

УДК: 616.45-001.1.3



ГЛИПРОЛИНЫ КАК МОДУЛЯТОРЫ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ В УСЛОВИЯХ «СОЦИАЛЬНОГО» СТРЕССА

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

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук, Россия, 123182, г. Москва, площадь академика И.В. Курчатова, д. 2

E-mail: yasen_9@mail.ru

Получено 21.06.2019

Рецензия (1) 08.08.2019

Рецензия (2) 14.08.2019

Принята к печати 20.08.2019

Важнейшим направлением развития современной медицинской науки является изучение защитных, компенсаторных и патологических реакций организма, возникающих в ответ на действие различных стрессогенных факторов с целью последующей разработки способов фармакологической коррекции. В качестве перспективных средств коррекции стресс-индуцированных нарушений иммунитета интерес представляют представители группы глипролинов: лекарственный препарат Селанк и пептидное соединение Pro-Gly-Pro.

Цель исследования – изучение иммуномодулирующего действия глипролинов на модели «социального» стресса.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на нелинейных крысах-самцах (6–8 мес.). В качестве экспериментального «социального» стресса использовали модель сенсорного контакта. Животные были разделены на группы (n=10): группа «контроль»; группа животных с агрессивным и субмиссивным типами поведения, сформированные в условиях экспериментального «социального» стресса в течение 20 дней и 2 опытные группы – животные, которым на фоне «социального» стресса внутрибрюшинно вводили Селанк (100 мкг/кг) и Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг) 1 раз в сутки в условиях стрессорного воздействия в течение 20 дней. Функциональную активность иммунной системы изучали с помощью стандартных иммунофармакологических методов: реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ), реакции прямой гемагглютинации (РПГА), латексного теста по изучению фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови и оценки лейкоцитарной формулы.

Результаты. Установлено, что в условиях «социального» стресса изменения иммунного реагирования имеют разнонаправленный характер, что подтверждает теорию «иммунного дисбаланса» при действии стрессирующих факторов. В результате изучения влияния глипролинов в условиях «социального» стресса было установлено, что Селанк и Pro-Gly-Pro проявили себя как эффективные иммунокорректоры, восстанавливая клеточную и гуморальную реакции иммуногенеза, а также фагоцитарную активность нейтрофилов и показатели лейкоцитарной формулы.

Заключение. Данное исследование расширяет представление об общих закономерностях иммунореагирования в условиях стресс-индуцированных состояний с целью последующей разработки фармакологической стратегии коррекции выявленных нарушений посредством веществ нейропептидной структуры.

Ключевые слова: глипролины, Селанк, Pro-Gly-Pro, «социальный» стресс, реакция гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ), реакция прямой гемагглютинации (РПГА), фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ), лейкоцитарная формула

Список сокращений: РГЗТ – реакция гиперчувствительности замедленного типа, РПГА – реакция прямой гемагглютинации, ФИ – фагоцитарный индекс, ФЧ – фагоцитарное число

Для цитирования: М.А. Самотруева, А.Л. Ясенявская, О.А. Башкина, Н.Ф. Мясоедов, Л.А. Андреева. Глипролины как модуляторы иммунореактивности в условиях «социального» стресса. *Фармация и фармакология*. 2019;7(4):224-230. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-224-230

© М.А. Самотруева, А.Л. Ясенявская, О.А. Башкина, Н.Ф. Мясоедов, Л.А. Андреева, 2019

For citation: M.A. Samotrueva, A.L. Yasenyavskaya, O.A. Bashkina, N.F. Myasoedov, L.A. Andreeva. Glyprolines as modulators of immunoreactivity within conditions of "social" stress. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(4):224-230. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-224-230

GLYPROLINES AS MODULATORS OF IMMUNOREACTIVITY WITHIN CONDITIONS OF “SOCIAL” STRESS

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

¹ Astrakhan State Medical University,
121, Bakinskaya Str., Astrakhan, Russia, 414000

² Institute of Molecular Genetics of the Russian Academy of Sciences,
2, Academician Kurchatov Square, Moscow, Russia, 123182

E-mail: yasen_9@mail.ru

Received 21 June 2019

Review (1) 8 August 2019

Review (2) 14 August 2019

Accepted: 20 August 2019

The most important direction in the development of modern medical science is the study of protective, compensatory and pathological reactions of the organism that occur in response to various stress factors. The aim of the study is the subsequent development of methods for pharmacological correction of these reactions. The remedies for the correction of stress-induced immunity disorders are represented by the glyprolin group – the Selank drug and the Pro-Gly-Pro peptide compound – and are of particular interest.

The aim of the experiment was to study the immunomodulating effect of glyprolines on the basis of the “social stress” model.

Materials and methods. The experiment was performed on non-linear male rats aged 6-8 months. A model of a sensor contact was used as a model of the experimental “social stress”. The animals were divided into groups (n = 10): a “control” group was represented by individuals with aggressive and submissive types of behavior, formed within the conditions of the experimental “social stress” for 20 days; and 2 experimental groups in which the animals were intraperitoneally administered Selank (100 µg/kg) and Pro-Gly-Pro (100 µg/kg) against the background of the experimental “social” stress once a day for 20 days. A functional activity of the immune system was studied on the basis of standard immunopharmacological tests: a delayed-type hypersensitivity test (DTH test), a direct agglutination test (DAT), a latex test for studying the Neutrophil phagocytic rate of peripheral blood, and the assessment of the leucogram.

Results. It has been established, that within the conditions of the “social” stress, the changes in the immune response are multidirectional. That fact confirms the theory of “the immune disbalance” caused by the action of stressors. As a result of studying the effect of glyprolines within the conditions of “the social stress”, Selank and Pro-Gly-Pro proved to be effective immunocorrectors, restoring cellular and humoral immunogenesis reactions as well as the phagocytic activity of neutrophils and leucogram indices.

Conclusion. The carried out study expands understanding of the immunoreaction pathogenesis within the stress-induced conditions in order to further develop a pharmacological strategy for correcting the revealed disorders through the substances of the neuropeptide structure.

Keywords: glyprolines, Selank, Pro-Gly-Pro, social stress; delayed-type hypersensitivity (DTH) test; direct agglutination test (DAT); phagocytic index (Phi); phagocytic number (PhN), leucogram

ВВЕДЕНИЕ

Исследования, посвященные изучению механизмов развития дисфункциональных изменений со стороны иммунной системы в условиях стресса, а также разработка способов их коррекции, представляют собой одно из основных направлений развития современной иммунологии и фармакологии. Действие стрессогенных факторов, вне зависимости от их природы, способствует «напряжению» гомеостаза организма в целом и иммунной системы в частности, что подтверждено многими работами по изучению адаптационного синдрома, в которых, например, процессы инволюции тимико-лимфатического аппарата, рассматриваются, как обязательная часть стрессовой триады. Стресс-индуцированные иммунные нарушения могут развиваться на любой стадии стрессорной реакции, способствуя снижению адаптивных возможностей организма и развитию, например,

вторичных иммунодефицитных состояний, аутоиммунных и аллергических процессов [1–3].

В последнее время значительно повысился интерес к исследованиям, направленным на поиск средств коррекции изменений иммунного ответа, морфофункциональных нарушений в иммунокомпетентных клетках и органах на фоне воздействия различных факторов стресса [4, 5]. Величайшим достижением молекулярной биологии и медицины стала возможность синтеза биорегуляторов, в частности пептидной природы, и создание на их основе новых высокоэффективных лекарств, проявляющих в том числе и стресспротекторные свойства [6–8]. В результате исследований последних лет выделен новый класс регуляторных пептидов — глипролинов, большинство из которых перспективны в качестве терапевтических агентов [9]. Следует отметить, что на данный момент в клинической медицине активно используется представитель

данной группы – Селанк, синтезированный в Институте молекулярной генетики Российской академии наук. Данный лекарственный препарат был создан путем присоединения трипептида Pro-Gly-Pro к С-концам нестабильного регуляторного пептида – тафтсина, что позволило решить проблему стабилизации *in vivo* и дополнить его эффектами самого Pro-Gly-Pro [10]. Наряду с уже зарегистрированным препаратом Селанк, существенный интерес с позиций перспективности практического внедрения в клиническую фармакологию представляет и сам трипептид Pro-Gly-Pro. Этот пептид является структурным фрагментом Селанка, и кроме того обладает своей собственной физиологической активностью [9, 11]. Анализ экспериментальных данных подтверждает уникальность свойств препаратов глипролиновой структуры, заключающейся в сочетании психо-, нейро- и иммунотропной активности [9, 12, 13], и делает перспективным изучение различных аспектов фармакологического действия глипролинов с целью расширения возможностей практического применения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучение иммуномодулирующего действия глипролинов на модели «социального» стресса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Лабораторные исследования

Исследование выполнено на 70 белых нелинейных крысах (самцы, 6–8-месячного возраста), полученных из вивария лаборатории физиологии, морфологии, генетики и биомедицины ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет» (Россия, Астрахань). Крысы на протяжении всего эксперимента содержались в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с требованиями Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU), правилами, принятым «Международной конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986), Приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016г. «Об утверждении Правил лабораторной практики» и протоколу Этического комитета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России № 8 от 24 ноября 2015 г.

Экспериментальная модель

В качестве экспериментальной модели был выбран «социальный» стресс. Основным методическим приемом данной экспериментальной модели является постоянное проживание партнеров в условиях сенсорного контакта, который формирует у животных агрессивный и субмиссивный типы поведения [14–17]. Эта модель широко используется для

изучения различных аспектов влияния хронического опыта агрессии на нейрохимию мозга, физиологические функции, поведение и состояние животных, и является высокопродуктивной в плане получения новых и оригинальных данных и возможностей их интерпретации, что позволяет говорить о релевантности данного состояния животных тому, что наблюдается у людей.

Самцов в условиях эксперимента попарно помещали в клетки, разделенные перегородкой, препятствующей физическому контакту, но имеющей отверстия, обеспечивающие сенсорный контакт. Каждый день перегородку снимали на 10 мин, что приводило в подавляющем большинстве к агонистическим столкновениям (конфронтациям) [14]. Были сформированы группы животных с альтернативными типами поведения: агрессивным типом – в случае повторного опыта побед (победитель, агрессор), и субмиссивным – в случае поражений (жертва). Проявление агрессии у экспериментальных животных выражалось в виде вертикальных и боковых стоек («угроза») или атаки. Социальная пассивность проявлялась различными актами индивидуального поведения: локомоцией, обнюхиванием, аутогрумингом, движениями на месте, вертикальными «защитными» стойками, неподвижностью.

Экспериментальные группы

Лабораторные животные с агрессивным и субмиссивным типом поведения были разделены на группы по 10 особей:

- группа интактных самцов;
- группа животных, которые на протяжении 20 дней подвергались стрессорному воздействию (сенсорный контакт);
- группа особей, получавших внутривентриально Селанк в дозе 100 мкг/кг/сут с 1-го дня стрессорного воздействия (сенсорный контакт) курсом 20 дней;
- группа крыс, получавших внутривентриально Pro-Gly-Pro в дозе 100 мкг/кг/сут с 1-го дня стрессорного воздействия (сенсорный контакт) курсом 20 дней.

Методы

Изучение функциональной активности иммунной системы животных проводили согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» с использованием стандартных иммунофармакологических методов [18]: реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) с определением индекса реакции, реакции прямой гемагглютинации (РПГА) с определением титра антител, латексного теста по изучению фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови. Кроме того, определяли общее количество лейкоцитов в крови и лейкоцитарную

формулу. Важно отметить, что при формировании специфического иммунного ответа у лабораторных животных в условиях эксперимента при постановке РГЗТ и РПГА в качестве антигенного стимула применяли корпускулярный Т-зависимый антиген – эритроциты барана.

Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови применяли латексный тест с использованием гепаринизированной крови животных. В качестве тест-объекта использовали меланово-формальдегидные латексы. Активность нейтрофилов определяли по следующим показателям: фагоцитарный индекс или % фагоцитоза (количество нейтрофилов с латексом из 100); фагоцитарное число (кол-во частиц латекса/100).

Для определения содержания количества лейкоцитов крови исследуемых животных осуществляли забор крови при выведении животных из эксперимента из крупных сосудов шейной области. Подсчет осуществляли в камере Горяева. Процентное соотношение отдельных форм лейкоцитов оценивали в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе.

Статистическая обработка результатов

Результаты эксперимента статистически обрабатывали с использованием программ: Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1. Для обработки полученных результатов использовали параметрический метод с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенных экспериментов было установлено, что длительные межсамцовые конфронтации вызывали подавление РГЗТ и РПГА у животных и с агрессивным и с субмиссивным типами поведения по сравнению с контрольными животными. Индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа у агрессоров снизился более чем на 45% ($p < 0,01$), у жертв – более чем на 30% ($p < 0,05$). В отношении гуморального звена иммунитета у животных-агрессоров наблюдались более выраженные изменения показателей: снижение титра антител у агрессоров – более чем на 80% ($p < 0,001$), у жертв – более чем на 50% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными показателями (табл. 1).

Таблица 1 – Влияние глипролинов на формирование РГЗТ и РПГА в условиях «социального» стресса

Экспериментальные группы (n=10)	Показатели (M ± m)	Индекс РГЗТ, %	Титр антител в РПГА, Ig
Животные с агрессивным типом поведения			
Контроль		30,83 ± 3,52	224,77 ± 23,27
«Социальный» стресс		16,57 ± 1,75**	40,46 ± 5,81***
Селанк (100 мкг/кг/сут) + «социальный» стресс		30,38 ± 3,48##	210,56 ± 22,54###
Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + «социальный» стресс		29,40 ± 3,63##	253,21 ± 23,27###
Животные с субмиссивным типом поведения			
Контроль		30,83 ± 3,52	224,77 ± 23,27
«Социальный» стресс		20,78 ± 2,54*	103,55 ± 11,64***
Селанк (100 мкг/кг/сут) + «социальный» стресс		28,26 ± 2,66#	231,19 ± 34,91##
Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + «социальный» стресс		28,57 ± 2,55#	138,71 ± 12,84#

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно группы «стресс» (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений).

Как видно из представленных в таблице 1 результатов, глипролины способствовали сохранению показателей обоих звеньев иммунитета. Индекс РГЗТ у агрессоров был выше в условиях введения Селанка и Pro-Gly-Pro в среднем на 80% ($p < 0,01$), у жертв – в среднем на 30% ($p < 0,05$) относительно стрессированных животных. Что касается образования антиэритроцитарных антител в РПГА, то показатели титра геагглютининов также оставались выше значений группы «стресс» у животных с агрессивным типом поведения в среднем более чем в 5 раз ($p < 0,001$). У животных с субмиссивным типом поведения при введении Селанка показатель был выше, чем в группе «стресс» в 2,2 раза, а в группе,

получавшей Pro-Gly-Pro – в 1,3 раза ($p < 0,05$, $p < 0,01$) (табл. 1).

При изучении показателей фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови животных, подверженных действию «социального» стресса, было выявлено повышение фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) у крыс как с агрессивным, так и с субмиссивным типами поведения. Отмечалось увеличение фагоцитарного индекса на 18% у агрессоров ($p > 0,05$) и практически на 30% у жертв ($p < 0,05$), фагоцитарного числа – на 40% у агрессоров и на 20% у жертв ($p > 0,05$), что свидетельствует о гиперреактивности неспецифического звена иммунной системы (табл. 2).

Таблица 2 – Влияние глипролинов на фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях «социального» стресса

Экспериментальные группы (n=10)	Показатели (M ± m)	Фагоцитарный индекс	Фагоцитарное число, %
Животные с агрессивным типом поведения			
Контроль		17,7 ± 1,68	53,3 ± 3,66
«Социальный» стресс		21,0 ± 1,85	74,3 ± 7,37*
Селанк (100 мкг/кг/сут) + «социальный» стресс		16,3 ± 1,87	57,6 ± 4,23
Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + «социальный» стресс		15,9 ± 1,74#	58,7 ± 3,23
Животные с субмиссивным типом поведения			
Контроль		17,7 ± 1,68	53,3 ± 3,66
«Социальный» стресс		22,9 ± 1,61*	63,7 ± 4,73
Селанк (100 мкг/кг/сут) + «социальный» стресс		18,4 ± 1,58	50,5 ± 4,65
Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + «социальный» стресс		20,2 ± 1,83	54,0 ± 3,72

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно группы «стресс» (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений).

При оценке показателей фагоцитоза в группе животных, получавших глипролины (Селанк, Pro-Gly-Pro) на фоне воздействия «социального» стресса, было установлено, что введение данных соединений приводит к сохранению параметров неспецифической иммунореактивности. Снижение фагоцитарного числа отмечалось у агрессоров и жертв в среднем на 20% ($p > 0,05$) по сравнению со стрессированными животными. При оценке фагоцитарного индекса у агрессоров наблюдалось незначительное снижение данного показателя, у жертв – его сохранение на уровне интактных животных. При этом хотелось бы отметить, что наиболее выраженные изменения исследуемых показателей были отмечены в условиях введения трипептида Pro-Gly-Pro у агрессоров, но менее выражены у жертв (табл. 2).

Важным этапом нашей работы было определение общего количества лейкоцитов, а также изучение показателей лейкоцитарной формулы. В условиях «социального» стресса отмечалось снижение общего количества лейкоцитов ($p < 0,05$) как у агрессоров (–29,1%), так и у жертв (–28,2%) по отношению к показателям контрольной группы. В лейкоцитарной формуле у стрессированных животных отмечалось снижение процентного содержания эозинофилов на 28,6% ($p < 0,05$) у агрессоров и более чем на 40% ($p < 0,01$) у жертв. Также следует отметить статистически значимое увеличение сегментоядерных нейтрофилов в среднем в 2 раза ($p < 0,001$), палочкоядерных – более чем на 50% ($p < 0,01$) у агрессоров и практически в 2 раза у жертв ($p < 0,01$) (табл. 3).

Установлено, что в группе животных, которым вводили глипролины на фоне стресса, показатель общего количества лейкоцитов был выше относительно зна-

чений контрольных значений. Введение данных препаратов у стрессированных животных способствовало увеличению общего количества лейкоцитов относительно группы «стресс»: в группе агрессоров введение Селанка и Pro-Gly-Pro – практически в 2 раза ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно); в группе жертв Селанк – более чем в 1,5 раза ($p < 0,01$), при введении Pro-Gly-Pro отмечались незначительные изменения ($p > 0,05$).

Количество эозинофилов у агрессоров под воздействием Селанка понижалось меньше, чем у животных без фармакологической поддержки. Введения Pro-Gly-Pro стрессированным животным способствовало сохранению и было выше относительно группы «стресс» на 30% ($p < 0,05$). В лейкоцитарной формуле у крыс с субмиссивным типом поведения определены изменения процентного содержания эозинофилов в сторону увеличения, что составило в среднем 31% ($p < 0,05$) относительно стрессированных особей. Кроме того, у особей с агрессивным типом поведения введение Селанка на фоне стресса приводило к сохранению содержания палочкоядерных форм нейтрофилов относительно интактных животных, что было ниже на 12% ($p < 0,05$) относительно стрессированных животных. В условиях введения Pro-Gly-Pro отмечалось повышение, однако менее выраженное, чем в группе негативного контроля по сравнению с контрольными показателями. При введении Селанка и Pro-Gly-Pro у животных с субмиссивным типом поведения количество палочкоядерных нейтрофилов было ниже значений группы «стресс» в среднем на 50% ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно). Процентное содержание сегментоядерных форм нейтрофилов было ниже во всех группах более чем на 40% относительно стрессированных животных (табл. 3).

Таблица 3 – Влияние глипролинов на показатели лейкоцитарной формулы животных в условиях «социального» стресса

Экспериментальные группы (n=10)	Показатели (M ± m)	Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Эозинофилы, %	Палочкоядерные нейтрофилы, %	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %
Животные с агрессивным типом поведения							
Контроль		11,7 ± 0,93	2,8 ± 0,33	2,2 ± 0,23	12,7 ± 1,59	81,5 ± 5,95	0,83 ± 0,15
«Социальный» стресс		8,3 ± 0,82*	2,0 ± 0,21*	3,4 ± 0,25**	26,7 ± 1,81***	67,1 ± 4,27	0,71 ± 0,10
Селанк (100 мкг/кг/сут) + «социальный» стресс		15,7 ± 1,24###	2,4 ± 0,20	2,1 ± 0,36#	16,0 ± 2,10##	78,7 ± 4,87	0,86 ± 0,11
Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + «социальный» стресс		15,9 ± 1,54##	2,6 ± 0,21#	3,0 ± 0,60	16,1 ± 1,52##	77,0 ± 3,81	0,86 ± 0,11
Животные с субмиссивным типом поведения							
Контроль		11,7 ± 0,93	2,8 ± 0,33	2,2 ± 0,23	12,7 ± 1,59	81,5 ± 5,95	0,83 ± 0,15
«Социальный» стресс		8,4 ± 0,77*	1,6 ± 0,11**	4,1 ± 0,40**	27,1 ± 2,11***	66,4 ± 4,77	0,71 ± 0,10
Селанк (100 мкг/кг/сут) + «социальный» стресс		13,1 ± 0,58###	2,1 ± 0,22#	2,1 ± 0,37##	16,1 ± 2,57##	78,9 ± 4,87	0,86 ± 0,11
Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + «социальный» стресс		9,7 ± 0,69	2,1 ± 0,22#	2,0 ± 0,30##	15,0 ± 1,51###	79,9 ± 5,01	1,0 ± 0,10#

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно группы «стресс» (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного эксперимента было установлено, что под воздействием «социального» стресса изменения иммунореактивности имеют разнонаправленный характер, что свидетельствует о формировании иммунного дисбаланса, проявляющегося активацией одних и подавлением других звеньев иммунитета. Так, стрессирование животных с агрессивным и субмиссивным типами поведения сопровождалось подавлением показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, на фоне увеличения фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа. Кроме этого, выявлены характерные проявления стресс-реакций со стороны системы крови: снижение общего количества лейкоцитов и эозинофилов, а также увеличение нейтрофилов.

В результате изучения активности глипролинов в условиях «социального» стресса было установлено, что применяемые соединения в опытных группах проявили себя как эффективные иммунокорректоры, сохраняя реакции иммуногенеза (клеточную и гуморальную) и показатели фагоцитарной актив-

ности, а также оказывая на лейкоцитарные ростки крови протекторный эффект. Полученные данные свидетельствуют о наличии у изучаемых соединений иммуномодулирующих свойств. Важно отметить, что влияние глипролинов на иммунную систему наблюдали и ранее [19, 20, 21], но в данном аспекте действие пептидов изучается впервые.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данное исследование актуализирует поиск новых иммунокорректоров среди представителей нового класса регуляторных пептидов – глипролинов, большинство из которых перспективны в качестве терапевтических агентов. Фундаментальный подход данной работы подчеркивает важность научных изысканий в области иммунореагирования в условиях стресс-индуцированных состояний, в частности «социального» стресса, с целью последующей разработки фармакологической стратегии коррекции посредством Селанка и его фрагментов, как представителей глипролинов, характеризующихся широким спектром действия, а также высокой степенью безопасности.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

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

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Булгакова О.С. Иммунитет и различные стадии стрессорного воздействия // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 4. – С. 31–35.
2. Хныченко Л.К., Сапронов Н.С. Стресс и его роль в развитии патологических процессов // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 2–15.
3. Deak T., Quinn M., Cidlowski J.A., Victoria N.C., Murphy

- A.Z., Sheridan J.F. Neuroimmune mechanisms of stress: sex differences, developmental plasticity, and implications for stress-related disease // *Stress*. – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. 367–380. DOI: 10.3109/10253890.2015.1053451
4. Титов В.Н. Биологическая функция стресса, врожденный иммунитет, реакция воспаления и артериальная гипертензия // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2008. – № 12. – С. 3–16.
 5. Федорова О.В., Краюшкина Н.Г., Шефер Е.Г. Постстрессовая модуляция органов иммуногенеза // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2010. – Т. 3, № 35. – С. 8–12.
 6. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ашмарин И.П. Пептидергическая регуляция гомеостаза // *Успехи современной биологии*. – 2002. – Т. 122, № 2. – С. 190–203.
 7. Smith E.M. Neuropeptides as signal molecules in common with leukocytes and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2008. – Vol. 22, № 1. – P. 3–14. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.08.005
 8. Ашмарин И.П., Королева С.В. Закономерности взаимодействия и функциональный континуум нейропептидов (на пути к единой концепции): Обзор // *Вестник РАМН*. – 2002. – № 6. – С. 40–48.
 9. Ляпина Л.А., Мясоедов Н.Ф., Григорьева М.Е., Шубина Т.А., Андреева Л.А. Современная концепция регуляторной роли пептидов глипролинового ряда в коррекции функции системы гемостаза при развитии сахарного диабета // *Известия Российской академии наук, серия биологическая*. – 2013. – № 4. – С. 453–462.
 10. Телешова Е.С., Бочкарев В.К., Сюняков Т.С., Бугаева Т.П., Незнамов Г.Г. Результаты клинико-фармакологического исследования пептидного анксиолитика селанка. // *Психиатрия*. – 2010. – Т. 46, №4. – С. 26–35.
 11. Сторожевых Т.П., Тухбатова Г.Р., Сенилова Я.Е., Пинелис В.Г., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние семакса и его фрагмента Pro-Gly-Pro на кальциевый гомеостаз нейронов и их выживаемость в условиях глутаматной токсичности // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2007. – Т. 143, № 5. – С. 538–541.
 12. Копылова Г.Н., Бакаева З.В., Бадмаева С.Е., Умарова Б.А., Самонина Г.Е., Гусева А.А. Терапевтические эффекты глипролинов (PGP, GP, PG) в отношении стрессогенных нарушений поведения крыс // *Бюлл. Эксперим. биологии и медицины*. – 2007. – Т.143, №2. – С. 124–127.
 13. Скребицкий В.Г., Касян А.П., Поваров И.С., Кондратенко П.В., Сломинский П.А. Нейропептидный препарат Селанк: биологическая активность и фундаментальные механизмы действия // *Нервные болезни*. – 2016. – № 4. – С. 52–56.
 14. Кудрявцева Н.Н. Серотонергический контроль агрессивного поведения: новые подходы – новые интерпретации (обзор) // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. – 2015. – Т. 65, № 5. – С. 546. DOI: 10.7868/S0044467715050081
 15. Avgustinovich D.F., Kovalenko I.L., Kudryavtseva N.N. A model of anxious depression: persistence of behavioral pathology // *Neurosci and Behav Physiol*. – 2005. – Vol. 35, № 9. – P. 917–924. DOI: 10.1007/s11055-005-0146-6
 16. Grippo A.J., Wu K.D., Hassan I., Carter C.S. Social isolation in prairie voles induces behaviors relevant to negative affect: toward the development of a rodent model focused on co-occurring depression and anxiety // *Depression and Anxiety*. – 2008. – №25. – P. 17–26. DOI: 10.1002/da.20375
 17. Koolhaas J.M., de Boer S.F., Buwalda B., Meerlo P. Social stress models in rodents: Towards enhanced validity // *Neurobiol Stress*. – 2017. – Feb; 6: P. 104–112. DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.09.003
 18. Миронов Н.А., Бунятян Н.Д., Васильев Н.А., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепехин В.К., Коробов Н.В., Меркулов В.А., Орехов С.Н., Сакаева И.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2013. – 944 с.
 19. Snelgrove R.J. Targeting of a common receptor shared by CXCL8 and N-Ac-PGP as a therapeutic strategy to alleviate chronic neutrophilic lung diseases // *Eur. J. Pharmacol*. – 2011. – № 667. – P. 1–5. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.05.073
 20. Kolomin T., Shadrina M., Morozova M., Volkova A., Andreeva L., Slominsky P. et al. The temporary dynamics of inflammation-related genes expression under tuftsin analog Selank action // *Molecular Immunology*. – 2014. – Vol. 58, № 1. – P. 50–55. DOI: 10.1016/j.molimm.2013.11.002.
 21. Volkova A., Shadrina M., Kolomin T., Andreeva L., Limborska S., Myasoedov N. et al. Selank administration affects the expression of some genes involved in gabaergic neurotransmission // *Frontiers in Pharmacology*. – 2016. – № 7. – P. 31.

АВТОРЫ

Самотруева Марина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5336-4455. E-mail: ms1506@mail.ru

Ясенявская Анна Леонидовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-2998-2864. E-mail: yasen_9@mail.ru

Башкина Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой

факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-4168-4851. E-mail: bashkina1@mail.ru

Мясоедов Николай Федорович – академик РАН, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение Институт молекулярной генетики Российской академии наук. ORCID: 0000-0003-1294-102X. E-mail: nfm@img.ras.ru

Андреева Людмила Александровна – руководитель сектора, федеральное государственное бюджетное учреждение Институт молекулярной генетики Российской академии наук. ORCID: 0000-0002-3927-8590. E-mail: landr@img.ras.ru