

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.45-001.1/3:547.853.3:615.015

doi: 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-55-59

ВЛИЯНИЕ ГЛИПРОЛИНОВ НА УРОВЕНЬ ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ «СОЦИАЛЬНОГО» СТРЕССА

*А.Л. Ясенявская¹, А.А. Цибизова¹, Л.А. Андреева², Н.Ф. Мясоедов²,
О.А. Башкина¹, М.А. Самотруева¹*

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Анна Леонидовна Ясенявская, yasen_9@mail.ru

Резюме. В настоящее время особый интерес представляют исследования, направленные на оценку роли различных нейротрофических факторов в реализации стрессовой реакции и их влияние на функционирование центральной и периферической нервной системы. Наиболее выраженную нейроспецифичность имеет фактор роста нервов (NGF), относящийся к особой группе полипептидных регуляторов. Установлено, что данный фактор оказывает нейропротекторное действие, реализующееся за счет его способности к индукции синтеза антиапоптотических белков и ингибированию проапоптотических, влияя тем самым на выживаемость, а также на дифференцировку отдельных популяций периферических нейронов. В качестве ведущих стресс-протекторов в настоящее время рассматриваются препараты нейропептидной природы, обладающие широким спектром биологической активности. Особое внимание привлекают глипролиновые нейропептиды с доказанной разносторонней фармакологической активностью, а именно нейропротекторной, противовоспалительной, регенеративной, иммуностропной и др. Цель: изучение влияния глипролинов на уровень фактора роста нервов (NGF) в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса. Материалы и методы. Исследование проведено на 90 белых нелинейных крысах-самцах 6-месячного возраста. Экспериментальная модель «социального» стресса сформирована в результате сенсорного контакта животных в течение 20 дней с последующим формированием агрессивного и субмиссивного типов поведения. Глипролиновые соединения Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu вводили внутривентрикулярно в дозе 100 мкг/кг/сут. с 1-го дня стрессорного воздействия курсом 20 дней. Уровень NGF в сыворотке крови белых крыс оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ELISA Kit for NGF (США). Результаты. Воздействие «социального стресса» привело к снижению уровня фактора роста нервов, что, вероятно, имеет причинно-следственную связь со снижением процессов нейрогенеза. Наблюдаемое восстановление уровня NGF под влиянием глипролинов Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu свидетельствует об их стресс- и нейропротекторной активности.

Ключевые слова: глипролины, селанк, стресс, фактор роста нервов, стресс-протекция

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант РФФИ № 19-04-00461.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

EFFECT OF GLYPROLINES ON THE LEVEL OF NERVE GROWTH FACTOR UNDER CONDITIONS OF "SOCIAL" STRESS

*A.L. Yasenyavskaya¹, A.A. Tsibizova¹, L.A. Andreeva², N.F. Myasoedov²,
O.A. Bashkina¹, M.A. Samotrueva¹*

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Institute of Molecular Genetics of the National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia

Corresponding author: Anna L. Yasenyavskaya, yasen_9@mail.ru

Resume. Today a study aimed at the role of various neurotrophic factors in the implementation of a stress response and their influence on the functioning of the central and peripheral nervous system is of particular interest. Nerve growth factor (NGF)

© Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Андреева Л.А.,
Мясоедов Н.Ф., Башкина О.А., Самотруева М.А., 2021

which belongs to a special group of polypeptide regulators has the most expressed neurospecificity. It has been established that this factor has a neuroprotective effect which is realized due to its ability to induce the induction of antiapoptotic proteins and inhibition of proapoptotic ones, thereby affecting the survival rate, as well as the differentiation of individual populations of peripheral neurons. Currently neuropeptide drugs with a wide spectrum of biological activity are considered as the leading stress protectors. Glyproline neuropeptides with proven versatile pharmacological activity, namely neuroprotective, anti-inflammatory, regenerative, immunotropic, etc., attract particular attention. Objective: to study the effect of glyprolines on the level of nerve growth (NGF) in the blood serum of white rats under conditions of "social" stress. Materials and methods. The study was carried out on 90 white non-linear male rats for 6 months. The experimental model of "social" stress was formed as a result of sensory contact for 20 days, followed by the formation of aggressive and submissive types of behavior. Glyproline compounds Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Selank), Pro-Gly-Pro and Pro-Gly-Pro-Leu were injected intraperitoneally at a dose of 100 µg/kg/day from the 1st day of stress exposure by the course 20 days. The level of NGF in the blood serum of white rats was assessed by the enzyme-linked immunosorbent assay using an ELISA Kit for NGF (USA). Results. Exposure to "social stress" led to a decrease in the level of nerve growth factor which probably has a cause-and-effect relationship with a decrease in neurogenetic processes. The observed restoration of the NGF level under the influence of glyprolines Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Selank), Pro-Gly-Pro and Pro-Gly-Pro-Leu indicates their stress and neuroprotective activity.

Keywords: glyprolines, selank, stress, nerve growth factor, stress-protection

Funding: The work was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research, RFBR grant No. 19-04-00461.

В настоящее время особый интерес представляют исследования, направленные на изучение влияния стрессогенных факторов на функциональные изменения различных систем организма. Неоспорим тот факт, что продолжительный стресс оказывает патологическое воздействие на нервную систему человека и может вызывать как структурные, так и функциональные изменения в различных частях мозга, что в итоге приводит к изменениям когнитивных функций [1]. Особый интерес представляют исследования, направленные на оценку роли различных нейротрофических факторов в реализации стрессовой реакции и их влияние на функционирование центральной и периферической нервной системы. Наиболее выраженную нейроспецифичность имеет фактор роста нервов (NGF), относящийся к особой группе полипептидных регуляторов [2, 3].

Установлено, что данный фактор оказывает нейропротекторное действие, реализующееся за счет его способности к индукции синтеза антиапоптотических белков и ингибировании проапоптотических, влияя тем самым на выживаемость, а также на дифференцировку отдельных популяций нейронов. Показано, что фактор роста нервов привлекает внимание ученых в качестве перспективного средства лечения различных психоневрологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и депрессия. Результаты исследований, полученные в последнее время, указывают на то, что наряду с непосредственным влиянием на нервную систему, NGF оказывает многофакторное воздействие на организм [2]. Установлена ключевая роль фактора роста нервов в регуляции процессов регенерации, что обусловлено влиянием на механизмы поддержания гомостаза, воспаления, пролиферации и ремоделирования тканей. Доказана способность NGF к индукции высвобождения иммуноактивных нейропептидов и нейротрансмиттеров,

а также к влиянию на врожденные и адаптивные иммунные реакции [4]. Таким образом, фактор роста нервов играет роль активного участника в реализации адаптационных механизмов к стрессовым воздействиям различного генеза и определяет перспективность рассмотрения его в качестве мишени для фармакологических средств со стресс-протекторной активностью.

В качестве ведущих стресс-протекторов в настоящее время рассматриваются препараты нейропептидной природы, обладающие широким спектром биологической активности [5]. Особое внимание привлекают глипролиновые нейропептиды с доказанной разносторонней фармакологической активностью, а именно нейропротекторной, противовоспалительной, регенеративной, иммунотропной и др. [6].

В настоящее время одним из широко востребованных является зарегистрированный лекарственный препарат Селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), разработанный в Институте молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», аналогами которого являются глипролиновые соединения Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu. Установлено, что указанные глипролины оказывают стресс-протекторное, антидепрессивное, ноотропное, психомодулирующее, антиоксидантное, иммуномодулирующее и другие фармакологические эффекты [7, 8].

Является актуальным проведение исследований, посвященных оценке влияния глипролиновых соединений на выраженность стресс-реактивности, реализуемой за счет изменения экспрессии фактора роста нервов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние глипролиновых нейропептидов на уровень NGF в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 90 белых нелинейных крысах-самцах 6-месячного возраста. Содержание животных осуществлялось соответственно правилам лабораторной практики и протоколом Этического комитета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России № 8 от 24.11. 2015 г.

Экспериментальная модель «социального» стресса была реализована за счет установления сенсорного контакта животных с последующим формированием агрессивного и субмиссивного типов поведения. Лабораторные животные с учетом градации по типам поведения были разделены на несколько групп: группа контрольных/интактных животных; группа животных, подвергавшихся воздействию «социального» стресса в течение 20 дней (стресс); группы особей, получавших глипролиновые соединения Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu в дозе

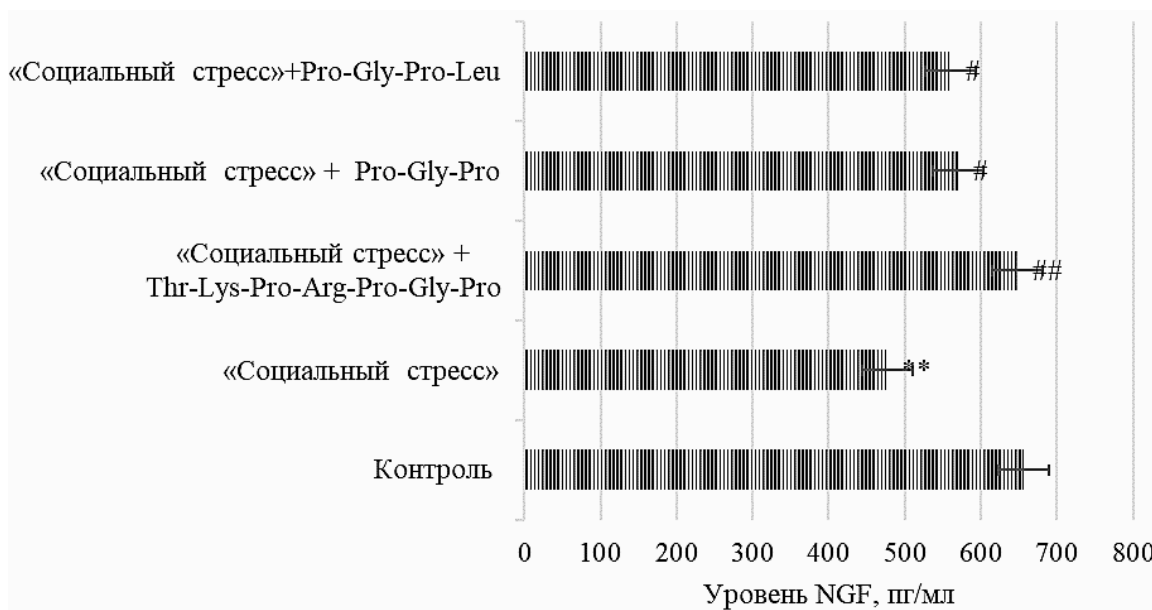
100 мкг/кг/сут. внутривенно с 1-го дня стрессорного воздействия курсом 20 дней.

Уровень NGF в сыворотке крови белых крыс оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ELISA Kit for Nerve Growth Factor (NGF) (США).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистического пакета Excel и программного обеспечения BIOSTAT, с использованием критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлены результаты, отражающие влияние глипролиновых нейропептидов на уровень NGF в сыворотке крови белых крыс с агрессивным типом поведения в условиях «социального» стресса.



** $p \leq 0,01$ – относительно контроля; #: $##p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$ – относительно группы «социальный стресс».

Рис. 1. Уровень NGF в сыворотке крови белых крыс с агрессивным типом поведения в условиях «социального» стресса под влиянием глипролиновых нейропептидов

У животных с агрессивным типом поведения в группе «социального стресса» было отмечено статистически значимое уменьшение уровня фактора роста нервов в 1,4 раза ($p \leq 0,01$) в сравнении с контрольными крысами.

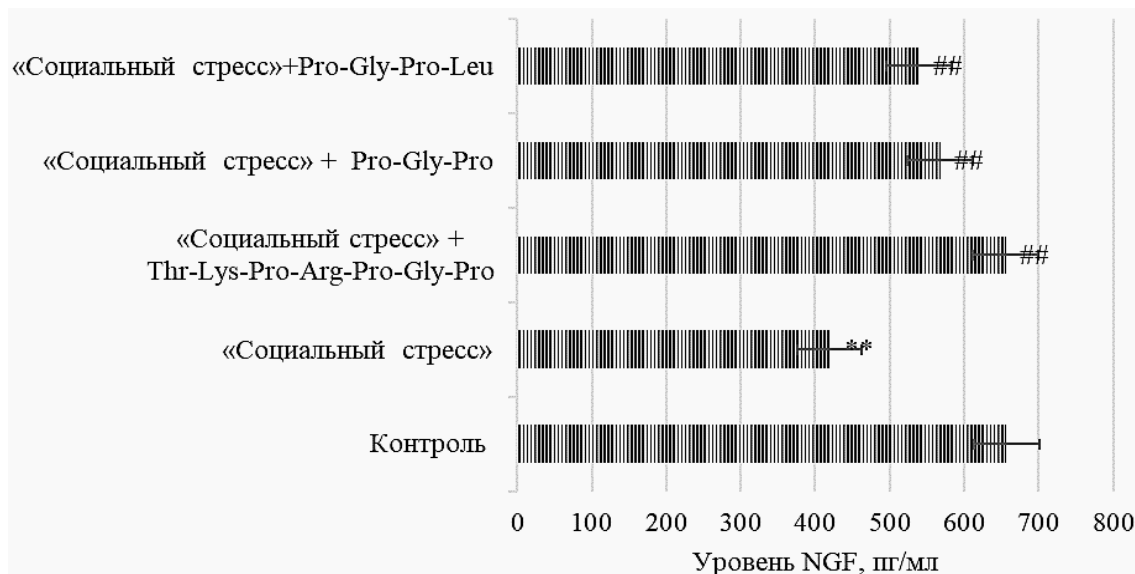
Введение глипролиновых соединений Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu привело к повышению уровня NGF в сравнении с группой животных с «социальным стрессом» на 40 % ($p \leq 0,01$); 20 % ($p \leq 0,05$) и 17 % ($p \leq 0,05$) соответственно.

На рис. 2 представлены результаты, отражающие влияние глипролиновых нейропептидов на уровень

NGF в сыворотке крови белых крыс с субмиссивным типом поведения в условиях «социального» стресса.

В группе животных «социальный стресс» с субмиссивным типом поведения отмечалось снижение уровня NGF в 1,6 раза ($p \leq 0,01$) в сравнении с контролем.

Глипролиновые соединения (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro) способствовали увеличению уровня фактора роста нервов на 56 % ($p \leq 0,01$), 35 % ($p \leq 0,01$) и 28 % ($p \leq 0,01$) соответственно по сравнению с группой «социальный стресс».



** $p \leq 0,01$ – относительно контроля; ## $p \leq 0,01$ – относительно группы «социальный стресс».

Рис. 2. Уровень NGF в сыворотке крови белых крыс с субмиссивным типом поведения в условиях «социального» стресса под влиянием глипролиновых нейропептидов

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что воздействие «социального стресса» приводит к снижению экспрессии фактора роста нервов, что сопоставимо с результатами других экспериментальных исследований. Установлено, что снижение уровня NGF в условиях стрессового воздействия связано со снижением процессов нейрогенеза. В свою очередь, наблюдаемое восстановление уровня NGF под влиянием глипролиновых нейропептидных препаратов Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu, свидетельствует об их стресс-протекторной активности, в результате чего развивается и нейропротекторный эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование установило наличие у Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu стресс-протекторного действия за счет восстановления уровня фактора роста нервов, что определяет необходимость дальнейшего изучения с возможностью последующего их применения с целью восстановлению системы адаптации организма к стрессу.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Nerve Growth Factor, Stress and Diseases / F.M. Ceci, G. Ferraguti, C. Petrella [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*. 2021. Vol. 28, № 15. P. 2943–2959. doi: 10.2174/0929867327999200818111654.
2. Кузник Б. И., Давыдов С. О., Ланда И. В. Фактор роста нервов (NGF) и его роль в условиях нормы и патологии // *Успехи физиологических наук*. 2019. Т. 50, № 4. С. 64–80.
3. Levy M.J.F., Boule F., Steinbusch H.W. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology

and treatment of depression // *Psychopharmacology*. 2018. Vol. 235. P. 2195–2220. doi: 10.1007/s00213-018-4950-4

4. Santucci D., Racca A., Alleve E. When nerve growth factor met behavior // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021. Vol. 1331. P. 205–214. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7_13.

5. Жуйкова С.Е. Глипролины – регуляторные пептиды с интегративным действием // *Интегративная физиология*. 2020. Т. 1, № 4. С. 303–316. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316.

6. The modern view on the role of glyprolines by metabolic syndrome / N.F. Myasoedov, L.A. Lyapina, L.A. Andreeva [et al.] // *Medical Care Research and Review*. 2021. Vol. 41, № 5. P. 2823–2840. doi: 10.1002/med.21748. Epub 2020 Nov 5.

7. 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. № 15 (3). С. 79–85. doi: 10.17021/2020.15.3.79.85.

8. The Influence of Selank on the Level of Cytokines Under the Conditions of "Social" Stress / A.L. Yasenyavskaya, M.A. Samotruева, A.A. Tsibizova [et al.] // *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology*. 2021. Vol. 16, № 2. P. 162–167. doi: 10.2174/1574884715666200704152810.

REFERENCES

1. Ceci F.M., Ferraguti G., Petrella C. et al. Nerve Growth Factor, Stress and Diseases. *Current Medicinal Chemistry*. 2021;28(15):2943–2959. doi: 10.2174/0929867327999200818111654.
2. Kuznik B.I., Davydov S.O., Landa I. V. Nerve growth factor (NGF) and its role in normal and pathological conditions. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Achievements of physiological sciences*. 2019;50(4):64–80. (In Russ.).
3. Levy M.J.F., Boule F., Steinbusch H.W. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology*. 2018; 235:2195–2220. doi: 10.1007/s00213-018-4950-4

4. Santucci D, Racca A, Alleva E. When Nerve Growth Factor Met Behavior. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1331:205–214. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7_13.

5. Zhuykova S.E. Glyprolins are regulatory peptides with an integrative effect. *Integrativnaya fiziologiya = Integrative physiology*. 2020;1(4):303–316. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316. (In Russ.).

6. Myasoedov N.F., Lyapina L.A., Andreeva L.A. et al. The modern view on the role of glyprolins by metabolic syndrome. *Medical Care Research and Review*. 2021;41(5):2823–2840. doi: 10.1002/med.21748. Epub 2020 Nov 5.

7. Yasenyavskaya A.L., Samotrueva M.A., Tsbizova A.A. et al. The effect of glyprolins on lipid peroxidation in the hypothalamic and prefrontal regions of the brain under conditions of "social" stress. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2020;15(3):79–85. doi 10.17021/2020.15.3.79.85. (In Russ.).

8. Yasenyavskaya A.L., Samotrueva M.A., Tsbizova A.A. et al. The Influence of Selank on the Level of Cytokines Under the Conditions of "Social" Stress. *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology*. 2021;16(2):162–167. doi: 10.2174/1574884715666200704152810.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Анна Леонидовна Ясенявская – кандидат медицинских наук, доцент, руководитель Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2998-2864>

Александра Александровна Цибизова – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9994-4751>, sasha3633@yandex.ru

Людмила Александровна Андреева – руководитель сектора регуляторных пептидов, Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3927-8590>, landr@img.ras.ru

Николай Федорович Мясоедов – доктор химических наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела химии физиологически активных веществ, Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1294-102X>, nfm@img.ras.ru

Ольга Александровна Башкина – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>, bashkina1@mail.ru

Марина Александровна Самотруева – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5336-4455>, ms1506@mail.ru

Статья поступила в редакцию 09.09.2021; одобрена после рецензирования 21.10.2021; принята к публикации 26.10.2021.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

Anna L. Yasenyavskaya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Research Center, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2998-2864>

Alexandra A. Tsbizova – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9994-4751>, sasha3633@yandex.ru

Lyudmila A. Andreeva – Head of the Regulatory Peptides Sector, Institute of Molecular Genetics of the National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3927-8590>, landr@img.ras.ru

Nikolay F. Myasoedov – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Chemistry of Physiologically Active Substances, Institute of Molecular Genetics of the National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1294-102X>, nfm@img.ras.ru

Olga A. Bashkina – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>, bashkina1@mail.ru

Marina A. Samotrueva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5336-4455>, ms1506@mail.ru

The article was submitted 09.09.2021; approved after reviewing 21.10.2021; accepted for publication 26.10.2021.