

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА АКТГ_{6,9}-PRO-GLY-PRO НА СПЕКТРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА КРЫС ВИСТАР В УСЛОВИЯХ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В.Н. КОРОБОВА, А.О. ВОРВУЛЬ, И.И. БОБЫНЦЕВ

Кафедра патофизиологии, НИИ общей патологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Цель: изучение влияния пептида АКТГ_{6,9}-Pro-Gly-Pro на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) крыс Вистар в условиях кратковременной физической нагрузки.

Материал и методы: исследование выполнено на 48 крысах Вистар. В исследовании использовался АКТГ_{6,9}-ППП, который вводился лабораторным животным внутрибрюшинно в дозах 5, 50 и 500 мкг/кг (3 группы крыс соответственно) однократно в объёме 1 мл/кг. В группе контроля животным вводился физиологический раствор в том же объёме. ВСР регистрировалась при помощи комплекса «Физиобелт 2.5.1» (Нейроботикс, Россия). Анализ ВСР проводился по спектральным показателям: TP, HF (мс², %), (мс², %), VLF (мс², %), LF/HF, IC. Выполнялись четыре записи кардиосигнала: 1 – после адаптации к устройству, 2 – через 15 минут после введения пептида, 3 – после физической нагрузки (2-минутный бег на тредмиле), 4 – после 15-минутного отдыха.

Результаты: анализ исходных значений показателей ВСР позволил установить смещение спектральных характеристик в сторону VLF-компонента в исследуемых группах. Физическая активность в группе контроля вызывала увеличение мощности HF, LF и VLF, однако их процентное соотношение VLF>LF>HF не изменялось на всех этапах исследования. Однократное внутрибрюшинное введение пептида АКТГ_{6,9}-ППП в дозе 5 мкг/кг стабилизировало на исходном уровне величины параметров ВСР. Введение пептида в дозе 50 мкг/кг и умеренная физическая активность сопровождались увеличением мощности HF и LF по сравнению с исходным уровнем. Процентное соотношение частотных компонентов после физической нагрузки было: LF>VLF>HF, а в восстановительном периоде – VLF>LF>HF. После введения пептида в дозе 500 мкг/кг отмечено увеличение HF и LF, перераспределение частотных компонентов LF>HF>VLF. В период восстановления установлено снижение HF, восстановление процентного соотношения частотных показателей VLF>LF>HF, увеличение LF/HF и IC.

Заключение: проведённое исследование эффектов пептида АКТГ_{6,9}-ППП на ВСР у крыс Вистар показало, что однократное внутрибрюшинное введение в дозе 5 мкг/кг способствует адаптации лабораторных животных к физической нагрузке за счёт активации надсегментарных структур, а в дозах 50 и 500 мкг/кг – преимущественной активации периферических отделов симпатической и парасимпатической вегетативной системы.

Ключевые слова: АКТГ_{6,9}-Pro-Gly-Pro, вариабельность сердечного ритма, физическая нагрузка, крысы Вистар, спектральные показатели

Для цитирования: Коробова ВН, Ворвুলь АО, Бобынцев ИИ. Влияние пептида АКТГ_{6,9}-Pro-Gly-Pro на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма крыс Вистар в условиях физической нагрузки (пилотное исследование). *Вестник Авиценны*. 2023;25(1):71-83. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-1-71-83>

EFFECT OF ACTH_{6,9}-PRO-GLY-PRO PEPTIDE ON SPECTRAL PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY IN WISTAR RATS DURING PHYSICAL EXERTION (PILOT STUDY)

V.N. KOROBOVA, A.O. VORVUL, I.I. BOBYNTSEV

Department of Pathophysiology, Research Institute of General Pathology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Objective: To study the effect of the ACTH_{6,9}-Pro-Gly-Pro peptide (ACTH_{6,9}-PGP) on the spectral parameters of heart rate variability (HRV) in Wistar rats during short-term exercise.

Methods: The study involved 48 Wistar rats. ACTH_{6,9}-PGP was once administered to the animals intraperitoneally at doses of 5, 50, and 500 µg/kg (3 groups of animals) in a volume of 1 ml/kg. Animals of the control group were injected with normal saline in an equivalent volume. Each group included 6 males and 6 females. HRV indicators were recorded using the Physiobelt 2.5.1 complex (Neurobotics, Russia). HRV analysis was performed by spectral parameters: total power of the spectrum of HRV (TP), the total power of the high-frequency component (HF) (ms², %), the total power of the low-frequency component (LF) (ms², %), the total power of the very low-frequency component (VLF) (ms², %), LF/HF ratio (LF/HF), index of centralization (IC). The cardio signal was recorded 4 times: 1 – after adaptation to the device; 2 – 15 minutes after the injection of the peptide; 3 – after physical activity (2-minute treadmill run), and 4 – after a 15-minute rest.

Results: An analysis of the initial values of the HRV indicators made it possible to establish a shift in the spectral characteristics toward the VLF component in the studied groups. Physical activity in the control group caused an increase in the power of HF, LF, and VLF, however, their ratio (VLF>LF>HF) did not change at all stages of the study. A single intraperitoneal injection of the ACTH_{6,9}-PGP peptide at a dose of 5 µg/kg stabilized the HRV parameters at the initial level. The administration of the peptide at a dose of 50 µg/kg and moderate physical activity were accompanied by an increase in the power of HF and LF compared to the initial level. The percentage of frequency components after the exercise was LF>VLF>HF, and in the

recovery period, it became VLF>LF>HF. After the administration of the peptide at a dose of 500 µg/kg, an increase in HF and LF, and a redistribution of the frequency components toward LF>HF>VLF were noted. During the recovery period, a decrease in HF, restoration of the percentage of frequency indicators VLF>LF>HF, and an increase in LF/HF and IC were found.

Conclusion: A study of the effects of the ACTH₆₋₉-PGP peptide on HRV in Wistar rats showed that a single intraperitoneal injection at a dose of 5 µg/kg promotes adaptation of laboratory animals to physical activity due to the activation of suprasegmental structures, and at doses of 50 and 500 µg/kg – predominant activation of the peripheral segments of the sympathetic and parasympathetic autonomic systems.

Keywords: ACTH₆₋₉-Pro-Gly-Pro, heart rate variability, physical activity, Wistar rats, spectral parameters

For citation: Korobova VN, Vorvul AO, Bobyntsev II. Vliyaniye peptida AKTG₆₋₉-Pro-Gly-Pro na spektral'nye pokazateli variabel'nosti serdechnogo ritma krysy Vistar v usloviyakh fizicheskoy nagruzki (pilotnoe issledovanie) [Effect of ACTH₆₋₉-Pro-Gly-Pro peptide on spectral parameters of heart rate variability in Wistar rats during physical exertion (pilot study)]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(1):71-83. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-1-71-83>

ВВЕДЕНИЕ

Регуляторные пептиды являются биологически активными веществами, обладающими широким спектром биологических и физиологических эффектов, которые могут быть реализованы как на уровне отдельной клетки, так и на тканевом и/или органном уровнях. Большой интерес представляют N-концевые аналоги адренотропного гормона (АКТГ), преимуществом которых является отсутствие гормональной активности [1]. Наиболее изученным представителем данной группы пептидов является пептид АКТГ₄₋₇-Pro-Gly-Pro (семакс), который представляет собой пептидную последовательность Met-Glu-His-Phe, соответствующую участку АКТГ от 4 до 7 аминокислотного остатков, защищенную от действия карбоксипептидаз с помощью присоединения к её С-концу глипролина Pro-Gly-Pro (ПГП) [1]. Установлено, что он оказывает влияние на уровень тревожности, депрессии, когнитивную активность и болевую чувствительность, а также повышает адаптационные возможности как при однократном, так и при курсовом введении [1]. Показано, что семакс оказывает действие на вегетативную регуляцию у лабораторных животных [2].

Структурно и функционально родственным АКТГ₄₋₇-ПГП пептидом является АКТГ₆₋₉-ПГП. Последовательность His-Phe-Arg-Trp (АКТГ₆₋₉) является активным центром АКТГ, взаимодействующим со MC1R, MC3R и MC4R [3]. АКТГ₆₋₉-ПГП обладает широким спектром нейротропных эффектов и в сопоставимых дозах проявляет более выраженную, чем АКТГ₄₋₇-ПГП, активность в отношении тревожных и депрессивных реакций, выработки и консолидации условных рефлексов, болевой чувствительности [4-6]. При этом, несмотря на широкую изученность влияния пептида на функционирование соматической нервной системы, его влияние на вегетативную регуляцию организма исследовано недостаточно. Косвенно об эффектах пептида на вегетативную систему можно судить по его действию на кишечно-мозговую ось в условиях хронического стресса [7], т.к. одним из основных путей коммуникации между нервной системой и желудочно-кишечным трактом является блуждающий нерв [8]. В связи с этим, представляет собой интерес проведение исследования эффектов АКТГ₆₋₉-ПГП на вегетативную регуляцию, изучение которой возможно посредством анализа ВСР [9].

Цель исследования

Изучение влияния пептида АКТГ₆₋₉-Pro-Gly-Pro на спектральные показатели ВСР крыс Вистар в условиях кратковременной физической нагрузки.

INTRODUCTION

Regulatory peptides are biologically active substances with a wide range of biological and physiological effects that can be realized both at the level of an individual cell and at the tissue and/or organ levels. Of great interest are N-terminal analogs of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), the advantage of which is the absence of hormonal activity [1]. The most studied representative of this group is the ACTH₄₋₇-Pro-Gly-Pro (Semax) peptide, which is a Met-Glu-His-Phe peptide sequence corresponding to the ACTH region from 4 to 7 amino acid residues, protected from the action of carboxypeptidases by attachment of glyproline Pro-Gly-Pro (PGP) to its C-terminus [1]. Its effect on the level of anxiety, depression, cognitive activity, and pain sensitivity, was demonstrated, it also increases adaptive capabilities both with a single and course administration [1]. Semax has been shown to have an effect on autonomic regulation in laboratory animals [2].

ACTH₆₋₉-PGP is peptide structurally and functionally related to ACTH₄₋₇-PGP. The His-Phe-Arg-Trp sequence (ACTH₆₋₉) is the active center of ACTH, which interacts with MC1R, MC3R, and MC4R [3]. ACTH₆₋₉-PGP has a wide range of neurotropic effects and, in comparable doses, exhibits more pronounced activity than ACTH₄₋₇-PGP in relation to anxiety and depressive reactions, the development and consolidation of conditioned reflexes, and pain sensitivity [4-6]. At the same time, despite the extensive study of the effect of the peptide on the functioning of the somatic nervous system, its effect on the autonomic regulation of the body has not been studied enough. Indirectly, the effects of the peptide on the autonomous system can be assessed by its action on the entero-cerebral axis under conditions of chronic stress [7]. One of the main ways of communication between the nervous system and the gastrointestinal tract is provided by the vagus nerve [8]. In this regard, it is of interest to investigate the effects of ACTH₆₋₉-PGP on autonomic regulation, the study of which is possible through the analysis of HRV [9].

PURPOSE OF THE STUDY

Study of the effect of the ACTH₆₋₉-Pro-Gly-Pro peptide on the spectral parameters of HRV in Wistar rats after a short-term exercise.

METHODS

The study was performed on 48 Wistar rats (24 males and 24 females) weighing 250-300 g at the age of 5-6 months, ob-

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 48 крысах Вистар (24 самца и 24 самки) массой 250-300 г в возрасте 5-6 месяцев, полученных из SPF-вивария Института цитологии и генетики СО РАН. Животные содержались в пластиковых клетках при температуре воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, световом режиме 12 часов – свет, 12 часов – темнота со свободным доступом к гранулированному корму и воде. В каждой клетке было по 4-5 однополых особей. Все эксперименты выполнялись в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и Европейской конвенции Directive 2010/63/EU и были одобрены Региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете (протокол № 1 от 17.02.2022 г.).

Показатели вариабельности ритма сердца регистрировались при помощи программно-аппаратного комплекса «Физиобелт 2.5.1» (Нейроботикс, Россия), который фиксировался на животном посредством жилета и позволял сохранять возможность свободного перемещения крысы. Для адаптации животного к данной методике до начала эксперимента крысам проводили пробные записи длительностью 5 минут 3 раза в неделю. Анализ ВСП проводился по спектральным показателям: TP – суммарная мощность спектра ВСП, HF (m^2) – суммарная мощность высокочастотного компонента ВСП, LF (m^2) – суммарная мощность низкочастотного компонента ВСП, VLF (m^2) – суммарная мощность очень низкочастотного компонента ВСП, HF (%) – мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний, LF (%) – мощность спектра низкочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний, VLF (%) – мощность спектра очень низкочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний, LF/HF – индекс вагосимпатического взаимодействия, IC – индекс централизации [10, 11].

В исследовании использовался АКГ_{6,9}-ППП, синтезированный в Институте молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский институт». Перед использованием пептид растворялся в физиологическом растворе и вводился внутривентриально лабораторным животным в дозах 5, 50 и 500 мкг/кг однократно в объёме 1 мл/кг. Животным контрольной группы вводился физиологический раствор в эквивалентном объёме. Каждая группа включала 6 самцов и 6 самок.

Эксперименты выполнялись в дневное время, с 9 до 15 часов. Первая запись (запись 1) кардиосигнала начиналась после 15 минутной адаптации крысы к устройству Физиобелт в условиях чистой пустой пластиковой клетки аналогичной той, в которой исходно содержались животные. Далее животному внутривентриально вводился пептид/физиологический раствор, и через 15 минут проводилась запись кардиосигнала (запись 2). Затем крысе давалась физическая нагрузка, которая создавалась с помощью двухминутного бега на тредмиле (Treadmill LE8710, Panlab, Spain) со скоростью 15 м/мин, угол наклона беговой дорожки составил 15° . Сразу после завершения бега регистрировался ЭКГ-сигнал животного (запись 3); последнее возвращалось в клетку, в которой проводилась адаптация животного, и через 15 минут отдыха выполнялась четвёртая запись (запись 4).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Statistica 13 (TIBCO Software Inc., USA), а также языка программирования R v.4.1.0 в интегрированной среде разработки RStudio Desktop v. 1.4.1717 (RStudio, PBC, USA).

tained from the SPF animal house of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences. The animals were kept in plastic cages at an air temperature of $22 \pm 2^\circ\text{C}$, in a 24-h light-dark (LD) cycle (LD 12:12), with free access to granulated food and water. Each cage contained 4-5 animals of the same sex. All experiments were carried out in accordance with the National Standard of the Russian Federation GOST R-53434-2009 "Principles of Good Laboratory Practice", Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 1, 2016 No. 199n "On Approval of the Rules of Good Laboratory Practice" and European Convention Directive 2010/63/EU, and were approved by the Regional Ethics Committee at the Kursk State Medical University (protocol No. 1 dated February 17, 2022).

HRV indicators were recorded using the Physiobelt 2.5.1 software and hardware complex (Neurobotics, Russia), which was fixed on the animal with a vest and allowed the rat to move freely. For the adaptation to this device, before the start of the experiment, rats were subjected to test recordings for 5 minutes 3 times a week. The analysis of HRV was carried out according to spectral parameters: TP is the total power of the HRV spectrum, HF (m^2) is the total power of the high-frequency component of HRV, LF (m^2) is the total power of the low-frequency component of HRV, VLF (m^2) is the total power of the very low-frequency component of HRV, HF (%) is the power of the spectrum of the high-frequency component of the variability in % of the total power of the oscillations, LF (%) is the power of the spectrum of the low-frequency component of the variability in % of the total power of the oscillations, VLF (%) is the power of the spectrum of the very low-frequency component of the variability in % of the total power fluctuations, LF/HF – index of vagosympathetic interaction, IC – index of centralization [10, 11].

The study used ACTH_{6,9}-PGP, synthesized at the Institute of Molecular Genetics, National Research Center "Kurchatov Institute". Before use, the peptide was dissolved in normal saline and administered intraperitoneally to laboratory animals at doses of 5, 50, and 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ once in a volume of 1 ml/kg. Animals of the control group were injected with normal saline in an equivalent volume. Each group included 6 males and 6 females.

The experiments were carried out in the daytime, from 9 am to 3 pm. The first recording (record 1) of the cardiac signal started after 15 minutes of adaptation of the rat to the Physiobelt device in a clean empty plastic cage similar to the one in which the animals were initially kept. Next, the animal was intraperitoneally injected with a peptide/normal saline, and after 15 minutes, the cardio signal was recorded (record 2). Then the rat was exposed to a two-minute run on a treadmill (Treadmill LE8710, Panlab, Spain) at a speed of 15 m/min, the angle of the treadmill was 15° . Immediately after the end of the exercise, the animal's ECG signal was recorded (record 3); the rat was returned to the cage in which the animal was resting, and after 15 minutes of rest, the fourth recording was performed (record 4).

The results were statistically processed using the Statistica 13 software (TIBCO Software Inc., USA), with the programming language R v.4.1.0 in the integrated development environment RStudio Desktop v. 1.4.1717 (RStudio, PBC, USA). The data obtained were presented as mean and standard deviation ($M \pm SD$). The significance of differences was determined using the Kruskal-Wallis test (KWT) with Dunn's post hoc test (for unpaired samples) and Friedman's test with post hoc comparisons using

Полученные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD). Статистическая значимость различий определялась с помощью критерия Крускала-Уоллиса (KWT) с апостериорным тестом Данна (для непарных выборок) и критерием Фридмана с апостериорными сравнениями с апостериорным тестом Коновера (для парных выборок). Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе исходных значений показателей ВСП обращает внимание выраженное смещение спектральных характеристик в сторону VLF-компонента во всех исследуемых группах, что свидетельствует о преобладании механизмов гуморальной и надсегментарной регуляции сердечного ритма (табл. 1) [12]. Статистически значимая разница между величинами всех исследуемых показателей ВСП между группами отсутствовала. Однако средние значения TP, LF (мс²), VLF (мс²) и IC в группе контроля были значительно выше, чем в остальных группах, и отсутствие статистической разницы позволяет считать группы однородными.

Следующим этапом анализа полученных результатов являлось изучение динамики величины спектральных показателей ВСП внутри исследуемых групп. Как видно из табл. 2, в группе контроля через 15 минут после инъекции физиологического раствора регистрируется увеличение показателя VLF (%) на 21,6% и уменьшение LF (%) на 12,3% по сравнению с исходным уровнем. Данный факт свидетельствует об активации надсегментарного уровня регуляции сердечного ритма, связанного с включением гипоталамуса, на фоне уменьшения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [13]. Умеренная физическая нагрузка способствовала статистически значимому повышению мощности высокочастотного компонента ВСП (HF, мс²), характеризующего парасимпатическую регуляцию, более чем в 2 раза по сравнению с величиной данного показателя на этапах записей 1 и 2. На основании данных литературы об изменении HF компонента ВСП за счёт активного выброса катехоламинов и цитокинов на действие раздражителя [14, 15], в нашей работе роль раздражителя выполняла умеренная физическая нагрузка [16]. При этом величина показателя снизилась на VLF (%), а LF (%) возросла соответственно на 24,4 % и 17,5 %, что отражает повышение роли симпатических механизмов регуляции кардиорит-

Conover's post hoc test (for paired samples). Differences were considered statistically significant at p<0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

when analyzing the initial values of HRV indicators, attention was drawn to the pronounced shift of spectral characteristics towards the VLF component in all the studied groups, which indicated the predominance of the mechanisms of humoral and suprasegmental regulation of heart rate (Table 1) [12]. There was no statistically significant difference between the values of all studied HRV parameters between the groups. However, the mean values of TP, LF (ms²), VLF (ms²), and IC in the control group were significantly higher than in the other groups, and the absence of a statistical difference allowed us to consider the groups homogeneous.

The next step in the analysis of the obtained results was the study of the dynamics of the magnitude of HRV spectral parameters within the studied groups. As can be seen from Table 2, in the control group, 15 minutes after the injection of saline, an increase in VLF (%) by 21.6% and a decrease in LF (%) by 12.3% were recorded compared with the initial level. This fact indicates the activation of heart rate (HR) regulation at the suprasegmental level associated with the activation of the hypothalamus, against the background of a decreased activity of the sympathetic nervous system [13]. Moderate physical activity contributed to a statistically significant, more than double increase in the HF, characterizing parasympathetic regulation, compared with the value of this indicator at 1st and 2nd recording. Based on literature data regarding changes in the HF component of HRV due to the active release of catecholamines and cytokines as a result of stimulation [14, 15], in our work, the role of the stimulus was played by moderate physical activity [16]. At the same time, the value of the indicator VLF decreased by 24.4% while LF increased by 17.5%, which reflected the increased role of sympathetic mechanisms of HR regulation [13]. The decrease in LF/HF from baseline might be due to the mobilization of energy and metabolic reserves through autonomic regulation of the HR. It is noteworthy that the ratio of the frequency components VLF>LF>HF did not change at all stages of observation, which proved the dominant role of the ergotropic region of the hypothalamus in the control group [17].

Таблица 1 Исходные показатели ВСП в исследуемых группах (M±SD, n=12) **Table 1** Baseline HRV indicators in the study groups (M±SD, n=12)

Показатели Indicators	Группы/ Groups			
	Контроль Control	5 мкг/кг 5 µg/kg	50 мкг/кг 50 µg/kg	500 мкг/кг 500 µg/kg
TP, мс ²	177674.0±	62287.47±	71298.39±	85932.41±
TP, мс ²	160660.5	55564.51	84211.34	74182.16
HF, мс ²	8898.6±	6381.34±	7563.98±	10439.23±
HF, мс ²	6172.3	7994.72	4217.85	5527.26
LF, мс ²	63948.0±	14360.58±	16931.66±	24439.52±
LF, мс ²	79040.6	15570.51	25530.97	24226.80
VLF, мс ²	104827.4±	41545.56±	46802.75±	51053.66±
VLF, мс ²	88448.1	50860.21	65466.55	61563.50
HF, %	17.3±21.7	14.60±14.33	19.83±11.94	21.23±18.09
LF, %	30.1±16.1	25.20±15.76	24.38±12.77	28.80±12.12
VLF, %	52.7±27.8	60.21±26.00	55.80±18.40	49.98±22.26
LF/HF	6.7±6.8	2.94±2.14	1.87±2.09	3.13±3.34
IC	33.3±39.6	18.45±26.88	7.64±7.93	13.80±23.92

Таблица 2 Показатели ВСП крыс Вистар в группе контроля (M±SD, n=12)

Table 2 HRV parameters of Wistar rats in the control group (M±SD, n=12)

Показатели Indicators	Запись 1 Recording 1	Запись 2 Recording 2	Запись 3 Recording 3	Запись 4 Recording 4	p
TP, мс ² TP, ms ²	177674.0± 160660.5	176376.2± 175876.8	203460.0± 269461.7	202420.0± 228471.8	>0.05
HF, мс ² HF, ms ²	8898.6±6172.3	9875.1±8566.9 p ₁ >0.05	21057.1±15244.0 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	20050.2±15126.0 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	<0.05
LF, мс ² LF, ms ²	63948.0± 79040.6	29379.2± 26441.5	62836.2± 62773.7	64712.4± 62773.7	>0.05
VLF, мс ² VLF, ms ²	104827.4± 88448.1	137122.0± 152541.7	119566.7± 210197.9	117658.4± 200237.8	>0.05
HF, %	17.3±21.7	7.8±7.6	14.8±9.4	9.9±8.3	>0.05
LF, %	30.1±16.1	17.8±11.8 p ₁ <0.05	35.3±20.6 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	31.9±18.3 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	<0.05
VLF, %	52.7±27.8	74.3±17.8 p ₁ <0.05	49.9±29.0 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	58.2±23.7 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	<0.05
LF/HF	6.7±6.8	3.8±2.4 p ₁ <0.05	2.5±1.2 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	2.8±1.4 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	<0.05
IC	33.3±39.6	36.6±39.0	17.1±29.3	26.1±23.6	>0.05

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей между всеми записями (по критерию Фридмана); post-hoc: p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с записью 1; p₂ – по сравнению с записью 2; p₃ – по сравнению с записью 3 (post-hoc по критерию Коновера)

Notes: p – statistical significance of differences in indicators between all records (according to the Friedman criterion); post-hoc: p₁ – the statistical significance of differences compared with record 1; p₂ – compared with record 2; p₃ – compared with record 3 (post-hoc according to the Conover criterion)

ма [13]. Уменьшение LF/HF по сравнению с исходным уровнем может быть связано с мобилизацией энергетических и метаболических резервов посредством автономной регуляции сердечного ритма. Обращает внимание, что процентное соотношение частотных компонентов VLF>LF>HF на всех этапах наблюдения не изменялось, что доказывает доминирующую роль эрготропной области гипоталамуса в группе контроля [17].

В группе животных, получавших инъекцию пептида в дозе 5 мкг/кг, анализ спектральных показателей свидетельствует о стабильном состоянии механизмов регуляции у испытуемых на всех этапах исследования. Статистически значимые различия были установлены только в отношении величины LF/HF (рис.), однако низкая вариабельность данного параметра подтверждает, что в данной группе механизмы регуляции остаются на близком к исходному уровню функционального состояния даже при действии физической нагрузки, что может быть связано с адаптивным действием пептида в дозе 5 мкг/кг.

В табл. 3 представлены результаты ВСП в группе животных, получавших пептид в дозе 50 мкг/кг. Умеренная физическая активность после введения пептида в дозе 50 мкг/кг сопровождалась статистически значимым увеличением мощности высоко- и низкочастотного спектров в 2,5-2,6 раза по отношению к величинам указанных параметров на записях 1 и 2, а также перераспределение процентного соотношения частотных характеристик спектра в виде LF>VLF>HF. Установленные особенности показателей ВСП свидетельствуют о выраженной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы на фоне высокой

In the group of animals that received 5 µg/kg of the peptide, the analysis of spectral parameters revealed a stable condition of the regulatory mechanisms at all stages of the study. Statistically significant differences were established only in relation to the LF/HF value (Fig.1), however, the low variability of this parameter confirmed that in this group the regulatory mechanisms remained close to the initial level of the functional condition even under the influence of physical activity, which might be associated with adaptive the action of the peptide at a dose of 5 µg/kg.

Table 3 shows the results of HRV in the group of animals treated with the peptide at a dose of 50 µg/kg. Moderate physical activity after administration of the peptide at this dose was accompanied by a statistically significant increase in the power of the HF and LF spectra by 2.5-2.6 times compared to the values of the indicated parameters in records 1 and 2, as well as a redistribution of the frequency characteristics of the spectrum (%) as LF>VLF>HF. The established features of HRV indicators showed a pronounced activity of the sympathetic nervous system against the background of high adaptation of the body, supported by the mobilization of reserves of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis [18]. In the recovery period (record 4), there were statistically significant differences with the results of record 3 in terms of HF (ms², %), LF (ms², %), and VLF (%), which reflected the restoration of the initial level of the functional condition of the studied animals. Attention was drawn to the statistically significantly high value of IC compared with the value of record 3, which indicated

Таблица 3 Влияние пептида в дозе 50 мкг/кг на показатели ВСП крыс Вистар (M±SD, n=12)

Table 3 Effect of the peptide at a dose of 50 µg/kg on the HRV parameters of Wistar rats (M±SD, n=12)

Показатели Indicators	Запись 1 Recording 1	Запись 2 Recording 2	Запись 3 Recording 3	Запись 4 Recording 4	p
TP, мс ²	71298.39±	113246.0±	84936.52±	99540.69±	>0.05
TP, ms ²	84211.34	189975.8	41573.53	184857.7	
HF, мс ² HF, ms ²	7563.98±4217.85	7715.5±6781.3 p ₁ >0.05	19743.45±6608.59 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	4451.39±2914.4 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	<0.05
LF, мс ² LF, ms ²	16931.66±25530.97	15865.1±22671.8 p ₁ >0.05	42337.68±26311.35 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	15312.05±27384.3 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	<0.05
VLF, мс ² VLF, ms ²	46802.75± 65466.55	89665.3± 167253.9	22855.38± 15336.04	79777.26± 156570.0	>0.05
HF, %	19.83±11.94	20.4±20.2 p ₁ >0.05	25.10±6.17 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05	11.55±10.6 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	<0.05
LF, %	24.38±12.77	20.4±12.1 p ₁ >0.05	48.69±10.31 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	18.90±8.9 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05 p ₃ <0.05	<0.05
VLF, %	55.80±18.40	59.2±29.1 p ₁ >0.05	26.21±9.62 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	69.54±17.9 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05 p ₃ <0.05	<0.05
LF/HF	1.87±2.09	2.0±2.1	2.16±1.13	2.92±3.1	>0.05
IC	7.64±7.93	16.8±26.2 p ₁ >0.05	3.30±1.43 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05	18.89±21.7 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05 p ₃ <0.05	<0.05

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей между всеми записями (по критерию Фридмана); post-hoc: p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с записью 1; p₂ – по сравнению с записью 2; p₃ – по сравнению с записью 3 (post-hoc по критерию Коновера)
Notes: p – statistical significance of differences in indicators between all records (according to the Friedman criterion); post-hoc: p₁ – the statistical significance of differences compared with record 1; p₂ – compared with record 2; p₃ – compared with record 3 (post-hoc according to the Conover criterion)

адаптации организма, поддерживаемой мобилизацией резервов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [18]. В восстановительном периоде (запись 4) отмечались статистически значимые различия с результатами записи 3 в отношении показателей HF (мс², %), LF (мс², %), VLF (%), что отражает восстановление исходного уровня функционального состояния исследуемых животных. Обращает внимание статистически значимо высокое значение IC по сравнению с величиной записи 3, что свидетельствует о влиянии высших вегетативных центров регуляции сердечного ритма. Процентное соотношение частотных характеристик VLF>LF>HF соответствует результатам записей 1 и 2.

Анализ динамики показателей ВСП после введения пептида в дозе 500 мкг/кг позволил установить, что умеренная физическая нагрузка сопровождается увеличением мощности высокочастотных волн по сравнению с результатами записей 1 и 2 (табл. 4). Установлено нехарактерное для предыдущих групп процентное соотношение частотного компонента LF>HF>VLF, что свидетельствует об угнетении влияния центральных нейрогуморальных механизмов управления сердечным ритмом и выраженном напряжении как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [19]. Динамика показателя LF/HF подтверждает наличие вегетативного баланса с умеренным превалированием симпатических влияний в исследуемой группе.

the influence of higher autonomic centers of HR regulation. The percentage of frequency responses VLF>LF>HF corresponded to the results of recordings 1 and 2.

An analysis of the dynamics of HRV parameters after the administration of the peptide at a dose of 500 µg/kg made it possible to establish that moderate physical activity was accompanied by an increase in the power of HF waves compared to the results of recordings 1 and 2 (Table 4). A percentage ratio of the frequency component LF>HF>VLF, which had been uncommon for the previous groups, indicated the suppression of the influence of the central neurohumoral mechanisms of HR control and a pronounced tension of both the sympathetic and parasympathetic nervous systems [19]. The dynamics of the LF/HF indicator confirm the presence of an autonomic balance with a moderate prevalence of sympathetic influences in the study groups after physical activity. At the same time, IC decreased by 6.6 times compared to the previous level (record 2), which reflected the leading role in the regulation of the autonomous HR control circuit. The recovery period was characterized by a statistically significant decrease in the parasympathetic activity (a decrease in the HF value), the restoration of the percentage of frequency indicators in the VLF>LF>HF spectrum, an increase in the LF/HF and

Таблица 4 Влияние пептида в дозе 500 мкг/кг на показатели ВСП крыс Вистар (M±SD, n=12)

Table 4 Effect of the peptide at a dose of 500 µg/kg on the HRV parameters of Wistar rats (M±SD, n=12)

Показатели Indicators	Запись 1 Recording 1	Запись 2 Recording 2	Запись 3 Recording 3	Запись 4 Recording 4	p
TP, мс ² TP, ms ²	85932.41± 74182.16	110333.3± 115669.0	87441.4± 70704.2	296907.7± 479908.0	>0.05
HF, мс ² HF, ms ²	10439.23±5527.26	7987.9±5568.8 p ₁ >0.05	20134.7±14175.4 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	8783.0±8839.3 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05 p ₃ <0.05	<0.05
LF, мс ² LF, ms ²	24439.52± 24226.80	28784.7± 30590.8	42055.1± 39693.8	29293.6± 32893.0	>0.05
VLF, мс ² VLF, ms ²	51053.66± 61563.50	73560.7± 93934.5	25251.6± 27952.2	258831.0± 445729.3	>0.05
HF, %	21.23±18.09	11.3±7.4 p ₁ >0.05	34.3±17.7 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	16.2±19.1 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05 p ₃ <0.05	<0.05
LF, %	28.80±12.12	25.4±13.8 p ₁ >0.05	43.1±14.2 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	18.4±9.4 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05 p ₃ <0.05	<0.05
VLF, %	49.98±22.26	63.3±17.6 p ₁ >0.05	22.6±16.3 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	65.4±25.3 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05 p ₃ <0.05	<0.05
LF/HF	3.13±3.34	3.5±3.1 p ₁ >0.05	1.6±0.9 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	3.9±3.5 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05 p ₃ <0.05	<0.05
IC	13.80±23.92	16.9±18.8 p ₁ >0.05	2.6±1.5 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	30.2±29.7 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05 p ₃ <0.05	<0.05

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей между всеми записями (по критерию Фридмана); post-hoc: p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с записью 1; p₂ – по сравнению с записью 2; p₃ – по сравнению с записью 3 (post-hoc по критерию Коновера)

Notes: p – statistical significance of differences in indicators between all records (according to the Friedman criterion); post-hoc: p₁ – the statistical significance of differences compared with record 1; p₂ – compared with record 2; p₃ – compared with record 3 (post-hoc according to the Conover criterion)

двум группам после физической активности. При этом IC уменьшился в 6,6 раз по сравнению с предыдущим уровнем (запись 2), что отражает ведущую роль в регуляции автономного контура управления сердечным ритмом. Период восстановления характеризуется статистически значимым снижением парасимпатической активности вегетативной нервной системы (уменьшение величины HF), восстановлением процентного соотношения частотных показателей в спектре VLF>LF>HF, увеличением величины LF/HF и IC по сравнению с результатами записи 3. Указанные изменения свидетельствуют о поддержании исходного уровня функционального состояния исследуемых животных посредством активности центральных механизмов нейрогуморальной регуляции [14].

В дальнейшем сравнительный анализ результатов ВСП позволил установить статистически значимые различия между изучаемыми группами на каждом из этапов исследования. В табл. 5 представлены результаты показателей ВСП между группами через 15 минут после введения пептида/физиологического раствора (запись 2), согласно которым у животных после введения пептида в дозе 5 мкг/кг регистрируется наибольшее значение показателей TP и VLF (мс²). Данные факты свидетельствуют о максимальных энергетических и метаболических резервах в

IC values compared to the results of recording 3. These changes indicate the maintenance of the original level of the functional condition in the studied animals through the activity of the central mechanisms of neurohumoral regulation [14].

Subsequently, a comparative analysis of the results of HRV made it possible to establish statistically significant differences between the studied groups at each stage of the study. Table 5 shows the results of HRV values in the groups 15 minutes after the administration of the peptide/saline (record 2), according to which the animals getting a dose of 5 µg/kg of the peptide recorded the highest values of TP and VLF (ms²). These facts indicated the maximum energy and metabolic reserves in the 5 µg/kg group, which provided resistance to changing conditions.

The values of HRV after moderate physical activity (record 3) in the studied groups are presented in Table 6. It was found that in the 5 µg/kg group the absolute power of HF waves and LF waves was significantly lower than in other groups. At the same time, the power of VLF waves was higher than in the 50 and 500 µg/kg groups, but lower than in the control group. The distribution of frequency components within the groups also had statistically significant differences: in the control and 5 µg/kg groups, the initial gradation VLF>LF>HF was maintained, while in the 50

Таблица 5 Показатели ВСР после введения АКГТ_{6,9}-ПГП в исследуемых группах (M±SD, n=12)

Table 5 HRV parameters after administration of ACTH₆₋₉-PGP in the study groups (M±SD, n=12)

Показатели Indicators	Группы/Groups				p
	Контроль Control	5 мкг/кг 5 µg/kg	50 мкг/кг 50 µg/kg	500 мкг/кг 500 µg/kg	
TP, мс ² TP, ms ²	176376.2±175876.8	55829.97±42311.92 p ₁ <0.05	113246.0±189975.8 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	110333.3±115669.0 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	<0,05
HF, мс ² HF, ms ²	9875.1± 8566.9	5991.40± 7325.69	7715.5± 6781.3	7987.9± 5568.8	>0,05
LF, мс ² LF, ms ²	29379.2± 26441.5	13890.76± 19879.37	15865.1± 22671.8	28784.7± 30590.8	>0,05
VLF, мс ² VLF, ms ²	137122.0±152541.7	35947.81±27198.03 p ₁ <0.05	89665.3±167253.9 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	73560.7±93934.5 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	<0,05
HF, %	7.8±7.6	12.10±9.89	20.4±20.2	11.3±7.4	>0,05
LF, %	17.8±11.8	20.78±15.25	20.4±12.1	25.4±13.8	>0,05
VLF, %	74.3±17.8	67.12±21.93	59.2±29.1	63.3±17.6	>0,05
LF/HF	3.8±2.4	2.35±1.39	2.0±2.1	3.5±3.1	>0,05
IC	36.6±39.0	18.65±23.84	16.8±26.2	16.9±18.8	>0,05

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по KWT); post-hoc: p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; p₂ – статистическая значимость по сравнению с группой, получавшей 50 мкг/кг (post-hoc по критерию Данна)

Notes: p – statistical significance of differences in indicators between all groups (according to KWT); post-hoc: p₁ – statistical significance of differences compared with the control group; p₂ – statistical significance compared with the group receiving 50 µg/kg; p₃ – statistical significance compared with the group receiving 50 µg/kg (post-hoc Dunn's test)

группе 5 мкг/кг, что обеспечивает резистентность к меняющимся условиям.

Значения показателей ВСР после умеренной физической нагрузки (запись 3) в исследуемых группах представлены в табл. 6. Установлено, что в группе 5 мкг/кг абсолютная мощность HF-волн и LF-волн значительно ниже, чем в других группах. При этом мощность VLF-волн выше, чем в группе 50 и 500 мкг/кг, но ниже, чем в группе контроля. Процентное распределение частотных компонентов внутри групп также имело статистически значимые различия: в группах контроля и 5 мкг/кг сохранялась исходная градация VLF>LF>HF, в то время как в группе 50 мкг/кг было установлено распределение LF>VLF>HF, а в группе 500 мкг/кг – LF>HF>VLF. Следует отметить, что IC в группе 5 мкг/кг был выше, чем в группах 50 и 500 мкг/кг в 5,8 и 7,3 раза соответственно. Полученные результаты позволяют предположить, что пептид в разных дозах вызывает активацию различных механизмов нейрогуморальной регуляции. В частности, доза 5 мкг/кг стабилизирует функциональное состояние исследуемых животных на исходном уровне и, несмотря на выполнение исследуемыми животными умеренной физической нагрузки, отмечается доминирующее влияние механизмов надсегментарной регуляции и централизация управления сердечным ритмом. В дозах 50 и 500 мкг/кг эффекты пептида имеют между собой сходный характер, однако имеют ряд отличий от результатов в группе контроля и 5 мкг/кг, которые проявляются в симпато-парасимпатическом балансе вегетативной регуляции и активности периферического контура регуляции кардиоритма. Необходимо отметить, что дозы 50 и 500 мкг/кг резко повышают относительную мощность LF-волн, характеризующих активность симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Анализ величины показателей ВСР на последнем этапе исследования (запись 4) между группами позволил установить,

в группе 5 мкг/кг, что обеспечивает резистентность к меняющимся условиям. в группе 500 µg/kg it constituted LF>HF>VLF. It should be noted that the IC in the 5 µg/kg group was 5.8 and 7.3 times higher than in the 50 and 500 µg/kg groups, respectively. The results obtained suggest that the peptide in different doses caused the activation of various mechanisms of neurohumoral regulation. In particular, a dose of 5 µg/kg stabilized the functional condition of the studied animals at the initial level and, despite the moderate physical activity performed by the studied animals, the dominant influence of suprasegmental regulation mechanisms and centralization of HR control were noted. At doses of 50 and 500 µg/kg, the effects of the peptide were similar to each other, however, they have a number of differences from the results in the control group and 5 µg/kg groups, which were manifested by the sympathetic-parasympathetic balance of autonomic regulation and the activity of the peripheral contour of the HR regulation. It should be noted that doses of 50 and 500 µg/kg sharply increased the relative power of LF waves characterizing the activity of the sympathetic nervous system.

An analysis of the HRV values at the last stage of the study (record 4) between the groups made it possible to establish that the 5 mcg/kg group was characterized by statistically significant differences in the value of TP, HF (ms²), and LF (ms²) compared with the control group, as well as LF (ms²) and LF/HF compared to the 500 µg/kg group (Table 7). These features of HRV indicators in the 5 µg/kg group once again proved a pronounced adaptogenic effect and stability of the functional condition of the animals. In the 50 µg/kg group, the minimum value of the absolute power of the high frequencies of the spectrum was noted, which indicated a reduced effect of parasympathetic regulation of the HR.

Таблица 6 Показатели вариабельности ритма сердца после физической нагрузки в исследуемых группах (M±SD, n=12)

Table 6 Indicators of HRV after exercise in the study groups (M±SD, n=12)

Показатели Indicators	Группы/Groups				p
	Контроль Control	5 мкг/кг 5 µg/kg	50 мкг/кг 50 µg/kg	500 мкг/кг 500 µg/kg	
TP, мс ² TP, ms ²	203460.0± 269461.7	78556.20± 55124.0	84936.5± 41573.5	87441.4± 70704.2	>0.05
HF, мс ² HF, ms ²	21057.1±15244.0	5779.05±3679.6 p ₁ <0.05	19743.5±6608.6 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	20134.7±14175.4 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	<0.05
LF, мс ² LF, ms ²	62836.2±62773.7	13538.4±16507.2 p ₁ <0.05	42337.7±26311.4 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	42055.1±39693.8 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	<0.05
VLF, мс ² VLF, ms ²	119566.7±210197.9	59238.74±44886.3 p ₁ <0.05	22855.4±15336.0 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	25251.6±27952.2 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	<0.05
HF, %	14.8±9.4	13.6±13.2 p ₁ >0.05	25.1±6.2 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	34.3±17.7 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	<0.05
LF, %	35.3±20.6	21.3±14.5 p ₁ >0.05	48.7±10.31 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	43.1±14.8 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	<0.05
VLF, %	49.9±29.0	65,1±25.7 p ₁ >0.05	26.2±9.6 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	22.6±16.3 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	<0.05
LF/HF	2.5±1.2	2.2±1.8 p ₁ >0.05	2,2±1,1 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	1,6±0,9 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	<0.05
IC	17.1±29.3	19.2±23.1 p ₁ >0.05	3,30±1,4 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	2,6±1,5 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05	<0.05

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по KWT); post-hoc: p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; p₂ – по сравнению группой, получавшей 5 мкг/кг; p₃ – по сравнению с группой, получавшей 50 мкг/кг (post-hoc по критерию Данна)
Notes: p – statistical significance of differences in indicators between all groups (according to KWT); post-hoc: p₁ – statistical significance of differences compared with the control group; p₂ – statistical significance compared with the group receiving 5 µg/kg; p₃ – statistical significance compared with the group receiving 50 µg/kg (post-hoc Dunn's test)

что группа 5 мкг/кг характеризуется статистически значимыми различиями по величине TP, HF (мс²) и LF (мс²) по сравнению с группой контроля, а также LF (мс²) и LF/HF по сравнению с группой 500 мкг/кг (табл. 7). Указанные особенности показателей ВСП в группе 5 мкг/кг в очередной раз доказывают выраженный адаптогенный эффект и стабильность функционального состояния испытуемых. В группе 50 мкг/кг отмечено минимальное значение абсолютной мощности высоких частот спектра, что свидетельствует о сниженном эффекте парасимпатической регуляции сердечного ритма.

Адаптогенный эффект пептида в виде активации надсегментарных структур может быть связан с активацией в них MCRs. Известно, что MC3R экспрессируются в коре, вентромедиальных ядрах, медиальной преоптической зоне гипоталамуса, гиппокампе, передней миндалине [20, 21], а MC4R были обнаружены в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса [22]. Поэтому АКГ_{6,9}-ПГП, являющийся фармакологом MCRs, может изменять ак-

The adaptogenic effect of the peptide in the form of activation of suprasegmental structures might be associated with the activation of MCRs in them. It is known that MC3Rs are expressed in the cortex, ventromedial nuclei, medial preoptic zone of the hypothalamus, hippocampus, and anterior amygdala [20, 21], while MC4Rs were found in the paraventricular nuclei of the hypothalamus [22]. Therefore, ACTH_{6,9}-PGP, which is the pharmacophore of MCRs, can change the activity of these brain structures due to interaction with MC3R and MC4R.

The heterogeneity of the effects of ACTH_{6,9}-PGP at different doses used, in particular, activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis after administration of a dose of 5 µg/kg and activation particularly of the autonomic nervous system at doses of 50 and 500 µg/kg, is characteristic of regulatory peptides [1]. Thus, it has been shown for melanocortins that signal transmission from the MCR occurs due to interaction with adenylate

Таблица 7 Показатели ВСР в исследуемых группах после 15-минутного отдыха (M±SD, n=12)

Table 7 HRV indices in the studied groups after 15-minute rest (M±SD, n=12)

Показатели Indicators	Группы/Groups				p
	Контроль Control	5 мкг/кг 5 µg/kg	50 мкг/кг 50 µg/kg	500 мкг/кг 500 µg/kg	
TP, мс ² TP, ms ²	203460.0±269461.7	66723.77±52962.37 p ₁ <0.05	99540.69±184857.7 p ₁ <0.05 p ₂ >0.05	296907.7± 479908.0 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05 p ₃ <0.05	<0.05
HF, мс ² HF, ms ²	21057.1±15244.0	6132.00±2917.22 p ₁ <0.05	4451.39±2914.4 p ₁ <0.05 p ₂ >0.05	8783.0±8839.3 p ₁ <0.05 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05	<0.05
LF, мс ² LF, ms ²	62836.2±62773.7	7394.49±4264.36 p ₁ <0.05	15312.05±27384.3 p ₁ <0.05 p ₂ >0.05	29293.6±32893.0 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	<0.05
VLF, мс ² VLF, ms ²	119566.7± 210197.9	53197.29± 49036.40	79777.26± 156570.0	258831.0± 445729.3	>0.05
HF, %	14.8±9.4	14.78±10.02	11.55±10.6	16.2±19.1	>0.05
LF, %	35.3±20.6	15.46±9.67	18.90±8.9	18.4±9.4	>0.05
VLF, %	49.9±29.0	69.76±18.38	69.54±17.9	65.4±25.3	>0.05
LF/HF	2.5±1.2	1.35±0.73 p ₁ >0.05	2.92±3.1 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05	3.9±3.5 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	<0.05
IC	17.1±29.3	11.92±12.21	18.89±21.7	30.2±29.7	>0.05

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по KWT); post-hoc: p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; p₂ – по сравнению группой, получавшей 5 мкг/кг; p₃ – по сравнению с группой, получавшей 50 мкг/кг (post-hoc по критерию Данна)
Notes: p – statistical significance of differences in indicators between all groups (according to KWT); post-hoc: p₁ – statistical significance of differences compared with the control group; p₂ – statistical significance compared with the group receiving 5 µg/kg; p₃ – statistical significance compared with the group receiving 50 µg/kg (post-hoc Dunn's test)

тивность данных структур мозга за счёт взаимодействия с MC3R и MC4R.

Неоднородность эффектов АКГГ₆₋₉-ППГ в разных использованных дозах, в частности, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при введении в дозе 5 мкг/кг и активация только вегетативной нервной системы в дозах 50 и 500 мкг/кг, характерно для регуляторных пептидов [1]. Так, для меланокортинов показано, что передача сигнала с MCR осуществляется за счёт взаимодействия с аденилатциклазой и активации цАМФ-сигнального пути [23]. Однако пути передачи сигнала могут зависеть от концентрации лиганда и передаваться с включением других систем вторичных мессенджеров, что может отражаться на направленности и выраженности эффектов. Например, сигнал с MC3R может передаваться по фосфоинозитольному пути [24], а с сигнал с MC5R — с участием Jak/STAT [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведённое нами пилотное исследование эффектов пептида АКГГ₆₋₉-ППГ на ВСР у крыс Вистар показало, что его однократное внутривентрикулярное введение в дозе 5 мкг/кг способствует адаптации лабораторных животных к умеренной физической нагрузке за счёт активации надсегментарных структур, а в дозах 50 и 500 мкг/кг – только активации периферических отделов симпатической и парасимпатической систем. Результаты настоящей работы и данные других исследований эффектов N-концевых аналогов АКГГ свидетельствуют о перспективности

cyclase and activation of the cAMP signaling pathway [23]. However, signal transduction pathways may depend on the concentration of the ligand and be transmitted with the inclusion of other systems of second messengers, which may affect the direction and severity of the effects. For example, the MC3R signal can be transmitted via the phosphoinositol pathway [24], while the MC5R signal can be transmitted via Jak/STAT [25].

CONCLUSION

Thus, our pilot study of the effects of the ACTH₆₋₉-PGP peptide on HRV in Wistar rats showed that its single intraperitoneal administration at a dose of 5 µg/kg promotes the adaptation of laboratory animals to moderate physical activity due to the activation of suprasegmental structures, while in doses of 50 µg/kg and 500 µg/kg – activation of the peripheral parts of the sympathetic and parasympathetic systems. The results of this work and data from other studies of the effects of N-terminal ACTH analogs indicate the prospects for further study of the effects of the peptide on neurohumoral regulation in experimental animals. In addition, the heterogeneous results of this work indicate the need to expand the study by increasing the number of animals and investigating, along with spectral characteristics, the statistical and geometric indicators of HRV.

дальнейшего изучения эффектов пептида на нейрогуморальную регуляцию у экспериментальных животных. Кроме того, неоднозначные результаты исследования свидетельствуют о необходимости расширения исследования путём увеличения выборки животных и изучения, наряду со спектральными характеристиками, статистических и геометрических показателей ВСР.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

- Koroleva SV, Myasoedov NF. Semax as a universal drug for therapy and research. *Biol Bull Russ Acad Sci.* 2018;45(6):589-600. <https://doi.org/10.1134/S1062359018060055>
- Арушанян ЭБ, Попов АВ. Влияние семакса на вариабельность сердечного ритма крыс в разное время суток. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2009;72(2):32-4. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2009-72-2-32-34>
- Todorovic A, Lensing CJ, Holder JR, Scott JW, Sorensen NB, et al. Discovery of melanocortin ligands via a double simultaneous substitution strategy based on the Ac-His-DPhe-Arg-Trp-NH2 template. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(11):2753-66. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00181>
- Левицкая НГ, Глазова НЮ, Себенцова ЕА, Манченко ДМ, Андреева ЛА, Каменский АА, и др. Нootропные и анксиолитические эффекты гептапептида АКГ_{6,9}-Pro-Gly-Pro. *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова.* 2019;105(6):761-70. <https://doi.org/10.1134/S0869813919060049>
- Dodonova SA, Bobyntsev II, Belykh AE, Vorvul AO. ACTH_{6,9}-PGP improves memory consolidation processes in rats. *Research Results in Pharmacology.* 2021;7(1):27-32. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.7.62479>
- Dodonova SA, Bobyntsev II, Belykh AE, Andreeva LA, Myasoedov NF. Changes in the nociceptive response to thermal stimulation in rats following administration of N-terminal analogs of the adrenocorticotrophic hormone. *Bulletin of RSMU.* 2019;6:33-6. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2019.085>
- Vorvul AO, Bobyntsev II, Medvedeva OA, Mukhina AY, Svishcheva MV, Azarova IE, et al. ACTH_{6,9}-Pro-Gly-Pro ameliorates anxiety-like and depressive-like behaviour and gut mucosal microbiota composition in rats under conditions of chronic restraint stress. *Neuropeptides.* 2022;93:102247. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2022.102247>
- Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Баевский РМ, Иванов ГГ, Чирейкин ЛВ, Гаврилушкин АП, Довгалецкий ПЯ, Кукушкин ЮА, и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1). *Вестник аритмологии.* 2002;24:65-87.
- Морозова МП, Лукошкова ЕВ, Гаврилова СА. Особенности оценки вариабельности ритма сердца у крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2015;101(3):291-307.
- Коробова ВН, Ворвуль АО, Бобынцев ИИ, Хабибулин РР, Костюнин ИН. Вариабельность сердечного ритма крыс-самок Вистар в условиях различной физической активности. *Человек и его здоровье.* 2022;25(3):32-41. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2022-3/05>
- Kastyro IV, Khamidulin GV, Shmaevsky PE, Torshin VI, Ermakova NV, Popadyuk VI, et al. The effect of surgical trauma in the nasal cavity on the behavior in the open field and the autonomic nervous system of rats. *Dokl Biochem Biophys.* 2020;492(1):121-3. <https://doi.org/10.1134/S1607672920030023>
- Kuryanova EV, Tryasuchev AV, Stupin VO, Teplyi DL. Effect of atropine on adrenergic responsiveness of erythrocyte and heart rhythm variability in outbred rats with stimulation of the central neurotransmitter systems. *Bull Exp Biol Med.* 2018;165(5):597-601. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4221-8>
- Garabedian C, Champion C, Servan-Schreiber E, Butruille L, Aubry E, Sharma D, et al. A new analysis of heart rate variability in the assessment of fetal parasympathetic activity: An experimental study in a fetal sheep model. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180653>
- Kuryanova EV, Tryasuchev AV, Stupin VO, Zhukova YD. Peculiarities of heart rate variability changes in random-bred male rats during transition into anesthetic
- Koroleva SV, Myasoedov NF. Semax as a universal drug for therapy and research. *Biol Bull Russ Acad Sci.* 2018;45(6):589-600. <https://doi.org/10.1134/S1062359018060055>
- Arushanyan EB, Popov AV. Vliyanie semaksa na variabel'nost' serdechnogo ritma krysv v raznoe vremya sutok [Effect of semax on heart rate variability in various daytime periods]. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2009;72(2):32-4. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2009-72-2-32-34>
- Todorovic A, Lensing CJ, Holder JR, Scott JW, Sorensen NB, et al. Discovery of melanocortin ligands via a double simultaneous substitution strategy based on the Ac-His-DPhe-Arg-Trp-NH2 template. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(11):2753-66. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00181>
- Levitskaya NG, Glazova NYu, Sebensova EA, Manchenko DM, Andreeva LA, Kamensky AA, i dr. Nootropnye i anksioliticheskie efekty heptapeptida AKTG_{6,9}-Pro-Gly-Pro [Nootropic and anxiolytic effects of heptapeptide ACTH_{6,9}-Pro-Gly-Pro]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova.* 2019;105(6):761-70. <https://doi.org/10.1134/S0869813919060049>
- Dodonova SA, Bobyntsev II, Belykh AE, Vorvul AO. ACTH_{6,9}-PGP improves memory consolidation processes in rats. *Research Results in Pharmacology.* 2021;7(1):27-32. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.7.62479>
- Dodonova SA, Bobyntsev II, Belykh AE, Andreeva LA, Myasoedov NF. Changes in the nociceptive response to thermal stimulation in rats following administration of N-terminal analogs of the adrenocorticotrophic hormone. *Bulletin of RSMU.* 2019;6:33-6. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2019.085>
- Vorvul AO, Bobyntsev II, Medvedeva OA, Mukhina AY, Svishcheva MV, Azarova IE, et al. ACTH_{6,9}-Pro-Gly-Pro ameliorates anxiety-like and depressive-like behaviour and gut mucosal microbiota composition in rats under conditions of chronic restraint stress. *Neuropeptides.* 2022;93:102247. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2022.102247>
- Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, Gavrilushkin AP, Dovgalevskiy PYa, Kukushkin YuA, i dr. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem (chast' 1) [Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems (Part 1)]. *Vestnik aritmologii.* 2002;24:65-87.
- Morozova MP, Lukoshkova EV, Gavrilova SA. Osobennosti otsenki variabel'nosti ritma serdtsa u krysv [Some aspects of heart rate variability estimation in rats]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova.* 2015;101(3):291-307.
- Korobova VN, Vorvul AO, Bobyntsev II, Khabibulin RR, Kostyunin IN. Variabel'nost' serdechnogo ritma krysv-samok Vistar v usloviyakh razlichnoy fizicheskoy aktivnosti [Heart rate variability in female Wistar rats under conditions of different physical activity]. *Chelovek i ego zdorov'e.* 2022;25(3):32-41. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2022-3/05>
- Kastyro IV, Khamidulin GV, Shmaevsky PE, Torshin VI, Ermakova NV, Popadyuk VI, et al. The effect of surgical trauma in the nasal cavity on the behavior in the open field and the autonomic nervous system of rats. *Dokl Biochem Biophys.* 2020;492(1):121-3. <https://doi.org/10.1134/S1607672920030023>
- Kuryanova EV, Tryasuchev AV, Stupin VO, Teplyi DL. Effect of atropine on adrenergic responsiveness of erythrocyte and heart rhythm variability in outbred rats with stimulation of the central neurotransmitter systems. *Bull Exp Biol Med.* 2018;165(5):597-601. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4221-8>
- Garabedian C, Champion C, Servan-Schreiber E, Butruille L, Aubry E, Sharma D, et al. A new analysis of heart rate variability in the assessment of fetal parasympathetic activity: An experimental study in a fetal sheep model. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180653>
- Kuryanova EV, Tryasuchev AV, Stupin VO, Zhukova YD. Peculiarities of heart rate variability changes in random-bred male rats during transition into anesthetic

- sleep under stimulation of central neurotransmitter systems. *Bull Exp Biol Med.* 2021;170(5):585-9. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05111-9>
16. Иванов ДГ, Александровская НВ, Афонкина ЕА, Ерошкин ПВ, Семёнов АН, Бусыгин ДВ. Адаптационные изменения у крыс при ежедневном выполнении физической нагрузки в методике «Бег на тредбане». *Биомедицина.* 2017;2:4-22.
 17. Курьянова ЕВ, Трясучев АВ, Ступин ВО, Жукова ЮД, Горст НА. Влияние блокады вегетативных ганглиев, М-холино- и β-адренорецепторов миокарда на вариабельность сердечного ритма крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2020;106(1):17-30. <https://doi.org/10.31857/S0869813920010070>
 18. Кастыро ИВ, Торшин ВИ, Хамидулин ГВ, Иноземцев АН, Якшина ЕВ, Роговая АВ, и др. Травматизация слизистой оболочки перегородки носа крыс изменяет поведение и баланс вегетативной нервной системы. *Голова и шея.* 2022;10(S2S2):20-7. <https://doi.org/10.25792/HN.2022.10.2.S2.20-7>
 19. Fazeli MS, Pourrahmat MM, Liu M, Guan L, Collet JP. The effect of head massage on the regulation of the cardiac autonomic nervous system: A pilot randomized crossover trial. *J Altern Complement Med.* 2016;22(1):75-80. <https://doi.org/10.1089/acm.2015.0141>
 20. Yang Y, Xu Y. The central melanocortin system and human obesity. *J Mol Cell Biol.* 2020;12(10):785-97. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa048>
 21. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Tansek MZ, Theunissen P, Mullis PE, et al. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: Three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4633-40. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030502>
 22. Hill JW, Faulkner LD. The role of the melanocortin system in metabolic disease: New developments and advances. *Neuroendocrinology.* 2017;104(4):330-46. <https://doi.org/10.1159/000450649>
 23. Clark AJ, Forfar R, Hussain M, Jerman J, McIver E, Taylor D, et al. ACTH antagonists. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;(7):101. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00101>
 24. Konda Y, Gantz I, DelValle J, Shimoto Y, Miwa H, Yamada T. Interaction of dual intracellular signaling pathways activated by the melanocortin-3 receptor. *J Biol Chem.* 1994;269(18):13162-6.
 25. Buggy JJ. Binding of alpha-melanocyte-stimulating hormone to its G-protein-coupled receptor on B-lymphocytes activates the Jak/STAT pathway. *Biochem J.* 1998;331(Pt1)(Pt1):211-6. <https://doi.org/10.1042/bj3310211>
 - sleep under stimulation of central neurotransmitter systems. *Bull Exp Biol Med.* 2021;170(5):585-9. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05111-9>
 16. Ivanov DG, Aleksandrovskaia NV, Afonkina EA, Eroshkin PV, Semyonov AN, Busygin DV. Adaptatsionnye izmeneniya u krysv pri ezhdnevnom vypolnenii fizicheskoy nagruzki v metodike «Beg na tredbane» [Adaptive changes in rats under everyday physical load in "The run on treadmill" method]. *Biomeditsina.* 2017;2:4-22.
 17. Kuryanova EV, Tryasuchev AV, Stupin VO, Zhukova YuD, Gorst NA. Vliyanie blokady vegetativnykh ganglijev, M-kholino- i β-adrenoretseptorov miokarda na variabel'nost' serdechnogo ritma krysv [Influence of blockade of the vegetative ganglions, of myocardial M-cholinoreceptors and beta-adrenoreceptors on the heart rate variability in rats]. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal imeni I.M. Sechenova.* 2020;106(1):17-30. <https://doi.org/10.31857/S0869813920010070>
 18. Kastyro IV, Torshin VI, Khamidulin GV, Inozemtsev AN, Yakshina EV, Rogovaya AV, i dr. Travmatizatsiya slizistoy obolochki peregorodki nosa krysv izmenyaet povedenie i balans vegetativnoy nervnoy sistemy [Traumatisation the mucous membrane of nasal septum change behavior and balance of the vegetative nervous system of rats]. *Golova i sheya.* 2022;10(S2S2):20-7. <https://doi.org/10.25792/HN.2022.10.2.S2.20-7>
 19. Fazeli MS, Pourrahmat MM, Liu M, Guan L, Collet JP. The effect of head massage on the regulation of the cardiac autonomic nervous system: A pilot randomized crossover trial. *J Altern Complement Med.* 2016;22(1):75-80. <https://doi.org/10.1089/acm.2015.0141>
 20. Yang Y, Xu Y. The central melanocortin system and human obesity. *J Mol Cell Biol.* 2020;12(10):785-97. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa048>
 21. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Tansek MZ, Theunissen P, Mullis PE, et al. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: Three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4633-40. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030502>
 22. Hill JW, Faulkner LD. The role of the melanocortin system in metabolic disease: New developments and advances. *Neuroendocrinology.* 2017;104(4):330-46. <https://doi.org/10.1159/000450649>
 23. Clark AJ, Forfar R, Hussain M, Jerman J, McIver E, Taylor D, et al. ACTH antagonists. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;(7):101. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00101>
 24. Konda Y, Gantz I, DelValle J, Shimoto Y, Miwa H, Yamada T. Interaction of dual intracellular signaling pathways activated by the melanocortin-3 receptor. *J Biol Chem.* 1994;269(18):13162-6.
 25. Buggy JJ. Binding of alpha-melanocyte-stimulating hormone to its G-protein-coupled receptor on B-lymphocytes activates the Jak/STAT pathway. *Biochem J.* 1998;331(Pt1)(Pt1):211-6. <https://doi.org/10.1042/bj3310211>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коробова Виктория Николаевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры патофизиологии, старший научный сотрудник НИИ общей патологии, Курский государственный медицинский университет

Scopus ID: 57219598765

ORCID ID: 0000-0002-2737-3435

SPIN-код: 5193-4027

Author ID: 838407

E-mail: viktoria.korobova@mail.ru

Ворвиль Антон Олегович, очный аспирант, ассистент кафедры патофизиологии, младший научный сотрудник НИИ общей патологии, Курский государственный медицинский университет

Researcher ID: AAE-2202-2022

Scopus ID: 57222709711

ORCID ID: 0000-0002-1529-6014

SPIN-код: 8398-9376

Author ID: 1037601

E-mail: vorvul1996@mail.ru

Бобынцев Игорь Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, директор НИИ общей патологии, Курский государственный медицинский университет

Researcher ID: H-8849-2013

AUTHOR INFORMATION

Korobova Viktoria Nikolaevna, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Pathophysiology, Senior Researcher at the Research Institute of General Pathology, Kursk State Medical University

Scopus ID: 57219598765

ORCID ID: 0000-0002-2737-3435

SPIN: 5193-4027

Author ID: 838407

E-mail: viktoria.korobova@mail.ru

Vorvul Anton Olegovich, Full-time Postgraduate Student, Assistant Lecturer at the Department of Pathophysiology, Junior Researcher at the Research Institute of General Pathology, Kursk State Medical University

Researcher ID: AAE-2202-2022

Scopus ID: 57222709711

ORCID ID: 0000-0002-1529-6014

SPIN: 8398-9376

Author ID: 1037601

E-mail: vorvul1996@mail.ru

Bobyntsev Igor Ivanovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Head of the Research Institute of General Pathology, Kursk State Medical University

Researcher ID: H-8849-2013

Scopus ID: 6602416028
ORCID ID: 0000-0001-7745-2599
SPIN-код: 3947-0114
Author ID: 276199
E-mail: bobig@mail.ru

Scopus ID: 6602416028
ORCID ID: 0000-0001-7745-2599
SPIN: 3947-0114
Author ID: 276199
E-mail: bobig@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнена при поддержке Курского государственного медицинского университета (договор № 16 возмездного оказания услуг от 17.03.2022)

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The work was supported by the Kursk State Medical University (Contract No. 16 for the provision of paid services dated March 17, 2022).

Конфликт интересов: отсутствует

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Коробова Виктория Николаевна

кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры патофизиологии, старший научный сотрудник НИИ общей патологии, Курский государственный медицинский университет

305041, Российская Федерация, г. Курск, ул. К. Маркса, 3
Тел.: +7 (915) 5124066
E-mail: viktorija.korobova@mail.ru

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Korobova Viktoria Nikolaevna

Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Pathophysiology, Senior Researcher at the Research Institute of General Pathology, Kursk State Medical University

305041, Russian Federation, Kursk, K. Marx str., 3
Tel.: +7 (915) 5124066
E-mail: viktorija.korobova@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: КВН
Сбор материала: КВН, ВАО
Статистическая обработка данных: ВАО
Анализ полученных данных: КВН
Подготовка текста: КВН, ВАО, БИИ
Редактирование: КВН, ВАО, БИИ
Общая ответственность: КВН

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: KVN
Data collection: KVN, VAO
Statistical analysis: VAO
Analysis and interpretation: KVN
Writing the article: KVN, VAO, BII
Critical revision of the article: KVN, VAO, BII
Overall responsibility: KVN

Поступила 18.10.22
Принята в печать 24.02.23

Submitted 18.10.22
Accepted 24.02.23