

СТРЕССПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ ОЛИГОПЕПТИДОВ – АНАЛОГОВ ФРАГМЕНТА АКТГ₁₅₋₁₈ – НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

О. В. Кудина¹, С. Ю. Штрыголь¹, В. В. Цывунин¹, А. А. Колобов²

На модели острого иммобилизационного стресса у крыс по влиянию на показатели триады Селье установлено стресспротекторное действие новых олигопептидов — аналогов фрагмента адренокортикотропного гормона (15-18), превосходящее эффект препаратов сравнения семакса и глицина. Изучено влияние 2 олигопептидов-лидеров на поведенческие реакции и физическую работоспособность крыс после острого иммобилизационного стресса. Один из них (Acetyl-(D-Lys)-Lys-(D-Arg)-Arg-amide) нормализует поведенческие реакции стрессированных животных в тесте “открытое поле”. На модели принудительного плавания с нагрузкой после острого иммобилизационного стресса пептиды не влияют, а семакс даже снижает (на 29 %, $p < 0,05$) физическую работоспособность животных. Установлено нормализующее влияние пептидов Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide, Acetyl-(D-Lys)-Lys-(D-Arg)-Arg-amide и семакса на показатели нарушенного углеводного обмена.

Ключевые слова: острый иммобилизационный стресс; стресспротекторная активность; олигопептиды.

ВВЕДЕНИЕ

Неуклонно учащающиеся стрессовые влияния являются основой патогенеза многих заболеваний сердечно-сосудистой, иммунной, центральной нервной и других систем. Действие стрессовых факторов реализуется через увеличение секреции кортикотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса, который стимулирует выделение адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофиза, усиливающего выброс глюкокортикоидов. Длительное действие стрессоров снижает адаптационные возможности организма и приводит к развитию болезни адаптации [12, 13]. Актуальной задачей является поиск новых эффективных стресспротекторов. В этом аспекте привлекают внимание пептидергические препараты — аналоги АКТГ, вызывающие быстрый эффект. Ассортимент пептидергических стресспротекторов достаточно узок, что ставит задачу дальнейшего изучения таких средств. В ФГУП “Государственный научно-исследовательский институт особо чистых препаратов” ФМБА России были получены пептидные аналоги фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ (Lys-Lys-Arg-Arg). Эти соединения практически нетоксичны и имеют повышенную устойчивость по отношению к протеазам сыроворотки крови человека [8]. Некоторые из них обладают антигипоксическими, антиишемическими [5], актопротекторными [6], церебропротекторными свойствами [4], повышают сопротивляемость организма токсическому действию алкоголя [6], редуцируют неврологический дефицит, улучшают когнитивные функ-

ции и нормализуют уровень фактора роста нервов в условиях модельного острого нарушения мозгового кровообращения [7, 15]. Такой спектр фармакологической активности позволяет предположить наличие у рассматриваемых пептидов стресспротекторной активности, выявление которой стало целью настоящего исследования.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены в соответствии с “Общими этическими принципами экспериментов на животных” и положениями “Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей” (Страсбург, 1986).

Пептидные аналоги фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ (Lys-Lys-Arg-Arg) под шифрами КК-1, КК-2, КК-3, КК-4, КК-5, КК-6, КК-9, КК-10 (табл. 1) синтезированы в ФГУП “Государственный научно-исследовательский институт особо чистых препаратов” ФМБА России под руководством д.б.н. Колобова А. А. В этих пептидах как минимум одна природная аминокислота заменена на соответствующий D-стереомер. Все соединения получены методами твердофазного синтеза с использованием Вос-технологии и очищены с помощью препаративной обращенно-фазовой хроматографии. Их чистота составляет не менее 98 %.

Скрининг пептидов на стресспротекторную активность проводили на модели нервно-мышечного напряжения по Селье — острого иммобилизационного стресса (ОИС). Использовали 102 самца белых беспородных крыс массой 180 – 200 г, выращенных в виварии Национального фармацевтического университета (Харьков, Украина). Перед моделированием ОИС жи-

¹ Национальный фармацевтический университет, Украина, 61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53.

² ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Россия, 197110, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, д. 7.

вотных подвергали 8-часовой пищевой депривации, не ограничивая в доступе к воде. Модель ОИС воспроизводили путем иммобилизации крыс в течение 3 ч на спине атравматичной фиксацией за конечности. Исследования проводили спустя 2 ч после завершения действия стрессорного фактора [2, 14]. Олигопептиды вводили интраназально инстилляцией в виде водного раствора объемом 0,02 мл в дозе 20 мкг/кг, обеспечивающей защитный эффект на моделях ишемии и гипоксии [3]. Препараты сравнения семакс (ЗАО “Инновационный НПЦ “Пептоген”, РФ) и глицин (субстанция, “Sigma-Aldrich”, США) вводили в дозах 20 мкг/кг и 10 мг/кг, соответственно, в аналогичном режиме. Выбор семакса обусловлен его структурой (синтетический аналог АКТП, лишенный гормональной активности) и показанием к применению для повышения адаптационных возможностей при стрессе. Глицин (аминокислотный нейротрансмиттер) также проявляет антистрессовое действие [9]. Стресспротекторную активность оценивали по общепринятым критериям: коэффициентам массы надпочечников и тимуса, частоте язвообразования в желудке [2, 14].

Выясняли влияние пептидов, достоверно нормализовавших показатели триады Селье и ранее показавших лучшие антигипоксические, антиишемические [5], актопротекторные, алкопротекторные [6] и церебропротекторные свойства [4], на поведенческие реакции и физическую работоспособность животных с моделью ОИС (длительность иммобилизации — 5 ч). Олигопептиды и препарат сравнения семакс вводили в дозе 20 мкг/кг интраназально за 30 мин до и сразу после иммобилизации.

Спустя 2 ч после иммобилизации в тесте “открытое поле” регистрировали двигательную активность, ориентировочно-познавательную деятельность, тревожность и вегетативные реакции [2]. Далее исследовали

Таблица 1. Структура пептидов — аналогов фрагмента АКТП₁₅₋₁₈

Лабораторный шифр	Структура
КК-1	Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide
КК-2	Acetyl-Lys-(D-Lys)-Arg-Arg-amide
КК-3	Acetyl-Lys-Lys-(D-Arg)-Arg-amide
КК-4	Acetyl-Lys-Lys-Arg-(D-Arg)-amide
КК-5	Acetyl-(D-Lys)-Lys-(D-Arg)-Arg-amide
КК-6	Acetyl-Lys-(D-Lys)-(D-Arg)-Arg-amide
КК-9	Acetyl-(D-Lys)-(D-Lys)-(D-Arg)-(D-Arg)-amide

влияние препаратов на физическую выносливость на модели принудительного плавания с нагрузкой (груз 7,5 % от массы тела на корне хвоста). Критерием полного утомления являлось 10-секундное пребывание животных под водой с невозможностью всплыть для вдоха [1].

Через 30 мин после принудительного плавания с нагрузкой проводили декапитацию животных под наркозом (тиопентал-натрий) и забор крови и ткани печени. Определяли содержание глюкозы, пирувата и лактата в сыворотке крови и гликогена в печени [11].

Статистическую обработку проводили с помощью программы “Statistica-5.0” с расчетом среднего и его стандартной ошибки, достоверности различий по критерию Стьюдента (*t*) при нормальном распределении и непараметрических критериев (Kruskal — Wallis, Mann — Whitney) при его отсутствии, однофакторного дисперсионного анализа и критерия Ньюмена-Кейлса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 2. Результаты скринингового исследования стресспротекторного эффекта пептидов на модели острого иммобилизационного стресса у крыс ($n = 6$) ($M \pm m$)

Группы животных	Коэффициент массы надпочечников	Коэффициент массы тимуса	Частота язвообразования, %
Интактный контроль	0,014 ± 0,0005	0,257 ± 0,007	0
Контрольная патология (стресс)	0,024 ± 0,001*	0,150 ± 0,015*	6/100*
Пептид КК-1 + стресс	0,016 ± 0,001 [#]	0,195 ± 0,013 [#]	1/16,7 [#]
Пептид КК-2 + стресс	0,017 ± 0,001**	0,197 ± 0,010 [#]	3/50 [#]
Пептид КК-3 + стресс	0,015 ± 0,001 [#]	0,206 ± 0,004 [#]	1/16,7 [#]
Пептид КК-4 + стресс	0,019 ± 0,001**	0,172 ± 0,022*	0/0 [#]
Пептид КК-5 + стресс	0,015 ± 0,001 [#]	0,212 ± 0,022 [#]	2/33,3 [#]
Пептид КК-6 + стресс	0,013 ± 0,0005 [#]	0,157 ± 0,016*	4/66,7*
Пептид КК-9 + стресс	0,022 ± 0,001*	0,211 ± 0,008 [#]	0/0 [#]
Пептид КК-10 + стресс	0,018 ± 0,001**	0,221 ± 0,027 [#]	2/33,3 [#]
Семакс + стресс	0,018 ± 0,001**	0,146 ± 0,011*	5/83,3*
Глицин + стресс	0,016 ± 0,001 [#]	0,165 ± 0,014*	1/16,7 [#]

* Различие, статистически значимое по сравнению с интактным контролем ($p < 0,05$);

[#] различие, статистически значимое по сравнению с контрольной патологией ($p < 0,05$);

n — количество животных в группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что исследуемые пептиды (за исключением КК-9) достоверно снижали коэффициент массы надпочечников в сравнении с показателем группы контрольной патологии (табл. 2). Животные, получавшие пептиды КК-1, КК-3, КК-5, КК-6 и препарат сравнения глицин, не имели значимых различий с интактным контролем, что говорит о нормализации данного показателя. Достоверное увеличение коэффициента массы тимуса по отношению к контрольной патологии наблюдали у крыс под влиянием пептидов КК-1, КК-2, КК-3, КК-5, КК-9, КК-10. В группах животных, получавших пептиды КК-4, КК-6 и препараты сравнения, этот показатель оставался на уровне контрольной патологии. По частоте язвообразования в слизистой желудка значимые различия с контрольной патологией были обнаружены у крыс, получавших пептиды КК-1, КК-2, КК-3, КК-4, КК-5, КК-9, КК-10 и глицин.

Для углубленного исследования стресспротекторного действия наиболее перспективны пептиды КК-1, КК-2, КК-3, КК-5, КК-10. Они обеспечили значимые различия с контрольной патологией по всем показателям, что свидетельствует об их стресспротекторных свойствах. Эти данные коррелируют с результатами изучения церебропротекторных и антиамнестических свойств олигопептидов [3, 4]. Так, пептиды КК-1, КК-2, КК-3, КК-5, КК-10, показавшие в нашем исследовании стресспротекторную активность, имеют и наиболее выраженные церебропротекторные и антиамнестические свойства [3]. В отличие от этих веществ, пептиды под шифрами КК-4, КК-6, КК-9 не проявили стресспротекторных свойств. В то же время для пептидов КК-4, КК-9 установлено церебропротекторное действие, для КК-6 — антиамнестическое

[3, 4]. Пептиды КК-1, КК-2, КК-3, КК-5, КК-10 также превосходят препараты сравнения, поскольку один из них (семакс) обусловил достоверные различия только по коэффициенту массы надпочечников, другой (глицин) — по коэффициенту массы надпочечников и частоте язвообразования (табл. 2). В дальнейших исследованиях для сравнения использовали семакс.

В тесте “открытое поле” (табл. 3) показано, что ОИС вызывает достоверное двукратное снижение локомоторной ориентировочно-исследовательской активности и двукратное снижение суммы всех видов активности у крыс.

Пептид КК-5 нормализовал показатель суммы всех видов поведенческих и эмоциональных реакций (увеличение в 1,7 раза, по сравнению с контрольной патологией). У животных, получавших пептид КК-1 и семакс, достоверных различий в сравнении с контрольной патологией по тесту “открытое поле” не было обнаружено (табл. 3). По результатам теста “открытое поле” пептид КК-5 превышает действие как препарата сравнения семакса, так и пептида КК-1.

На модели принудительного плавания с нагрузкой отсутствовали изменения физической выносливости крыс под воздействием как ОИС, так и исследуемых олигопептидов (табл. 4). В группе животных, получавших препарат сравнения семакс, в 1,4 раза достоверно снижалось время полного утомления по отношению к интактным животным. Тенденция к увеличению времени полного утомления относительно контрольной патологии наблюдалась на фоне олигопептида КК-1. Возможно, отсутствие достоверных изменений этого показателя связано с активацией адаптационных возможностей организма крыс в условиях ОИС [10].

Таблица 3. Влияние исследуемых препаратов на показатели поведенческих и эмоциональных реакций в тесте “открытое поле” у крыс после моделирования ОИС ($n = 6$) ($M \pm m$)

Показатель (за 3 мин)	Интактный контроль	Стресс			
		контрольная патология	пептид КК-1	пептид КК-5	семакс
Двигательная активность (пересечено квадратов)	15,67 ± 1,43	8,00 ± 1,84*	6,67 ± 1,96*	15,33 ± 3,39	7,17 ± 2,30*
Ориентировочно-исследовательская деятельность:					
отверстия	6,17 ± 1,95	4,00 ± 1,03	2,67 ± 0,72	5,50 ± 0,56	5,00 ± 1,29
стойки	8,83 ± 1,11	3,50 ± 0,92*	5,50 ± 1,34	5,17 ± 1,42	5,17 ± 1,38
сумма	15,00 ± 1,73	7,50 ± 1,73*	8,17 ± 1,66*	10,67 ± 1,93	10,17 ± 2,10
Эмоциональные реакции:					
болюсы	2,00 ± 1,18	1,00 ± 0,63	0,00 ± 0,00	0,50 ± 0,34	0,33 ± 0,21
уринации	0,33 ± 0,21	0,00 ± 0,00	0,67 ± 0,21	0,83 ± 0,31	0,67 ± 0,21
груминг	3,00 ± 0,93	1,33 ± 0,62	3,00 ± 0,86	3,50 ± 1,06	3,67 ± 1,02
сумма	5,33 ± 1,89	2,33 ± 0,92	3,67 ± 0,84	4,83 ± 1,35	4,67 ± 0,84
Сумма всех видов активности	36,00 ± 2,50	17,83 ± 3,60*	18,50 ± 3,43*	30,83 ± 4,49 [#]	22,00 ± 4,17*

* Различие, статистически значимое по сравнению с интактным контролем ($p < 0,05$);

[#] различие, статистически значимое по сравнению с контрольной патологией ($p < 0,05$);

n — количество животных в группе.

ОИС вызвал изменение обмена углеводов (табл. 5), проявившееся увеличением содержания лактата (в 1,4 раза) в крови крыс при одновременном снижении уровня пирувата (в 1,5 раза). Коэффициент лактат/пируват возрос в 2,3 раза, что свидетельствует о преобладании анаэробного метаболизма глюкозы (гликолиза). Пептиды КК-1, КК-5 нормализовали эти показатели углеводного обмена. Семакс достоверно восстанавливал только уровень лактата. При ОИС снижался уровень глюкозы в крови животных в 1,5 раза. У исследуемых пептидов и препарата сравнения не обнаружено нормализующего действия на этот показатель. Снижение гликемии может быть обусловлено более интенсивным вовлечением глюкозы в энергетический метаболизм, что подтверждается нормализацией концентрации пирувата. Уровень гликогена в печени крыс группы контрольной патологии снизился в 1,6 раза, по сравнению с интактным контролем. Пептиды КК-1, КК-5 и семакс препятствовали истощению запаса резервного углевода, увеличивая содержание гликогена в печени в 1,3 раза, 1,4 раза и 1,5 раза, соответственно. Нормализация уровня гликогена может быть связана с ослаблением симпатoadреналовых влияний как важного механизма стресспротекторного действия. По влиянию на углеводный обмен исследуемые пептиды не уступали препарату сравнения.

Сравнивая результаты исследования пептидов КК-1, КК-5 в “открытом поле” и биохимические данные, следует отметить, что наиболее эффективно нормализующим поведенческие реакции является пептид КК-5, превосходящий как препарат сравнения, так и пептид КК-1. В отличие от этих данных, оба пептида (КК-5 и КК-1) и препарат семакс в равной степени влияют на углеводный обмен. По результатам предыдущих исследований пептиды КК-1, КК-5 проявили актопротекторные, алкопротекторные [6], церебропротекторные свойства [4]. В то же время пептид КК-1 по антиишемическим, антигипоксическим [5] свойствам, способности редуцировать неврологический дефицит, улучшать когнитивные свойства и нормализовать уровень фактора роста нервов в условиях модельного острого нарушения мозгового кровообращения [7, 15] превосходит другие исследованные вещества. Таким образом, новые олигопептиды — аналоги фрагмента

Таблица 4. Влияние исследуемых препаратов на физическую выносливость крыс на модели принудительного плавания с нагрузкой после ОИС ($n = 6$) ($M \pm m$)

Группа животных	Время полного утомления, мин
Интактный контроль	3,13 ± 0,35
Контрольная патология + стресс	2,86 ± 0,26
Пептид КК-1 + стресс	3,35 ± 0,53
Пептид КК-5 + стресс	2,51 ± 0,11
Семакс + стресс	2,23 ± 0,08*

* Различие, статистически значимое по сравнению с интактным контролем ($p < 0,05$);
 n — количество животных в группе.

АКТГ₁₅₋₁₈, а именно Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide и Acetyl-(D-Lys)-Lys-(D-Arg)-Arg- amide, обладают стресспротекторными свойствами, механизмы которых станут предметом дальнейшего углубленного исследования.

ВЫВОДЫ

1. В результате скрининга новых олигопептидов стресспротекторное действие обнаружено у пептидов КК-1, КК-2, КК-3, КК-5, КК-9, КК-10. Для дальнейшего углубленного исследования выбраны пептиды под шифрами КК-1 и КК-5.

2. В тесте “открытое поле” на фоне острого иммобилизационного стресса установлена способность пептида КК-5 (интраназально 20 мкг/кг) нормализовать поведенческие и эмоциональные реакции крыс.

3. На модели принудительного плавания с нагрузкой отсутствуют изменения физической выносливости как под воздействием острого иммобилизационного стресса, так и пептидов КК-1 и КК-5. Семакс (20 мкг/кг интраназально) сокращает время достижения полного утомления крыс после ОИС на 29 %, $p = 0,0310$ по сравнению с интактными животными.

4. Пептид КК-1, КК-5 и семакс (20 мкг/кг интраназально) нормализуют показатели углеводного обмена (лактат, пируват), препятствуют истощению гликогена в печени крыс при остром иммобилизационном стрессе.

Таблица 5. Содержание лактата, пирувата, глюкозы в сыворотке крови и гликогена в печени крыс на модели ОИС ($n = 6$) ($M \pm m$)

Группа животных	Лактат, ммоль/л	Пируват, ммоль/л	Коэффициент лактат/пируват	Глюкоза, ммоль/л	Гликоген, ммоль/г
Интактный контроль	4,63 ± 0,44	0,104 ± 0,01	45,3 ± 4,4	6,36 ± 0,18	2,83 ± 0,20
Контрольная патология	6,65 ± 0,30*	0,068 ± 0,01*	102,5 ± 10,6*	4,38 ± 0,27*	1,79 ± 0,08*
Пептид КК-1	4,42 ± 0,20 [#]	0,091 ± 0,00 [#]	48,2 ± 1,9 [#]	3,17 ± 0,34* [#]	2,36 ± 0,03 [#]
Пептид КК-5	4,12 ± 0,79 [#]	0,102 ± 0,01 [#]	50,5 ± 2,2 [#]	3,52 ± 0,46*	2,46 ± 0,11 [#]
Семакс	4,55 ± 0,17 [#]	0,090 ± 0,01	51,6 ± 4,5 [#]	3,59 ± 0,19* [#]	2,69 ± 0,18 [#]

* Различие, статистически значимое, по сравнению с интактным контролем ($p < 0,05$);

[#] различие, статистически значимое, по сравнению с контрольной патологией ($p < 0,05$);

n — количество животных в группе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, В. Ф. Катков и др., *Фармакологическая коррекция утомления*, Медицина, Москва (1984).
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації, О. В. Стефанов (ред.), Авіцена, Київ (2001).
3. Р. Д. Дейко, С. Ю. Штриголь, А. А. Колобов, *Обз. клин. фармакол. лек. тер.*, № 11, 46 (2013).
4. Р. Д. Дейко, Е. А. Кампе-Немм, А. А. Колобов и др., Патент РФ 2537560 С2 (2013), *Изобрет. Полезные модели*, № 1 (2015).
5. Р. Д. Дейко, С. Ю. Штриголь, А. А. Колобови др., *Цитокины и воспаление*, 14(1), 27 – 30 (2015).
6. Р. Д. Дейко, С. Ю. Штриголь, А. Н. Прусаков та ін., *Український біофарм. ж.*, 36(1), 14 – 20 (2015).
7. Р. Д. Дейко, С. Ю. Штриголь, О. О. Колобов, та ін., *Фармакол. лікар. токсикол.*, № 1, 24 – 29 (2015).
8. Ю. А. Ковалицкая, В. Б. Садовников, Ю. А. Золотарев и др., *Биоорган. химия*, 35(4), 493 – 500 (2009).
9. *Компендиум 2009 — лекарственные препараты*, В. Н. Коваленко и А. П. Викторов (ред.), Морион, Киев (2009).
10. Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова, *Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам*, Медицина, Москва (1988).
11. *Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен)*, М. И. Прохорова (ред.), Ленинград (1982).
12. Г. Селье, *Очерки об адаптационном синдроме*, Медгиз, Москва (1960).
13. Л. В. Яковлева, О. Я. Міщенко, Ю. Б. Лар'яновська и др., *Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів: методичні рекомендації*, Київ (2009).
14. N. Bhatia, P. P. Maiti, A. Choudhary, et al., *NSHM J. Pharm. Healthcare Manage*, № 2, 42 – 50 (2011).
15. R. D. Deiko, S. Yu. Shtrygol', A. A. Kolobov, *Topical Issues of New Drug Development: Abstracts of International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Student* (April 23, 2015), Kharkiv (2015), pp. 307 – 308.

Поступила 24.10.17

STRESS-PROTECTIVE ACTIVITY OF NEW OLIGOPEPTIDES – ACTH₁₅₋₁₈ ANALOGS ON THE MODEL OF ACUTE IMMOBILIZATION STRESS

O. V. Kudina¹, S. Yu. Shtrygol'¹, V. V. Tsyvunin¹, and A. A. Kolobov²

¹ Pharmacology Department, National University of Pharmacy, ul. Pushkinska 53, 61002 Kharkiv, Ukraine

² State Research Institute of Special-Purity Biopreparations, Russian Federal Medico-Biological Agency, ul. Pudozhskaya 7, St. Petersburg, 197110 Russia

The stress-protective activity of new oligopeptides – analogs of adrenocorticotrophic hormone fragment (ACTH₁₅₋₁₈), exceeding the effects of reference drugs semax and glycine, has been established on the model of acute immobilization stress in rats and the impact on Selye's stress triad indicators. The influence of two oligopeptide leaders on the behavioral reactions and physical stamina of rats after acute immobilization stress has been investigated. It is found that one of these peptides (acetyl-(D-Lys)-Lys-(D-Arg)-Arg-amide) normalizes behavioral reactions of stressed animals in the open field test. On the model of forced swimming with a load after acute immobilization stress, the investigated oligopeptides did not produce any influence, while semax even decreased (by 29%) the physical endurance of stressed animals. Normalizing effect of both peptides (acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide and acetyl-(D-Lys)-Lys-(D-Arg)-Arg-amide) and semax on the indicators of impaired carbohydrate metabolism has been observed.

Keywords: acute immobilization stress; stress-protective activity; oligopeptides.