

Белоксинтетическая активность пульмональных фибробластов белых крыс при окислительном стрессе

М.Ю. Флейшман, А.А. Сальников, Ю.Б. Малофеев

*Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35*

Резюме

Пролинсодержащие пептиды обладают широким спектром биологических эффектов, в том числе антиоксидантных. Цель исследования – изучить влияние регуляторных пептидов глипролинового ряда на первичную культуру пульмональных фибробластов белых крыс в нормальных условиях и при окислительном стрессе. **Материал и методы.** На монослои первичной культуры фибробластов новорожденных белых крыс Wistar наносили растворы пептидов в различных дозах с использованием модели окислительного стресса, индуцированного H_2O_2 . **Результаты.** После введения в культуральную среду глипролинов фиксировали увеличение площади ядрышек, положительно коррелирующее с возрастанием белоксинтетической активности. При моделировании окислительного стресса в культуре пульмональных фибробластов наблюдали уменьшение площади ядрышек. **Заключение.** Все изученные пептиды (Pro-Gly-Pro-Val в дозах 50, 100 и 500 мкг/л; Arg-Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu в дозе 100 мкг/л; Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro в дозах 100 и 1000 мкг/л) в той или иной степени нивелировали эффект угнетения синтеза белка, возникающий вследствие окислительного стресса. Глипролины обладают протекторными свойствами на клеточном уровне *in vitro*.

Ключевые слова: пролинсодержащие пептиды, окислительный стресс, пульмональные фибробласты белых крыс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Участие регуляторных пептидов глипролинового ряда в поддержании тканевого гомеостаза в физиологических условиях и при развитии патологии» № 124022900081-9.

Благодарности. Коллектив авторов выражает признательность коллективу ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» и лично заведующему лабораторией молекулярной фармакологии пептидов, академику РАН, профессору, доктору химических наук Н.Ф. Мяседову за предоставленные для исследования вещества.

Автор для переписки. Флейшман М.Ю., e-mail: marfl@yandex.ru

Для цитирования. Флейшман М.Ю., Сальников А.А., Малофеев Ю.Б. Белоксинтетическая активность пульмональных фибробластов белых крыс при окислительном стрессе. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):212–219. doi: 10.18699/SSMJ20250620

Protein-synthetic activity of white rat pulmonary fibroblasts under oxidative stress

M.Yu. Fleishman, A.A. Salnikov, Yu.B. Malofey

*Far Eastern State Medical University of Minzdrav of Russia
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo st., 35*

Abstract

Proline-containing peptides have a wide range of biological effects, including antioxidant ones. The effect of glyprolines on the protein-synthetic activity of cells was studied using a model of oxidative stress in the primary culture of pulmonary fibroblasts in newborn white rats. The aim of the study was to investigate the effect of regulatory peptides of the glyproline series on the primary culture of white rat pulmonary fibroblasts under normal conditions and under oxidative stress. **Material and methods.** Peptide solutions in various doses were applied to monolayers of primary fibroblast cul-

tures from neonatal white Wistar rats using a model of oxidative stress induced by H₂O₂. **Results.** After the introduction of glyprolins into the culture medium, an increase in the area of the nucleoli was recorded, which positively correlated with an increase in protein-synthetic activity. When modeling oxidative stress in the culture of pulmonary fibroblasts, a decrease in the area of the nucleoli was observed. **Conclusions.** All studied peptides (Pro-Gly-Pro-Val in doses of 50, 100 and 500 mcg/l; Arg-Pro-Gly-Pro and Pro-Gly-Pro-Leu in a dose of 100 µg/l; Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro in doses of 100 and 1000 µg/l), to one degree or another, offset the effect of inhibition of protein synthesis after oxidative stress. Glyprolines have protective properties at the cellular level in vitro.

Key words: proline-containing peptides, oxidative stress, white rat pulmonary fibroblasts.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was carried out with the financial support of the state assignment “Participation of glyproline-related regulatory peptides in maintaining tissue homeostasis under physiological conditions and in the development of pathology” No. 124022900081-9

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the Institute staff of Molecular Genetics of the National Research Center Kurchatov Institute and personally to the Head of the Laboratory of Peptide Molecular Pharmacology, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Chemistry N.F. Myasoedov, for providing the substances for research.

Correspondence author. Fleishman M.Yu., e-mail: marfl@yandex.ru

Citation. Fleishman M.Yu., Salnikov A.A., Malofey Yu.B. Protein-synthetic activity of white rat pulmonary fibroblasts under oxidative stress. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):212–219. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250620

Введение

В настоящее время клиницисты наблюдают рост комплексных травматических расстройств, в том числе у участников боевых действий. Любое патологическое состояние, особенно вызванное острым стрессом, сопровождается изменением окислительно-восстановительного баланса на тканевом уровне [1]. Поиск веществ, обладающих протекторными, антиоксидантными свойствами на клеточном уровне *in vitro*, может быть расширен списком пролинсодержащих пептидов, протестированных в актуальном для веществ данного класса диапазоне доз. Пролинсодержащие пептиды, результаты исследования которых приведены в настоящей работе, структурно похожи на некоторые анксиолитические и седативные препараты.

Глипролины – регуляторные пептиды, которые образуются в организме в результате внутри- и экстраклеточного катаболизма коллагена, эластина и родственных белков, а также протеолиза экзогенных белков [2]. Анализ свойств Pro-Gly-Pro и его потенциальных метаболитов – Gly-Pro и Pro-Gly – выявил, что не только Pro-Gly-Pro, но и другие молекулы, включающие пролин и глицин, также проявляют биологическую активность. Это позволило И.П. Ашмарину выдвинуть гипотезу о том, что короткие пептиды, содержащие остатки пролина и глицина, можно отнести к отдельной группе регуляторных пептидов, которую он впоследствии назвал «глипролинами». Включение аминокислотной последовательности Pro-

Gly-Pro в структуру синтезируемых активных олигопептидов увеличило период полураспада пептида *in vivo*, что расширяло возможности применения синтетических аналогов естественных пептидов. Так появился препарат «Семакс» – стабилизированная форма адренокортикотропного гормона [3].

Оригинальные пептиды, содержащие остатки пролина и глицина, привлекают внимание ученых своими потенциальными биологическими эффектами. Исследования, проводимые в различных лабораториях, направлены на изучение влияния глипролинов на нейропротекторные функции, защиту слизистой оболочки желудка, регуляцию воспалительных процессов и процессов регенерации, гемостаз и другие системы организма. Отмечены нейропротекторные свойства глипролинов, гастропротекторный эффект, воздействие на параметры гемостаза, липидный профиль, уровень глюкозы крови [4].

Аминокислоты с разветвленными боковыми цепями, к которым относятся лейцин и валин, играют важную роль в синтезе белка, клеточной пролиферации, клеточном метаболизме и активации сигнальных путей [5]. В настоящей работе мы изучали потенциальные стресспротекторные эффекты пролинсодержащих олигопептидов, в том числе содержащих в концевом положении валин и лейцин, ввиду доказанного нами ранее защитного эффекта таких глипролинов, как Pro-Gly-Pro и Arg-Gly-Pro [6].

Цель работы – изучить влияние регуляторных пептидов глипролинового ряда на первичную

культуру пульмональных фибробластов белых крыс в нормальных условиях и при окислительном стрессе.

Материал и методы

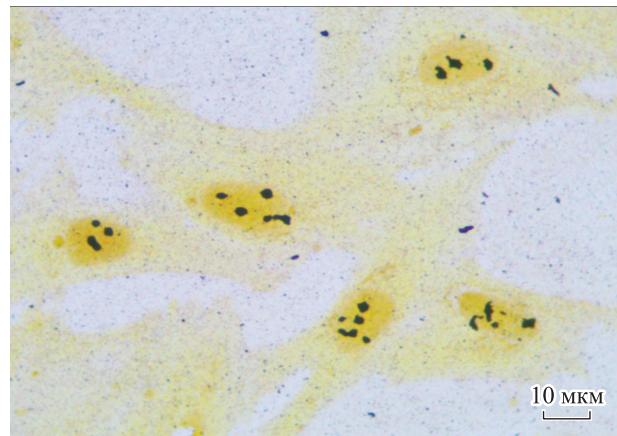
Исследование проводили на первичной культуре фибробластов 5-го пассажа, полученных от новорожденных белых крыс Wistar. На проведение работ получено заключение локального этического комитета Дальневосточного государственного медицинского университета Минздрава России (протокол № 1 от 15.11.2021). У декапитированных двухдневных крысят извлекали одну долю легкого и помещали в среду DMEM. Через 4 ч биоптаты измельчали с помощью стерильных препаровальных ножниц, помещали в чашку Петри, добавляли коллагеназу поджелудочной железы краба (500 ед/мл, Биолот, Россия) и инкубировали при 37 °C в течение 15 минут в газовой среде с 5 % CO₂. Затем проводили двухкратную отмывку от коллагеназы раствором Хенкса, центрифугировали, переносили материал в культуральные флаконы, добавляли среду DMEM, 10% фетальной бычьей сыворотки и культивировали при 37 °C в газовой среде с 5 % CO₂. В клетки снимали со дна флаконов раствором Трипсин-Версена (1:1), производили всего 5 пассажей (2–3 дня каждый) для получения необходимого количества монослоев. Последний пассаж выполняли на чашки Петри, в которые помещали стерильные предметные стекла. На монослои наносили растворы действующих веществ. Пептиды растворяли в 0,9%-м растворе NaCl и добавляли в культуру 0,5 мл раствора.

Формировали следующие группы: «Интактные» (контрольная группа монослоя фибробластов на питательной среде); NaCl 0,9 % (группа, где вносили в культуральную среду 0,5 мл 0,9% раствора NaCl); H₂O₂ – группа, где добавляли в культуру 0,5 мл H₂O₂ в концентрации 0,5 ммол/л с экспозицией в течение 1 ч; Pro-Gly-Pro-Val 50 мкг, Pro-Gly-Pro-Val 100 мкг, Pro-Gly-Pro-Val 500 мкг, Pro-Gly-Pro-Val 1000 мкг, Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг, Pro-Gly-Pro-Leu 100 мкг, Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг, Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 1000 мкг – группы, где добавляли в культуру соответствующие пептиды в соответствующих концентрациях с экспозицией в течение 9 ч; Pro-Gly-Pro-Val 50 мкг + H₂O₂, Pro-Gly-Pro-Val 1000 мкг + H₂O₂, Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг + H₂O₂, Pro-Gly-Pro-Leu 100 мкг + H₂O₂, Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг + H₂O₂, Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 1000 мкг + H₂O₂ – группы, где добавляли в культуру соответствующие пептиды в соответствующих концентрациях, а через 9 вно-

сили 0,5 мл 0,5 ммол/л H₂O₂ с экспозицией в течение 1 ч.

Полученные монослои фиксировали 95%-м этанолом, окрашивали азотнокислым серебром по методике AgNOR с докрашиванием гематоксилином. Метод AgNOR основан на взаимодействии серебра с зонами ядрышкообразующих районов (ЯОР), содержащими аргирофильные группы, что приводит к окрашиванию ядрышек в бурый цвет (рисунок). Цитологические тесты показали, что выраженное сродство к нитрату серебра наблюдается только в случае деконденсированного состояния хроматина зон ЯОР – либо транскрибирующегося, либо готового к транскрипции [7]. После окрашивания культур и заключения под покровное стекло подсчитывали площадь ядер и ядрышек фибробластов с использованием программного обеспечения «Флуденситоморфометрия» (ООО «Медицинские компьютерные системы» (МЕКОС)). Увеличение площади ядрышек (размеров зон ЯОР) отражает увеличение белоксинтетической активности клеток [8].

Данные подвергали статистической обработке с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.0. После проверки на нормальность распределения по критерию Колмогорова – Смирнова для сравнения показателей групп применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Вычисляли медиану (Me) и 25–75 % межквартильный интервал, данные представляли



Первичная культура фибробластов 5-го пассажа. Окраска методом AgNOR. Группа «Pro-Gly-Pro-Val 1 мг». Увеличение 10×100

Primary culture of fibroblasts of the 5th passage. Staining by the AgNOR method. Group “Pro-Gly-Pro-Val 1 mg” Magnification 10×100

в виде Me [Q1; Q3]. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Добавление в культуральную среду 0,5 мл 0,9%-го раствора NaCl вызывает уменьшение площади ядрышек. Моделирование окислительного стресса путем введения 0,5 мл 0,5 ммол/л H_2O_2 приводило к уменьшению площади ядер и ядрышек фибробластов по сравнению с интактными клетками и группой «NaCl 0,9 %». В группах Pro-Gly-Pro-Val 100 мкг/л, Pro-Gly-Pro-Val 500 мкг/л и Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг/л площадь ядер была больше, чем в группе «Интактные». Инкубирование фибробластов с веществами Pro-Gly-Pro-Val в дозах 50, 100 и 500 мкг/л, Arg-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu и Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro в концентрации 100 мкг/л и Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro в дозе 1000 мкг/л приводит к увеличению площади ядрышек по сравнению с интактным контролем, но после воздействия Pro-Gly-Pro-Val в высокой концентрации (1000 мкг/л) наблюдали уменьшение площади ядер и ядрышек (таблица).

При моделировании окислительного стресса в культурах, предварительно обработанных Pro-Gly-Pro-Val в концентрациях 50 и 1000 мкг/л, Arg-Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu в концентрациях 100 мкг/л, а также Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro в обеих концентрациях (100 и 1000 мкг/л), наблюдали увеличение площади ядер и ядрышек по сравнению с группами H₂O₂ и «Интактные». При моделировании окислительного стресса на фоне введения Arg-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu и Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro в концентрации 100 мкг/л площади ядер фибробластов была больше по сравнению с интактными клетками (см. таблицу).

Увеличение площади ядрышек, сопровождавшееся увеличением белоксинтетической активности, которое мы наблюдали в некоторых экспериментальных группах, может быть обусловлено повышением экспрессии генов, связанных с регуляцией митохондрий через активацию mTORC1 – кодирующих рецептор, активируемый пероксидным пролифератором гамма и альфа (PPAR- γ, α), коактиватор альфа-1 (PGC-1 α), PPAR-гамма-коактиватор бета-1 (PGC-1 β) и митофузины [9–13]. Это способствует биогенезу митохондрий,

Площадь ядер и ядрышек клеток первичной культуры пульмональных фибробластов белых крыс, мкм²

Area of nuclei and nucleoli of primary culture cells of white rat pulmonary fibroblasts, μm^2

Экспериментальная группа	Площадь ядер	Площадь ядрышек
Интактные	198,76 [162,53;250,65] [#]	3,19 [2,44; 5,51] ^{#,†}
NaCl 0,9%	187,22 [163,01; 227,93] ^{*,#}	4,06 [3,05; 5,76] ^{*,#}
H_2O_2	159,88 [123,15; 181,31] ^{*,†}	2,64 [1,90; 3,71] ^{*,†}
Pro-Gly-Pro-Val 50 мкг/л	212,50 [172,99; 252,79] ^{#,†}	3,76 [3,01;5,61] ^{*,#,†}
Pro-Gly-Pro-Val 100 мкг/л	228,04 [183,65; 281,40] ^{*,#,†}	4,74 [3,29; 6,95] ^{*,#,†}
Pro-Gly-Pro-Val 500 мкг/л	235,94 [187,97; 299,35] ^{*,#,†}	4,33 [2,84; 6,72] ^{*,#}
Pro-Gly-Pro-Val 1000 мкг/л	149,06 [108,83; 205,64] ^{*,†}	2,59 [1,72; 3,66] ^{*,†}
Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг/л	198,84 [166,30; 246,49] [#]	5,18 [3,74; 7,15] ^{*,#,†}
Pro-Gly-Pro-Leu 100 мкг/л	206,82 [166,48; 268,52] [#]	6,96 [4,73; 11,2] ^{*,#,†}
Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг/л	237,56 [188,59; 274,71] ^{*,#,†}	6,63 [4,47; 9,87] ^{*,#,†}
Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 1000 мкг/л	211,44 [170,34; 251,82] ^{#,†}	6,04 [4,17; 8,17] ^{*,#,†}
Pro-Gly-Pro-Val 50 мкг/л + H_2O_2	205,55 [174,65; 239,27] [#]	4,15 [2,83; 6,49] ^{*,#}
Pro-Gly-Pro-Val 1000 мкг/л + H_2O_2	192,32 [139,87; 241,98] [#]	4,34 [2,56; 6,51] ^{*,#}
Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг/л + H_2O_2	227,77 [176,96; 273,00] ^{*,#,†}	6,80 [4,45; 9,89] ^{*,#,†}
Pro-Gly-Pro-Leu 100 мкг/л + H_2O_2	220,18 [190,25; 271,04] ^{*,#,†}	6,73 [4,96; 10,42] ^{*,#,†}
Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг/л + H_2O_2	226,55 [197,29; 290,97] ^{*,#,†}	6,60 [5,04; 9,19] ^{*,#,†}
Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 1000 мкг/л + H_2O_2	195,69 [165,18; 230,66] [#]	5,99 [4,56; 7,91] ^{*,#,†}

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей:
* – группы «Интактные», # – группы «Оксидательный стресс», † – группы «NaCl 0,9%».

увеличению общего содержания АТФ в клетке, т. е. окислительному фосфорилированию. Но, возможно, при увеличении концентрации валина, присутствующего в соединении Pro-Gly-Pro-Val, начинается чрезмерная активация митохондрий с увеличением генерации активных форм кислорода (АФК) и снижением синтеза белка [14, 15].

Пептиды могут восстанавливать ионы металлов и выступать в роли ловушек АФК. Это зависит от уникальных физико-химических свойств аминокислот ввиду наличия в их структуре ароматических радикалов и таких функциональных групп, как карбоксильные, сульфидрильные и аминогруппы [16]. Большинство групп аминокислот может вступать в реакцию с металлами (комплексообразование, хелатирование, восстановление). Например, количество связанного кальция линейно увеличивается с ростом содержания карбоксильных групп, а наиболее вероятными участками связывания являются карбоксильные группы аспарагиновой и глутаминовой кислот. Способность же аминокислот хелатировать ионы металлов переменной валентности может решить проблему дальнейшей генерации АФК в результате реакции Фентона [17, 18]. Наиболее сильно окисляются серосодержащие и ароматические аминокислоты. У валина вблизи хирального атома углерода имеется разветвление радикала, и окисление *изо*-радикала протекает легче, со снижением межмолекулярных взаимодействий благодаря стерическому препятствованию. Предполагается, что антиоксидантная активность пролина обусловлена его низким потенциалом ионизации и структурой пирролидинового кольца, стабилизирующей образующиеся радикалы. Это позволяет пролину выступать в качестве донора электронов, нейтрализующего АФК. Кроме того, он может физически гасить синглетный кислород, способствуя его возвращению в стабильное триплетное состояние без химического окисления [19]. Пролин, накапливаясь в растениях при различных стрессовых воздействиях, оказывает антиоксидантное, мемранопротекторное действие. Можно предположить, что активным центром в процессе взаимодействия с АФК выступает в первую очередь азот и аминогруппы [20].

Предполагается, что низкая молекулярная масса глипролинов и высокое содержание в них гидрофобных и ароматических аминокислот обеспечивают более мощную восстановительную и хелатирующую способность. Другим возможным механизмом антиоксидантного действия является вовлечение аминокислот аргинина, пролина и глицина, как субстратов, в цикл глутатиона. Пролин служит азотистым субстратом для эндогенного синтеза аргинина, глутамата и полиаминов.

Короткие пептиды могут действовать через путь Keap1/Nrf2/ARE, при индукции которого повышается экспрессия мРНК антиоксидантных ферментов. Общими предпосылками возможности активации данной сигнальной системы является электрофильность глипролинов и способность модифицировать SH-группы ингибиторного белка Keap1 посредством алкилирования, окисления или восстановления [21].

Предполагается, что пептиды за счет нековалентных связей (водородных, π-связей, гидрофобных взаимодействий) с ферментами могут изменять их активность. Показано, что пептид Phe-Val-Glu-Gly образует водородную связь с остатком Arg143 в активном центре супероксиддисмутазы, который притягивает и стабилизирует супероксидный анион-радикал, что может способствовать повышению активности фермента. Также он взаимодействует с молекулами белка Keap1 с низкой энергией связи, что указывает на потенциал в повышении активности антиоксидантных ферментов и снижении окислительного стресса. Предполагают, что пептиды с массой менее 1 кДа лучше проникают в активный центр фермента или сильнее взаимодействуют с неактивными центрами, препятствуя каталитическому действию и снижая скорость реакции [22]. Пептиды Сето-Шиллера (SS) представляют собой класс катионно-ароматических тетрапептидов, которые эффективны при широком спектре митохондриальных заболеваний и, как считается, воздействуют на митохондриальные мембранны, взаимодействуя с кардиолипином. Терапевтическая активность SS впервые продемонстрирована в исследованиях на клеточных культурах, в которых пептиды показали способность защищать клетки от окислительного стресса, снижая внутриклеточный уровень АФК, поддерживая трансмембранный потенциал и предотвращая перекисное окисление липидов, причем все эти эффекты проявлялись дозозависимым образом. В работе [23] показано, что пептиды SS снижают влияние Ca^{2+} на электростатические характеристики поверхности митохондрий и уменьшают равновесное связывание Ca^{2+} с поверхностью анионных синтетических мембран, которые служат «поглотителем» для двухвалентных катионов.

Аминокислоты, предположительно, проявляют модулирующие эффекты, подобно тиреоидным гормонам. В физиологических концентрациях они обладают анаболическим, гипогликемическим, липолитическим действием за счет активации гликолиза, бета-окисления и др. А в «токсических концентрациях» начинается массивный катаболизм для получения множества субстратов и интенсивное окисление с генераци-

ей АФК, снижением белоксинтетической активности клеток [12, 14, 15].

Введение глипролинов в физиологических условиях не всегда вызывает биологические эффекты, но, на фоне стрессогенных воздействий, мы чаще регистрировали ответные реакции на клеточном уровне (изменение белоксинтетической активности, уровня маркеров пролиферации и апоптоза) [24, 25]. В настоящем исследовании все пептиды в той или иной степени нивелировали цитотоксический эффект перекиси водорода в концентрации 0,5 ммоль/л. Ввиду достаточно длительного (9 ч) присутствия пептида в культуральной среде в неизменном виде и наличия в его структуре химически устойчивых пролиновых остатков, возможно, создаются условия для реализации антиоксидантной активности самих аминокислот (не через рецепторный или другие компоненты).

Схожий антиоксидантный эффект мы наблюдали при изучении глипролинов Pro-Gly-Pro и Arg-Gly-Pro. В физиологических условиях они не оказывали влияния на параметры ЯОР, однако, при добавлении перекиси водорода к культуре, содержащей исследуемые пептиды, наблюдалась коррекция редокс-статуса, сопровождающаяся активацией ДНК-синтетической активности и ингибированием люцигенин-зависимой хемилюминесценции [6]. Предполагают, что одним из механизмов протекторного действия пептидов является их способность выступать экстремальными субстратами цикла Кребса (анаплеротические субстраты), или источником пополнения пула аминокислот в период стресса [9, 10, 26, 27].

Заключение

Результаты данной работы обосновывают необходимость проведения экспериментов *in vivo*. Изучаемые глипролины имеют структуру, схожую со структурой официальных препаратов, таких как семакс, и предполагается их активность в отношении острых пост-стрессорных синдромов, нарушений как на морфологическом уровне, например, после черепно-мозговых травм, так и для профилактики или лечения ментальных нарушений, таких как посттравматическое стрессовое расстройство.

Список литературы / References

- Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008. 248 с.
- Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A. Oxidative stress: Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: ARTA, 2008. 248 p. [In Russian].
- Денисова А.Е., Филиппенков И.Б., Ставчанский В.В., Дергунова Л.В., Лимборская С.А., Губский Л.В. Биологические эффекты глипролинов меланокортинового ряда. *Фарматека*. 2018;(5):26-30. doi: 10.18565/pharmateca.2018.5.26-30
- Denisova A.E., Filippenkov I.B., Stavchansky V.V., Dergunova L.V., Limborskaya S.A., Gubsky L.V. Biological Effects of Melanocortin Glyprolines. *Farmateka = Pharmateca*. 2018;(5):26-30. [In Russian]. doi: 10.18565/pharmateca.2018.5.26-30
- Жуйкова С.Е. Глипролины – регуляторные пептиды с интегративным действием. *Интегратив. физиол.* 2020;1(4):303–316. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316
- Zhuikova S.E. Glyprolines: regulatory peptides with an integrative action. *Integrativnaya fiziologiya = Integrative Physiology*. 2020;1(4):303–316. [In Russian]. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316
- Николаев С. В., Логвинов И. О., Колясникова К. Н., Антипова Т.А., Кузнецова Е.А., Антипов П.И. Нейропротекторные свойства *in vitro* новых глипролинов, замещенных по N-концу. *Фармакокинет. и фармакодинам.* 2020;(2):4–10. doi: 10.37489/2587-7836-2020-2-4-10
- Nikolaev S. V., Logvinov I. O., Kolyasnikova K. N., Antipova T.A., Kuznetsova E.A., Antipov P.I. The *in vitro* neuroprotective activity of analogues of N-terminus substituted glyprolines. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2020;(2):4–10. [In Russian]. doi: 10.37489/2587-7836-2020-2-4-10
- Ben-Sahra I., Manning B.D. mTORC1 signaling and the metabolic control of cell growth. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2017;(45):72–82. doi: 10.1016/j.cel.2017.02.012
- Tolstenok I.V., Fleishman M.Y., Sazonova E.N., Lebed'ko O.A., Maltseva I.M., Myasoedov N.F., Timoshin S.S. Effect of Proline-Containing Oligopeptides PGP and RGP on Proliferative and Protein-Synthesizing Activity of Cultured Pulmonary Fibroblasts under Conditions of Oxidative Stress. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016;161(1):184–186. doi: 10.1007/s10517-016-3372-8
- Fakan S., Hernandez-Verdun D. The nucleolus and the nucleolar organizer regions. *Biol. Cell.* 1986;56(3):189–205. doi: 10.1111/j.1768-322x.1986.tb00452.x
- Данников, С.П., Квочко А.Н. Активность областей ядрышковых организаторов в ядрах подоцитов почечных клубочков у нутрий в постнатальном онтогенезе. *Проблемы биологии продуктивных животных*. 2019;(3):27–36. doi: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2019.3.27-36
- Dannikov, S.P., Kvochko A.N. Active nucleolar organizer regions in podocytes of the renal glomerulus in postnatal ontogenesis in nutria. *Problemy biologii продуктивных животных*. 2019;(3):27–36.

- produktivnykh zhivotnykh = Problems of Biology of Productive Animals.* 2019;(3):27–36. [In Russian]. doi: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2019.3.27-36
9. Sharma S., Zhang X., Azhar G., Patyal P., Verma A., Kc G., Wei J.Y. Valine improves mitochondrial function and protects against oxidative stress. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2024;88(2):168–176. doi: 10.1093/bbb/zbad169
 10. Xu M., Che L., Niu L., Wang L., Li M., Jiang D., Deng H., Chen W., Jiang Z. Molecular mechanism of valine and its metabolite in improving triglyceride synthesis of porcine intestinal epithelial cells. *Sci. Rep.* 2023;13(1):2933. doi: 10.1038/s41598-023-30036-w
 11. Ahmad I., Ahmed I., Dar N.A. Dietary valine improved growth, immunity, enzymatic activities and expression of TOR signaling cascade genes in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* fingerlings. *Sci. Rep.* 2021;11(1):22089. doi: 10.1038/s41598-021-01142-4
 12. Rehman S.U., Ali R., Zhang H., Zafar M.H., Wang M. Research progress in the role and mechanism of Leucine in regulating animal growth and development. *Front. Physiol.* 2023;14:1252089. doi: 10.3389/fphys.2023.1252089
 13. Liu C., Ji L., Hu J., Zhao Y., Johnston L.J., Zhang X., Ma X. Functional amino acids and autophagy: diverse signal transduction and application. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(21):11427. doi: 10.3390/ijms222111427
 14. Zhang J., Xu W., Yang Y., Zhang L., Wang T. Leucine alters blood parameters and regulates hepatic protein synthesis via mammalian/mechanistic target of rapamycin activation in intrauterine growth-restricted piglets. *J. Anim. Sci.* 2022;100(4):skac109. doi: 10.1093/jas/skac109
 15. Liu N., Yang Y., Si X., Jia H., Zhang Y., Jiang D., Dai Z., Wu Z. L-Proline activates mammalian target of rapamycin complex 1 and modulates redox environment in porcine trophectoderm cells. *Biomolecules.* 2021;11(5):742. doi: 10.3390/biom11050742
 16. Савина А.А., Воронина О.А., Боголюбова Н.В., Зайцев С.Ю. Амперометрическое детектирование антиоксидантной активности модельных и биологических жидкостей. *Вестн. МГУ. Сер. 2.* 2020;61(6):429–437. doi: 10.3103/S0027131420060061
 - Savina A.A., Voronina O.A., Bogolyubova N.V., Zaitsev S.Yu. Amperometric detection of antioxidant activity of model and biological fluids. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2: Khimiya = The Moscow University Bulletin. Series 2: Chemistry.* 2. 2020;61(6):429–437. [In Russian]. doi: 10.3103/S0027131420060061
 17. Luo Y., Zhang Y., Xiong Z., Chen X., Sha A., Xiao W., Peng L., Zou L., Han J., Li Q. Peptides used for heavy metal remediation: A promising approach. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(12):6717. doi: 10.3390/ijms25126717
 18. Famuwagun A.A., Alashi A.M., Gbadamosi S.O., Taiwo K.A., Oyedele D., Adebooye O.C, Aluko R.E. Effect of protease type and peptide size on the *in vitro* antioxidant, antihypertensive and anti-diabetic activities of eggplant leaf protein hydrolysates. *Foods.* 2021;10(5):1112. doi: 10.3390/foods10051112
 19. Kavi Kishor P.B., Suravajhala P., Rathnagiri P., Sreenivasulu N. Intriguing role of proline in redox potential conferring high temperature stress tolerance. *Front. Plant Sci.* 2022;13:867531. doi: 10.3389/fpls.2022.867531
 20. Короткова Е.И., Дорожко Е.В., Букель М.В., Воронова О.А., Дьяконова Е.В., Петрова Е.В., Щербакова А.С. Исследование антиоксидантных свойств некоторых аминокислот методом вольтамперометрии. *Сиб. мед. ж. (Томск).* 2011;26(2-2):62–65.
 - Korotkova E.I., Dorozhko E.V., Bukel M.V., Vronova O.A., Dyakonova E.V., Petrova E.V., Shcherbakova A.S. Investigation of antioxidant properties of some amino acids by voltammetry. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk).* 2011;26(2-2):62-65.[In Russian].
 21. Зенков Н.К., Колпаков А.Р., Меньщикова Е.Б. Редокс-чувствительная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень при сердечно-сосудистой патологии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2015;35(5):5–25.
 - Zenkov N.K., Kolpakov A.R., Menshchikova E.B. The Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive system as a pharmacological target in cardiovascular pathology. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2015;35(5):5–25. [In Russian].
 22. Summart R., Imsoonthornruksa S., Yong-sawatdigul J., Ketudat-Cairns M., Udomsil N. Characterization and molecular docking of tetrapeptides with cellular antioxidant and ACE inhibitor properties from cricket (*Acheta domesticus*) protein hydrolysate. *Heliyon.* 2024;10(15):e35156. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e35156
 23. Mitchell W., Ng E.A., Tamucci J.D., Boyd K.J., Sathappa M., Coscia A., Pan M., Han X., Eddy N.A., May E.R., Szeto H.H., Alder N.N. The mitochondria-targeted peptide SS-31 binds lipid bilayers and modulates surface electrostatics as a key component of its mechanism of action. *J. Biol. Chem.* 2020;295(21):7452–7469. doi: 10.1074/jbc.RA119.012094
 24. Флейшман М.Ю., Сальников А.А., Колосникова А.А., Малофей Ю.Б. Уровень апоптоза в клетках неокортекса и гиппокампа белых крыс после легкой черепно-мозговой травмы при введении глипролина. *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(6):179–185. doi: 10.18699/SSMJ20240618
 - Fleishman M.Yu., Salnikov A.A., Kolesnikova A.A., Malofey Yu.B. The level of apoptosis in the cells of the neocortex and hippocampus of white rats after mild traumatic brain injury with the introduction of gly-proline. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(6):179–185. [In Russian]. doi:10.18699/SSMJ20240618

25. Колесникова А.А., Флейшман М.Ю., Малофей Ю.Б., Толстенок И.В., Дузенко Н.В., Сальников А.А. Сравнение эффектов трех глипролинов при пятидневном внутрибрюшинном введении. *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(6):105–113. doi: 10.18699/SSMJ20240610
- Kolesnikova A.A., Fleishman M.Yu., Malofey Yu.B., Tolstenok I.V., Duzenko N.V., Salnikov A.A. Comparison of the effects of three glyprolines after five days of intraperitoneal administration. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(6):105–113. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240610
26. Li Y., Xiong Z., Yan W., Gao E., Cheng H., Wu G., Liu Y., Zhang L., Li C., Wang S., Fan M., Zhao H., Zhang F., Tao L. Branched chain amino acids exacerbate myocardial ischemia/reperfusion vulnerability via enhancing GCN2/ATF6/PPAR- α pathway-dependent fatty acid oxidation. *Theranostics*. 2020;10(12):5623–5640. doi: 10.7150/thno.44836
27. Wu S., Liu X., Cheng L., Wang D., Qin G., Zhang X., Zhen Y., Wang T., Sun Z. Protective mechanism of leucine and isoleucine against H₂O₂-induced oxidative damage in bovine mammary epithelial cells. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022;(2022):4013575. doi: 10.1155/2022/4013575

Сведения об авторах:

Флейшман Марина Юрьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9337-2801, e-mail: marfl@yandex.ru

Сальников Антон Александрович, e-mail: anton231100@mail.ru

Малофей Юлия Борисовна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-5698-3665, e-mail: malofey2009@mail.ru

Information about the authors:

Marina Yu. Fleishman, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9337-2801, e-mail: marfl@yandex.ru

Anton A. Salnikov, e-mail: anton231100@mail.ru

Yliya B. Malofey, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5698-3665, e-mail: malofey2009@mail.ru

Поступила в редакцию 30.07.2025

После доработки 12.08.2025

После повторной доработки 16.11.2025

Принята к публикации 17.11.2025

Received 30.07.2025

Revision received 12.08.2025

Second revision received 16.11.2025

Accepted 17.11.2025