

УДК 547.853.3:615.015

DOI 10.29039/2413-1725-2023-9-2-219-228

ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ГЛИПРОЛИНОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПЕРТИРЕОЗА

Цибизова А. А., Сергалиева М. У., Самокруева М. А.

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава
России, Астрахань, Россия
E-mail: charlina_astr@mail.ru*

Исследование посвящено изучению влияния нейропептидов глипролинового ряда на перекисное окисление липидов и белков в миокарде лабораторных животных в условиях экспериментального гипертиреоза. Модель экспериментального гипертиреоза формировали путем внутрижелудочного введения L-тироксина. Лабораторных животных формировали на группы: 1) контроль (интактные животные); 2) животные, получавшие пентагидрат натриевой соли L-тироксина (гипертиреоз); 3) крысы, получавшие Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (селанк) и 4) особи, получавшие Pro-Gly-Pro. В ходе исследования было установлено, что в условиях экспериментального гипертиреоза соединения Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro проявляют антиоксидантную и антирадикальную активность в отношении показателей процессов липопероксидации и окислительной модификации белков, а также ферментативных систем защиты (супероксиддисмутазы и каталазы) в ткани миокарда белых крыс.

Ключевые слова: гипертиреоз, глипролины, селанк, перекисное окисление липидов, перекисное окисление белков.

ВВЕДЕНИЕ

Активация процессов свободно-радикального окисления и его ключевых звеньев – перекисного окисления липидов (ПОЛ) и белков (ПОБ) – играет патогенетическую роль в развитии многих заболеваний. Установлено, что окислительная деструкция белков и липидов приводит к структурно-функциональным изменениям биологических мембран, а в последствии и к нарушению гомеостаза [1–3]. Изменения активности ПОЛ и ПОБ наблюдаются и при нарушении функции щитовидной железы (ЩЖ). Доказано, что тиреоидные гормоны являются важными модификаторами метаболизма, регулирующими не только энергетический, углеводный, жировой, водно-солевой и белковый виды обмена, а также активирующими окислительно-восстановительные реакции [4–6]. Гипертиреоидное состояние ЩЖ приводит к развитию патологических изменений со стороны различных систем организма, наиболее выраженные клинические проявления наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой системы. Установлено, что тироксин, проявляя активность на молекулярном уровне, оказывает воздействие на миокард и кровеносные сосуды посредством прямого воздействия на транскрипцию специфических и неспецифических генов, а также через негеномные

эффекты – на плазматическую мембрану и митохондрии. Указанные изменения сопровождаются образованием свободных радикалов и окислительным повреждением тканей в результате повышенного производства активных форм кислорода [7–9]. Принимая во внимание все вышеописанные утверждения, возникает необходимость поиска и разработки средств коррекции антиоксидантного статуса организма.

В настоящее время пристальное внимание исследователей направлено на пептидные препараты, целесообразность применения которых обоснована их широким спектром фармакологических эффектов [10, 11]. Наряду с доказанными нейрометаболической, ангиопротективной, нейротрофической активностью, установлено, что глипролиновые соединения оказывают выраженное антигипоксическое действие. При проведении экспериментальных исследований на крысах в условиях стресса подтверждено наличие у препарата «Селанк», а также соединений Pro-Gly-Pro-Leu и Pro-Gly-Pro антиоксидантных свойств [12, 13]. Однако, несмотря на достаточное количество работ, посвященных изучению фармакологических свойств пептидов семейства глипролинов, остается очевидной необходимость проведения дополнительных экспериментальных исследований по изучению их влияния на антиоксидантный статус в условиях экспериментальной патологии ЩЖ.

Целью исследования явилось изучение влияния глипролинов на процессы перекисного окисления липидов и белков в миокарде в условиях экспериментального гипертиреоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение влияния глипролиновых соединений на ПОЛ и ПОБ в ткани миокарда проводили на белых крысах-самцах 6–8-месячного возраста, которых делили на группы (n = 10): 1) контроль (интактные животные); 2) животные, получавшие пентагидрат натриевой соли L-тироксина (гипертиреоз); 3) крысы, получавшие Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (селанк) в дозе 87 мкг/кг/сут и 4) особи, получавшие Pro-Gly-Pro в дозе 33 мкг/кг/сут, внутривентриально ежедневно в течение 21 дня, начиная через сутки после последнего введения пентагидрата натриевой соли L-тироксина. Модель экспериментального гипертиреоза формировали путем внутривентриального введения пентагидрата натриевой соли L-тироксина фирмы «Sigma» (США) в течение 21 дня в дозе 150 мкг/кг (доза выбрана в результате предварительных исследований, как наиболее активная доза). Глипролиновые соединения вводили в дозе 1/10 от их молекулярной массы. Все работы с лабораторными животными осуществляли в соответствии с ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными».

Развитие тиреопатологии подтверждали, оценивая концентрацию свободных тироксина (Т₄), трийодтиронина (Т₃), тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови, поведение животных, измеряя массу тела подопытных животных, частоту сердечных сокращений, ректальную температуру.

После выведения животных из эксперимента, извлекали сердце для гомогенизации и экстрагирования ткани с последующим проведением биохимического анализа.

Об уровне процессов липидной перекисидации судили по содержанию в ткани миокарда продуктов ПОЛ: диеновые конъюгаты (ДК), триеновые конъюгаты (ТК), исходный уровень ТБК-реактивных продуктов (комплекс продуктов ПОЛ с 2-тиобарбитуровой кислотой), скорости спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ. Содержание ДК и ТК определяли в экстрагированной гептан-изопропанольной липидной фракции при $\lambda=233$ нм и 275 нм соответственно. Вторичные продукты ПОЛ изучали по реакции образования розового триметинового комплекса при взаимодействии малонового диальдегида с ТБК при $\lambda=532$ нм [14].

Продукты ПОБ в ткани миокарда изучали по реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразоном (2-ДФГ). Регистрировали первичные – альдегидфенилгидразоны (АФГ) при $\lambda=270$ нм и вторичные – кетонфенилгидразоны (КФГ) продукты реакции при $\lambda=363$ нм и 370 нм [15].

Ферментативное звено антиоксидантной системы миокарда оценивали, определяя активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Активность СОД изучали по реакции с нитросиним тетразолием при $\lambda=540$ нм [16]. Уровень активности каталазы определяли спектрофотометрическим методом при $\lambda=410$ нм, принцип которого основан на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [17]. Все измерения оптических плотностей фиксировали на спектрофотометре ПЭ-5400В (Россия).

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью программы BIOSTAT 2008 Professional 5.8.4.3., вычисляя среднее арифметическое и стандартную ошибку ($M \pm m$). О различиях между выборками судили по t-критерию Стьюдента с последующими множественными сравнениями по методу Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментально выявлено, что гипертиреоидное состояние крыс-самцов сопровождалось увеличением уровней T_3 в 1,6 ($p < 0,01$) и T_4 – в 2,4 раза ($p < 0,001$); снижением уровня ТТГ в 2,6 раза ($p < 0,05$), а также агрессивным поведением грызунов, что проявлялось в формировании межсамцовых конфронтаций; видимыми изменениями шерстяного покрова; снижением массы тела на 30 % ($p < 0,05$); увеличением частоты сердечных сокращений на 42 % ($p < 0,01$) и повышением ректальной температуры до 39,3 °С относительно к группе контрольных особей.

По данным научной литературы известно, что при увеличении количества тиреоидных гормонов повышается производство свободных радикалов и усиливаются процессы перекисидации липидов [16, 17]. Нами в ходе исследования

было установлено, что у животных с моделью гипертиреоза в ткани миокарда наблюдалось увеличение содержания ДК на 38 % ($p < 0,05$); ТК – на 66 % ($p < 0,01$); исходного уровня ТБК-реактивных продуктов на 44 % ($p < 0,01$); скорости спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ – в 1,7 раза ($p < 0,001$) и на 67 % ($p < 0,01$) соответственно, по сравнению с интактными особями (рис. 1).

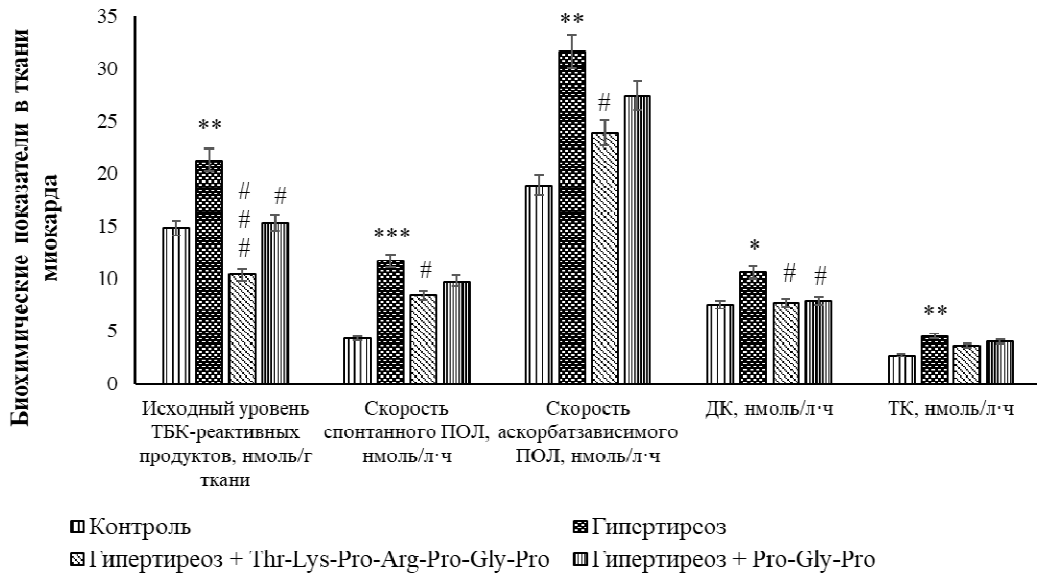


Рис. 1. Влияние глипролинов на показатели ПОЛ в миокарде крыс в условиях экспериментального гипертиреоза ($M \pm m$)
 Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно гипертиреоза.

Введение Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro в условиях экспериментального гипертиреоза привело к повышению в ткани миокарда ДК и ТК на 25 % ($p < 0,05$) и 20 % ($p > 0,05$) соответственно; исходного уровня ТБК-реактивных продуктов – на 51 % ($p < 0,001$); скоростей спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ – на 28 % и 24 % ($p < 0,05$) соответственно, относительно группы «гипертиреоз» (рис. 1).

Применение в условиях гипертиреоза соединения Pro-Gly-Pro способствовало увеличению ДК и ТК на 25 % ($p < 0,05$) и 11 % ($p > 0,05$) соответственно; исходного уровня ТБК-реактивных продуктов – на 28 % ($p < 0,05$); скоростей спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ – на 16 % и 13 % ($p > 0,05$) соответственно в ткани миокарда, сравнительно с гипертиреозидными животными (рис. 1).

Развитие экспериментального гипертиреоза привело к повышению показателей ПОВ в ткани миокарда, а именно, АФГ на 69 % и КФГ – на 50 % ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными значениями (рис. 2).

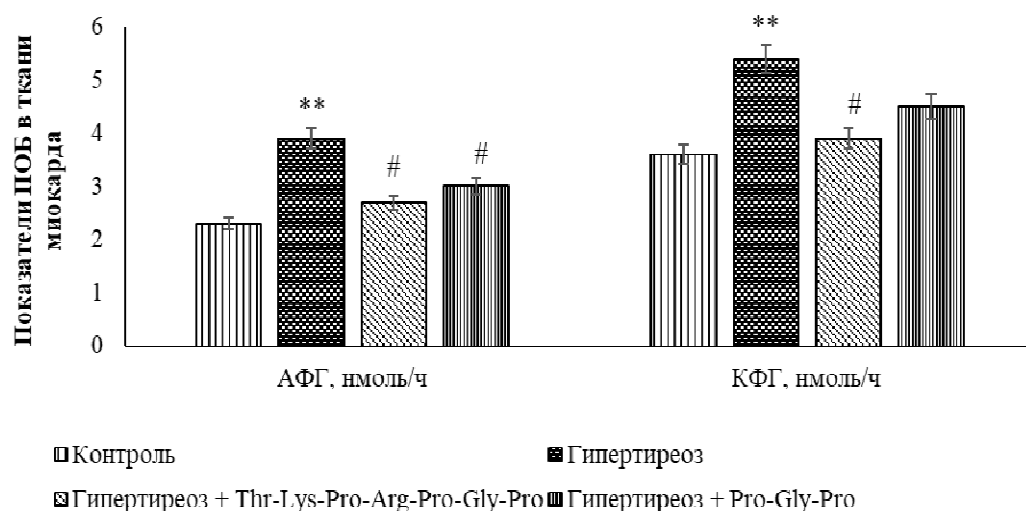


Рис. 2. Влияние глипролинов на показатели ПОБ в миокарде крыс в условиях экспериментального гипертиреоза ($M \pm m$)

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно гипертиреоза.

Установлено, что применение соединений Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro на фоне экспериментального гипертиреоза способствовало статистически значимому снижению содержания в ткани миокарда АФГ на 30 % и 23 % ($p < 0,05$) и КФГ – на 28 % ($p < 0,05$) и 16 % ($p > 0,05$) соответственно, относительно особой группы «гипертиреоз» (рис. 2).

Важнейшими ферментами организма, во многом определяющими эффективность работы антиоксидантной и детоксикационной систем, являются СОД и каталаза, выполняющие защитную функцию от свободных радикалов и производных кислорода. В ходе исследования, в условиях экспериментального гипертиреоза, было выявлено снижение уровней активности СОД на 32 % ($p < 0,05$) и каталазы – на 44 % ($p < 0,01$) в ткани миокарда по отношению к группе «контроль» (рис. 3).

Применение пептидов Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro привело к статистически значимому повышению уровня СОД на 40 % ($p < 0,05$) и 18 % ($p > 0,05$) и каталазы – на 35 % и 30 % ($p < 0,05$) соответственно, по сравнению с животными с моделью экспериментального гипертиреоза (рис. 3).

Известно, что при патологических процессах возрастание уровня свободных радикалов выступает в качестве повреждающего фактора, нарушая структуру и функцию клеточных мембран. Установлено, что ПОЛ, развившееся вследствие гипертиреоза, влияет на функции сердечно-сосудистой системы крыс [18, 19]. По полученным нами результатам выявлено, что развитие гипертиреоза сопровождалось активацией продуктов ПОЛ и ПОБ на фоне снижения активности СОД и каталазы в ткани миокарда лабораторных животных.

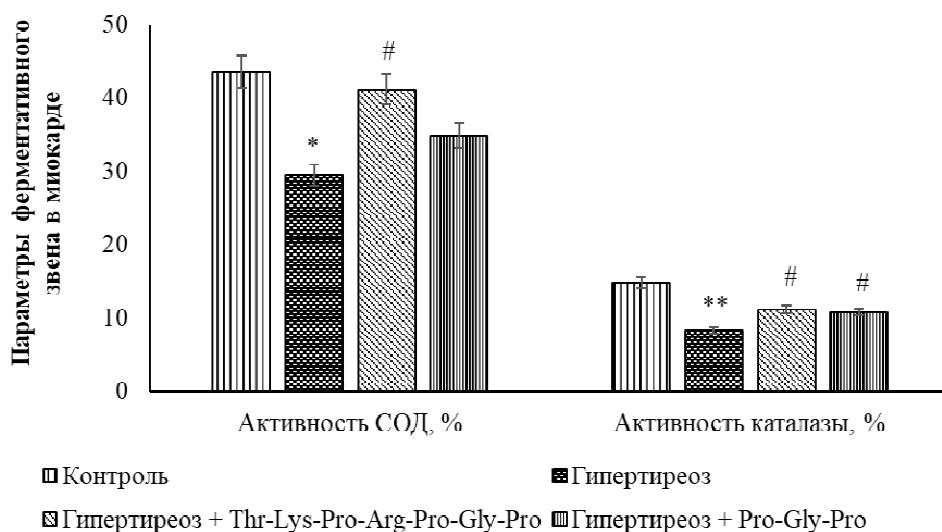


Рис. 3. Влияние глипролинов на показатели ферментативного звена в миокарде крыс в условиях экспериментального гипертиреоза ($M \pm m$)

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно гипертиреоза.

Введение соединений Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro в условиях экспериментального гипертиреоза способствовало изменениям интенсивности процессов ПОЛ и ПОБ, а также восстановлению показателей ферментативного звена в миокарде белых крыс. Возможно, механизм действия изучаемых соединений заключается в их способности подавлять образование свободных радикалов за счет ингибирования основных путей образования активных форм кислорода посредством активации системы «нитроксидсинтаза – оксид азота» [20–22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы, полученные в наших исследованиях указывают на то, что в условиях экспериментального гипертиреоза соединения Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro проявляют антиоксидантную и антирадикальную активность в отношении показателей процессов липопероксидации и окислительной модификации белков, а также ферментативных систем защиты в ткани миокарда белых крыс.

Список литературы

1. Габитова Д. М. Механизм развития процессов свободно-радикального окисления при патологических процессах / Д. М. Габитова // Башкирский химический журнал. – 2020. – Т. 27, № 3. – С. 32–35.
2. Foret M. K. Connecting the «Dots»: from free radical lipid autoxidation to cell pathology and disease / M. K. Foret, R. Lincoln, S. Do Carmo [et al.] // Chemical Reviews. – 2020. – Vol. 120, No. 23. – P. 12757–12787. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00761.

3. Hajam Y. A. Oxidative stress in human pathology and aging: Molecular mechanisms and perspectives / Y. A. Hajam, R. Rani, S. Y. Ganie [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, No. 3. – P. 552. doi: 10.3390/cells11030552.
4. Zarkovic N. Roles and Functions of ROS and RNS in Cellular Physiology and Pathology / N. Zarkovic // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, No. 3. – P. 767. doi: 10.3390/cells9030767.
5. Checa J. Reactive oxygen species: drivers of physiological and pathological processes / J. Checa, J. M. Aran // *Journal of Inflammation research*. – 2020. – P. 1057–1073. doi: 10.2147/JIR.C275595.
6. Costa T. J. The homeostatic role of hydrogen peroxide, superoxide anion and nitric oxide in the vasculature / T. J. Costa, P. R. Barros, C. Arce [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2021. – Vol. 162. – P. 615–635. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.11.021.
7. Gianazza E. Lipid peroxidation in atherosclerotic cardiovascular diseases / E. Gianazza, M. Brioschi, A. Martinez Fernandez [et al.] // *Antioxidants & redox signaling*. – 2021. – Vol. 34, No. 1. – P. 49–98. doi: 10.1089/ars.2019.7955.
8. Chen X. Ferroptosis and cardiovascular disease: role of free radical-induced lipid peroxidation / X. Chen, X. Li, X. Xu [et al.] // *Free radical research*. – 2021. – Vol. 55, No. 4. – P. 405–415. doi: 10.1080/10715762.2021.1876856.
9. van der Pol A. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future / A. van der Pol, W. H. van Gilst, A. A. Voors [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21, No. 4. – P. 425–435. doi: 10.1002/ehfj.1320.
10. Khavinson V. K. Peptide medicines: past, present, future / V. K. Khavinson // *Clinical Medicine (Russian Journal)*. – 2020. – Vol. 98, No. 3. – P. 165–177. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177.
11. Ясенявская А. Л. Влияние глипролинов на сывороточный уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF) в условиях «социального» стресса / А. Л. Ясенявская, А. А. Цибизова, Л. А. Андреева [и др.] // *Астраханский медицинский журнал*. – 2021. – Т. 16, № 3. – С. 57–63. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316.
12. Ясенявская А. Л. Влияние глипролинов на перекисное окисление липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга в условиях «социального» стресса / А. Л. Ясенявская, М. А. Самотруева, А. А. Цибизова [и др.] // *Астраханский медицинский журнал*. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 79–85. doi: 10.17021/2020.15.3.79.85.
13. Gorchakova O. Interrelation of trace elements and the structural organization of lymph nodes at young and senile age / O. Gorchakova, Y. Kolmogorov, V. Gorchakov [et al.] // *Archiv Euromedica*. – 2020. – Vol. 10, No. 2. – P. 22–25. doi: 10.35630/2199-885X/2020/10/2.6.
14. Волчегорский И. А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский [и др.] // *Вопросы медицинской химии*. – 1989. – Т. 35, № 1. – С. 127–131.
15. Дубинина Е. Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов [и др.] // *Вопросы медицинской химии*. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24–26.
16. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари // *Лабораторное дело*. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
17. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майрова [и др.] // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
18. Venediktova N. Functional State of Rat Heart Mitochondria in Experimental Hyperthyroidism / N. Venediktova, I. Solomadin, A. Nikiforova [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, No. 21. – P. 11744. doi: 10.3390/ijms222111744.
19. Venediktova N. I. Energy metabolism and oxidative status of rat liver mitochondria in conditions of experimentally induced hyperthyroidism / N. I. Venediktova, O. V. Mashchenko, E. Y. Talanov [et al.] // *Mitochondrion*. – 2020. – No. 52. – P. 190–196. doi: 10.1016/j.mito.2020.04.005.
20. Ahmed A. H. Связь гормонов щитовидной железы с маркерами окислительного стресса у пациентов с гипертиреозом / A. H. Ahmed, I. M. Maulood, A. S. Sabah [и др.] // *Медицинский журнал Дияла*. – 2022. – Vol. 22, No. 2. – С. 18–28.
21. Wang Y. The management and metabolic characterization: hyperthyroidism and hypothyroidism / Y. Wang, Y. Sun, B. Yang [et al.] // *Neuropeptides*. – 2022. – P. 102308. doi: 10.1016/j.npep.2022.102308.

22. Толстенок И. В. Влияние аргининсодержащего глипролина PRPGP на синтез ДНК и свободнорадикальное окисление в слизистой оболочке желудка белых мышей на модели индометацин-индуцируемого язвообразования / И. В. Толстенок, О. А. Лебедько, Л. А. Андреева [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – № 3(69). – С. 50–53. – doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.3.50-53.

ASSESSMENT OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF GLYPROLINS IN EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDISM

Tsibizova A. A., Sergaliev M. U., Samotrueva M. A.

*Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation
E-mail: charlina_astr@mail.ru*

Activation of free-radical oxidation and its key components – lipid and protein peroxidation – plays a pathogenetic role in the development of many diseases. It has been established that oxidative degradation of proteins and lipids leads to structural and functional changes in biological membranes and subsequently to homeostasis disruption. Changes in lipid and protein peroxidation activity are also observed in thyroid dysfunction. Hyperthyroid condition of the thyroid gland leads to the development of pathological changes in various body systems, the most pronounced clinical manifestations are observed in the cardiovascular system. It was found that thyroxine, showing activity at the molecular level, affects the myocardium and blood vessels through direct effects on the transcription of specific and non-specific genes, as well as through non-genomic effects – on the plasma membrane and mitochondria. These changes are accompanied by the formation of free radicals and oxidative tissue damage as a result of increased production of reactive oxygen species. Taking into account all the above-mentioned statements, there is a need to search for and develop means of correcting the antioxidant status of the body.

Currently, the attention of researchers is focused on peptide drugs, the feasibility of use of which is justified by their wide range of pharmacological effects. Along with proven neurometabolic, angioprotective, neurotrophic activity, it was found that glyproline compounds have a pronounced antihypoxic effect. Experimental studies on rats under stress conditions confirmed the presence of Selank, as well as compounds Pro-Glu-Pro-Leu and Pro-Glu-Pro antioxidant properties. However, in spite of the sufficient amount of works dealing with pharmacological properties of peptides of glyproline family, the necessity of additional experimental investigation of their influence on antioxidant status in conditions of experimental pathology of thyroid gland is still obvious.

The aim of the study was to investigate the effect of glyprolins on the processes of lipid and protein peroxidation in the myocardium under experimental hyperthyroidism.

The effect of glyproline compounds on lipid and protein peroxidation in myocardial tissue was studied in male white rats, which were divided into groups (n = 10): 1) control (intact animals); 2) animals treated with L-thyroxine sodium salt pentahydrate

(hyperthyroidism); 3) rats treated with Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Selank) at a dose of 87 µg/kg/day, and 4) animals treated with Pro-Gly-Pro at a dose of 33 µg/kg/day, intraperitoneally every day for 21 days, starting one day after the last administration of sodium pentahydrate of L-thyroxine. A model of experimental hyperthyroidism was generated by intragastric injection of sodium pentahydrate L-thyroxine from the «Sigma» company (USA) for 21 days at a dose of 150 µg/kg.

The level of lipid peroxidation processes was judged by the content of diene and triene conjugates in myocardial tissue homogenate, the initial level of TBA-reactive products, the rates of spontaneous and ascorbate-dependent lipid peroxidation. Protein peroxidation products were determined by the reaction of interaction of oxidized amino acid residues of proteins with 2,4-dinitrophenylhydrazine. The enzymatic part of myocardial antioxidant system was assessed by determining the activity of superoxide dismutase and catalase.

It is known that in pathological processes, an increase in free radical levels acts as a damaging factor, disrupting the structure and function of cell membranes. It is established that lipid peroxidation developed due to hyperthyroidism affects the functions of the cardiovascular system in rats. According to our results, it was found that the development of hyperthyroidism was accompanied by the activation of lipid and protein peroxidation products against a background of decreased activity of superoxide dismutase and catalase in the myocardial tissue of laboratory animals.

Administration of Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro and Pro-Gly-Pro compounds under conditions of experimental hyperthyroidism promoted changes in intensity of lipid and protein peroxidation and recovery of the enzyme activity in rat myocardium. Perhaps the mechanism of action of the compounds under study lies in their ability to inhibit the formation of free radicals by inhibiting the main pathways of reactive oxygen species formation through the activation of the system «nitroxide synthase – nitric oxide».

Conclusions obtained in our studies indicate that under conditions of experimental hyperthyroidism compounds Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro and Pro-Gly-Pro exhibit antioxidant and antiradical activity with respect to indicators of lipoperoxidation processes and oxidative modification of proteins as well as enzymatic defense systems in rat myocardial tissue.

Keywords: hyperthyroidism, glyprolins, selank, lipid peroxidation, protein peroxidation.

References

1. Gabitova D. M. Mechanism of free-radical oxidation processes in pathological processes. *Bashkir chemical journal*, **27(3)**, 32, (2020).
2. Foret M. K., Lincoln R., Do Carmo S. [et al.], Connecting the «Dots»: from free radical lipid autoxidation to cell pathology and disease. *Chemical Reviews*, **120(23)**, 12757, (2020). doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00761.
3. Hajam Y. A., Rani R., Ganie S. Y. [et al.], Oxidative stress in human pathology and aging: Molecular mechanisms and perspectives. *Cells*, **11(3)**, 552, 2022. doi: 10.3390/cells11030552.
4. Zarkovic N. Roles and Functions of ROS and RNS in Cellular Physiology and Pathology. *Cells*, **9(3)**, 767, (2020). doi: 10.3390/cells9030767.

5. Checa J., Aran J. M. Reactive oxygen species: drivers of physiological and pathological processes. *Journal of Inflammation research*, 1057, (2020). doi: 10.2147 / JIR. C275595.
6. Costa T. J., Barros P. R., Arce C. [et al.], The homeostatic role of hydrogen peroxide, superoxide anion and nitric oxide in the vasculature. *Free Radical Biology and Medicine*, **162**, 615, (2021). doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.11.021.
7. Gianazza E., Brioschi M., Martinez Fernandez A. [et al.], Lipid peroxidation in atherosclerotic cardiovascular diseases. *Antioxidants & redox signaling*, **34(1)**, 49, (2021). doi: 10.1089/ars.2019.7955.
8. Chen X., Li X., Xu X. [et al.], Ferroptosis and cardiovascular disease: role of free radical-induced lipid peroxidation. *Free radical research*, **55(4)**, 405, (2021). doi: 10.1080/10715762.2021.1876856.
9. van der Pol A., van Gilst W. H., Voors A. A. [et al.], Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *European Journal of Heart Failure*, **21(4)**, 425, (2019). doi: 10.1002/ehf.1320.
10. Khavinson V. K. Peptide medicines: past, present, future. *Clinical Medicine (Russian Journal)*, **98(3)**, 165, (2020). doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177.
11. Yasenyavskaya A. L., Tsibizova A. A., Andreeva L. A. [et al.], Effect of glyprolines on serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) under «social» stress. *Astrakhan Medical Journal*, **16(3)**, 57, (2021). doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316.
12. Yasenyavskaya A. L., Samotrueva M. A., Tsibizova A. A. [et al.], Effect of glyprolines on lipid peroxidation in hypothalamic and prefrontal brain regions under «social» stress. *Astrakhan Medical Journal*, **15(3)**, 79, (2020). doi: 10.17021/2020.15.3.79.85.
13. Gorchakova O., Kolmogorov Y., Gorchakov V. [et al.], Interrelation of trace elements and the structural organization of lymph nodes at young and senile age. *Archiv Euromedica*, **10(2)**, 22, (2020). doi: 10.35630/2199-885X/2020/10/2.6.
14. Volchegogorsky I. A., Nalimov A. G., Yarovinsky B. G. [et al.], Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts. *Problems of medicinal chemistry*, **35(1)**, 127, (1989).
15. Dubinina E. E., Burmistrov S. O., Khodov D. A. [et al.], Oxidative modification of human serum proteins, a method for its determination. *Questions of medical chemistry*, **41(1)**, 24, (1995).
16. Chevari S. The role of superoxide dismutase in the oxidative processes of the cell and the method of determining it in biological materials. *Laboratory business*, **11**, 678, (1985).
17. Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Mayrova I. G. [et al.], Method for determining catalase activity. *Laboratory business*, **1**, 16, (1988).
18. Venediktova N., Solomadin I., Nikiforova A. [et al.], Functional State of Rat Heart Mitochondria in Experimental Hyperthyroidism. *International Journal of Molecular Sciences*, **22(21)**, 11744, (2021). doi: 10.3390/ijms222111744.
19. Venediktova N. I., Mashchenko O. V., Talanov E. Y. [et al.], Energy metabolism and oxidative status of rat liver mitochondria in conditions of experimentally induced hyperthyroidism. *Mitochondrion*, **52**, 190, (2020). doi: 10.1016/j.mito.2020.04.005.
20. Ahmed A. H., Maulood I. M., Sabah A. S. [et al.], Relationship of thyroid hormones to markers of oxidative stress in patients with hyperthyroidism. *Diyala Medical Journal*, **22(2)**, 18, (2022).
21. Wang Y., Sun Y., Yang B. [et al.], The management and metabolic characterization: hyperthyroidism and hypothyroidism. *Neuropeptides*, 102308, (2022). doi: 10.1016/j.npep.2022.102308.
22. Tolstenok I. V., Lebedko O. A., Andreeva L. A. [et al.], Effect of arginine-containing glyproline PRPGP on DNA synthesis and free-radical oxidation in gastric mucosa of white mice in an indomethacin-induced ulcer model. *Pacific Medical Journal*, **3(69)**, 50, (2017). doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.3.50-53.