| | 1,0 | 114,3±9,3* | 18 | 30 |
| | 10,0 | 125,2±10,7* | 29 | 30 |
| Тимоген | 0,001 | 75,2±8,2 | 0 | 0 |
| | 0,01 | 107,5±10,4 | 11 | 10 |
| | 0,1 | 114,2±11,1* | 18 | 30 |

Примечание: различия с группой плацебо: * – p<0,05.

был менее выраженным (увеличение времени переносимости гипертермии на 40-50%), а при применении тималина и кортексина не достигал уровня статистической достоверности.

В исследованиях на модели иммерсионной гипотермии установлено, что только эпیتالамин и кортексин обладают умеренной способностью поддерживать работоспособность животных в условиях охлаждения (рис. 4). Для остальных пептидных препаратов (тималин, простатилен, тимоген) не выявлено достоверного отличия от группы контрольных животных.

Для оценки влияния пептидных биорегуляторов на уровень холодовой резистентности животных тестировалась динамика теплового состояния животных в условиях воздушного охлаждения после 3-дневного курсового применения препаратов в оптимальной дозе. Установлено, что только эпیتالамин и кортексин способствовали статистически достоверному, но умеренному по интенсивности повышению холодовой резистентности (табл. 3). Тимоген оказывал слабый эффект, не достигающий уровня статистической достоверности.

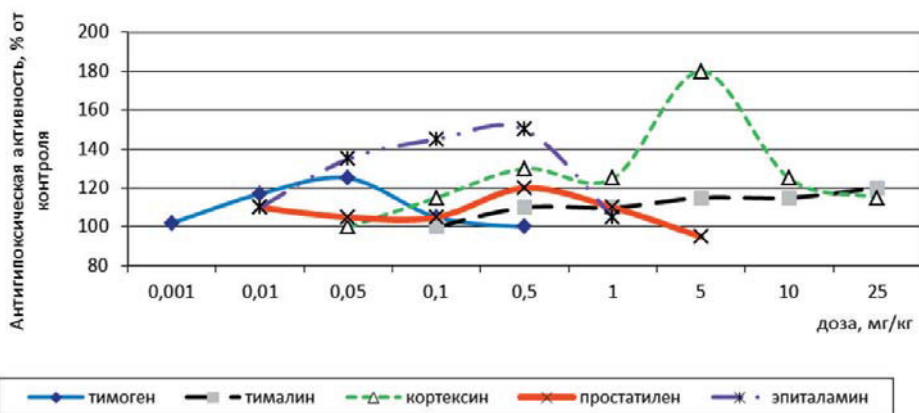


Рис. 4. Кривые «доза-эффект» при однократном введении пептидных биорегуляторов лабораторным животным перед иммерсионной гипотермией.

Таблица 3

Влияние пептидных биорегуляторов на тепловое состояние животных в условиях воздушной гипотермии (M±m)

| Препарат | Оптимальная доза, мг/кг | D Тр, °C/ч | L35, мин |
|-------------|-------------------------|------------|----------|
| Контроль | | 0,77±0,11 | 168±12 |
| Тимоген | 0,05 | 0,74±0,06 | 185±25 |
| Эпیتالамин | 0,5 | 0,52±0,08* | 194±22* |
| Кортексин | 5 | 0,63±0,05 | 207±18* |
| Тималин | 25 | 0,73±0,11 | 178±14 |
| Простатилен | 0,5 | 0,79±0,06 | 163±20 |

Примечание: D Тр – скорость снижения ректальной температуры, L35 – продолжительность холодового воздействия до достижения ректальной температуры 35°C. Отличия от контроля достоверны: * – p<0,05.

Интегральная оценка универсальности влияния пептидных биорегуляторов в оптимальных дозах на переносимость экстремальных воздействий

| Препарат | Гипоксия | | Гипертермия | | Гипотермия | | Суммарно |
|-------------|----------|----------------|-------------|----------------|--------------|-----------|----------|
| | острая | резистентность | острая | резистентность | иммерсионная | воздушная | |
| Тимоген | ++ | +++ | ++ | +++ | 0 | + | 11 |
| Тималин | ++ | + | - | + | 0 | 0 | 3 |
| Кортексин | + | + | - | + | ++ | ++ | 6 |
| Простатилен | +++ | ++ | ++ | ++ | 0 | 0 | 9 |
| Эпиталамин | ++ | + | ++ | +++ | + | ++ | 11 |

Обобщение полученных результатов по группе экстремальных факторов представлено в табл. 4. Более отчетливое влияние пептидные биорегуляторы проявляют в отношении переносимости гипоксического воздействия. Влияние препаратов на переносимость температурных факторов менее однозначно. Так, однократное воздействие тималина и кортексина снижало переносимость острой гипертермии, в то время как короткое курсовое применение препаратов способствовало повышению резистентности организма животных к гипертермии. Тималин и простатилен не оказывали влияние на переносимость как иммерсионной, так и воздушной гипотермии. Необходимо отметить, что наиболее универсальное действие при всех трех видах экстремальных воздействий присуще эпиталамину и тимогену (кроме иммерсионной гипотермии).

Выводы

1. Пептидные биорегуляторы (тималин, тимоген, кортексин, простатилен и эпиталамин), независимо от источника их получения, оказывают актопротекторное и адаптогенное действия.

2. Данные лекарственные препараты при профилактическом введении в широком диапазоне доз повышают пере-

носимость экстремальных воздействий при их однократном воздействии.

3. Тималин, тимоген, кортексин, простатилен и эпиталамин при коротком курсовом введении увеличивают резистентность организма к воздействию экстремальных факторов внешней среды.

4. Наиболее универсальным протекторным эффектом в отношении переносимости экстремальных воздействий обладают эпиталамин и тимоген (последний – кроме иммерсионной гипотермии).

Список литературы

1. Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Каразеева Е.П. Нейрохимия в таблицах и схемах. – М.: Экзамен, 2007. – 143 с.
2. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д., Ревакин А.О., Семенов Х.Х., Болотова В.Ц., Дуля М.С. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств: методич. реком. МР 21.44-2017. – М.: ФМБА России, 2017. – 96 с.
3. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Котенко К.В., Люблинский С.Л. Очерки спортивной фармакологии. Т. 3. Векторы фармакорегулирования / под ред. Н.Н. Каркищенко и В.В. Уйба. – М., СПб: Айсинг, 2014. – 356 с.
4. Новиков В.С., Сороко С.И. Физиологические основы жизнедеятельности человека в экстремальных условиях. – СПб: Политехника-принт, 2017. – 476 с.
5. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. – СПб: Наука, 1998. – 544 с.

6. *Розен В.Б.* Основы эндокринологии: учеб. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во МГУ, 1994. – 384 с.
7. *Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д., Фокин Ю.В., Матвеевко Е.Л.* Методические особенности биомедицинских исследований влияния фармакологических средств на устойчивость организма к острой общей гипотермии // Биомедицина. – 2017. – № 3. – С. 4-15.
8. *Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Семенов Х.Х.* Анализ параметров индивидуальной устойчивости лабораторных животных к гипоксии в интересах биологического моделирования нейропротекторного и антигипоксического действия лекарственных средств // Биомедицина. – 2013. – № 4. – С. 149-157.
9. http://бмэ.орг/index.php/РЕГУЛЯТОРНЫЕ_ПЕПТИДЫ
1. *Ashmarin I.P., Eshhenko N.D., Karazeeva E.P.* Neirohimiya v tablitsah i shemah [Neurochemistry in tables and schemes]. Moscow: Ekzamen, 2007. 143 p. (In Russian).
2. *Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Shustov E.B., Kapanadze G.D., Revyakin A.O., Semenov Kh.Kh., Bolotova V.Ts., Dulya M.S.* Biomeditsinskoe (doklinicheskoe) izuchenie antigipoksicheskoy aktivnosti lekarstvennykh sredstv: metodich. rekom. [Biomedical (preclinical) study of antihypoxic activity of drugs: guidelines]. MP 21.44-2017. Moscow: FMBA of Russia, 2017. 96 p. (In Russian).
3. *Karkischenko N.N., Ujba V.V., Karkischenko V.N., Shustov E.B., Kotenko K.V., Lyubinskij S.L.* Oчерки sportivnoy farmakologii. T. 3. Vektory farmakoregulirovaniya [Sketches of sports pharmacology. Volume 3. Vectors of pharmaco-regulation]. Ed. by N.N. Karkischenko, V.V. Ujba. Moscow, St. Petersburg: Ajsing, 2014. 356 p. (In Russian).
4. *Novikov V.S., Soroko S.I.* Fiziologicheskie osnovy zhiznedeiyatel'nosti cheloveka v ekstremal'nykh usloviyakh [Physiological basis of human life in extreme conditions]. St. Petersburg: Politehnika-print, 2017. 476 p. (In Russian).
5. *Novikov V.S., Shustov E.B., Goranchuk V.V.* Korrekciya funktsional'nykh sostoyaniy pri ekstremal'nykh vozdeystviyakh [Correction of functional states under extreme influences]. St. Petersburg: Nauka, 1998. 544 p. (In Russian).
6. *Rozen V.B.* Osnovy endokrinologii: ucheb. 3-e izd., pererab. i dop. [Fundamentals of endocrinology: textbook. 3rd edition, revised and enlarged]. Moscow: Izd-vo MGU, 1994. 384 p. (In Russian).
7. *Shustov E.B., Kapanadze G.D., Fokin Yu.V., Matveyenko E.L.* Metodicheskie osobennosti biomeditsinskih issledovaniy vliyaniya farmakologicheskikh sredstv na ustojchivost' organizma k ostroj obshhej gipotermii [Methodical features of biomedical research of the influence of pharmacological agents on the resistance of the organism to acute general hypothermia]. Biomedicine. 2017. No. 3. Pp. 4-15. (In Russian).
8. *Shustov E.B., Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Semenov Kh.Kh.* Analiz parametrov individual'noy ustojchivosti laboratornykh zhivotnykh k gipoksii v interesakh biologicheskogo modelirovaniya neyroprotektornogo i antigipoksicheskogo deystviya lekarstvennykh sredstv [Analysis of the parameters of individual resistance of laboratory animals to hypoxia in the interests of biological modeling of neuroprotective and antihypoxic effects of drugs]. Biomedicine. 2013. No. 4. Pp. 149-157. (In Russian).
9. http://бмэ.орг/index.php/РЕГУЛЯТОРНЫЕ_ПЕПТИДЫ

Peptide bioregulation of resistance to extreme influences

Е.Б. Шустов, М.Т. Гасанов, Г.Д. Капанадзе, Ю.В. Фокин, В.С. Новиков,
Е.Л. Матвеевко, Х.Х. Семенов

The peculiarities of the influence of peptide bioregulators of thymalin, thymogen, cortexin, epithalamin and prostatylen on the resistance of small laboratory animals to extreme hypoxia influences, high and low temperatures of the external environment are considered. It is shown that peptide preparations in a wide range of doses exert a different degree of positive influence on the level of resistance of the animal organism to extreme influences. The most universal activity is possessed by epithalamin and thymogen.

Key words: regulatory peptides, hypoxia, hyperthermia, hypothermia, extreme factors, resistance, peptide bioregulators, cortexin, prostatylen, thymalin, thymogen, epithalamin.