

УДК: 616.45-001.1/.3:547.853.3:615.015



ВЛИЯНИЕ ГЛИПРОЛИНОВ НА УРОВЕНЬ АПОПТОТИЧЕСКИХ И НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В УСЛОВИЯХ «СОЦИАЛЬНОГО» СТРЕССА

А.Л. Ясенявская¹, А.А. Цибизова¹, Л.А. Андреева², Н.Ф. Мясоедов²,
О.А. Башкина¹, М.А. Смотровуева¹

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение Институт молекулярной генетики
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»
123182, Россия, г. Москва, пл. академика Курчатова, д. 2

E-mail: yasen_9@mail.ru

Получена 04.10.2021

После рецензирования 17.11.2021

Принята к печати 25.11.2021

Цель. Изучить влияние глипролиновых нейропептидных соединений Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu на уровень апоптотических (каспаза-3, каспаза-8, фактор некроза опухоли) и нейротрофических (фактор роста нервов и нейротрофический фактор головного мозга) факторов в сыворотке крови белых крыс в условиях экспериментального моделирования «социального» стресса.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проводили на 90 нелинейных белых крысах-самцах 6-месячного возраста. В процессе моделирования «социального» стресса все крысы были разделены по типу поведения на «агрессоров» и «жертв». В исследовании формировались экспериментальные группы (n=10): контрольные особи; группы крыс, в течение 20 дней подвергавшиеся воздействию стресса; группы животных, получавших внутривенно в дозе 100 мкг/кг/сут, начиная с 1-го дня воздействия стресс-фактора, курсом 20 дней глипролиновые соединения Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu. Влияние соединений на уровень апоптотических и нейротрофических факторов оценивали путем определения уровня каспазы-3, каспазы-8, фактора некроза опухоли, фактора роста нервов и нейротрофического фактора головного мозга сыворотки крови белых крыс методом иммуноферментного анализа.

Результаты. По результатам проведенного исследования было установлено, что в условиях «социального» стресса наблюдалось усиление апоптотических процессов, сопровождающихся увеличением уровня каспазы-3, каспазы-8, TNF- α в сыворотке крови белых крыс, а также снижение концентрации нейротрофических факторов: BDNF и NGF. Введение глипролиновых соединений на фоне стресса способствовало восстановлению уровня исследуемых показателей, что, вероятнее всего, связано с наличием у глипролинов антиапоптотического и нейропротекторного действия за счет ингибирования каспаза-зависимого каскада реакций апоптоза, а также индукции синтеза нейротрофических факторов, обладающих антиапоптотической активностью.

Заключение. Таким образом, введение глипролиновых нейропептидных соединений Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu в условиях стрессогенного воздействия способствует восстановлению уровня иницирующей и эффекторной каспаз, а также нейротрофических факторов. По итогу проведенного эксперимента наблюдается антиапоптотический эффект за счет ингибирования каспаза-зависимого каскада реакций, а также стресс-протекторный за счет восстановления уровня нейротрофических факторов мозга.

Ключевые слова: глипролины; нейропептиды; «социальный» стресс; апоптоз; каспазы; фактор некроза опухоли; нейротрофический фактор мозга; фактор роста нервов

Список сокращений: TNF- α – фактор некроза опухоли; NGF – фактор роста нервов; BDNF – нейротрофический фактор головного мозга; ЦНС – центральная нервная система; cIAP – клеточный ингибитор белков апоптоза.

Для цитирования: А.Л. Ясенявская, А.А. Цибизова, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов, О.А. Башкина, М.А. Смотровуева. Влияние глипролинов на уровень апоптотических и нейротрофических факторов в условиях «социального» стресса. *Фармация и фармакология*. 2021;9(6):485-494. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-485-494

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

For citation: A.L. Yasyenyavskaya, A.A. Tsybizova, L.A. Andreeva, N.F. Myasoedov, O.A. Bashkina, M.A. Samotruyeva. Effect of glyprolines on the level of apoptotic and neurotrophic factors under conditions of "social" stress. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(6):485-494. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-485-494

EFFECT OF GLYPROLINES ON THE LEVEL OF APOPTOTIC AND NEUROTROPHIC FACTORS 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
121, Bakinskaya Str., Astrakhan, Russia, 414000

² Institute of Molecular Genetics of National Research Centre «Kurchatov Institute»
2, Academician Kurchatov Square, Moscow, Russia, 123182

E-mail: yasen_9@mail.ru

Received 04 Oct 2021

After peer review 17 Nov 2021

Accepted 25 Nov 2021

The aim of the article was to study the effect of glyproline neuropeptide compounds Thr–Lys–Pro–Arg–Pro–Gly–Pro (Selank), Pro–Gly–Pro and Pro–Gly–Pro–Leu, on the level of apoptotic factors (caspase-3, caspase-8, the tumor necrosis factor) and neurotrophic factors (the nerve growth factor and the brain neurotrophic factor) in the blood serum of white rats under the experimental modeling of “social” stress.

Materials and methods. The experimental studies were carried out on 90 nonlinear white male rats aged 6 months. By the type of behavior, in the process of “social” stress modeling, all the rats were divided into “aggressors” and “victims”. In the study, the following experimental groups (n=10) were formed: control individuals; groups of the rats exposed to stress for 20 days; groups of the animals treated intraperitoneally at the dose of 100 µg/kg/day, starting from the 1st day of the stress factor exposure, with a course of 20 days of glyproline compounds Thr–Lys–Pro–Arg–Pro–Gly–Pro (Selank), Pro–Gly–Pro and Pro–Gly–Pro–Leu. The effect of the compounds on the level of apoptotic and neurotrophic factors was assessed by determining the level of caspase-3, caspase-8, the tumor necrosis factor, the nerve growth factor and the brain neurotrophic factor of white rat blood serum by enzyme immunoassay.

Results. According to the results of the study, it was found out that under the conditions of “social” stress, there was an increase in the apoptotic processes accompanied by an increase in the level of caspase-3, caspase-8, TNF-α in the blood serum of white rats, as well as a decrease in the concentration of neurotrophic factors – BDNF and NGF. The administration of glyproline compounds against the background of stress, contributed to the restoration of the studied indicators level, which is most likely due to the presence of antiapoptotic and neuroprotective effects in glyprolines due to the inhibition of the caspase-dependent cascade of apoptosis reactions, as well as the induction of the synthesis of neurotrophic factors with the antiapoptotic activity.

Conclusion. Thus, the administration of glyproline neuropeptide compounds Thr–Lys–Pro–Arg–Pro–Gly–Pro (Selank), Pro–Gly–Pro and Pro–Gly–Pro–Leu under stress conditions, contributes to the restoration of the initiating and effector caspases level, as well as of neurotrophic factors. As a result of the experiment, an anti-apoptotic effect is observed due to the inhibition of the caspase-dependent cascade of reactions, as well as a stress-protective effect is observed due to the restoration of the brain neurotrophic factors level.

Keywords: glyprolins; neuropeptides; “social” stress; apoptosis; caspases; tumor necrosis factor; brain neurotrophic factor; nerve growth factor

Abbreviations: TNF-α – tumor necrosis factor; NGF – nerve growth factor; BDNF – Brain-derived Neurotrophic Factor; CNS – central nervous system; cIAP – cellular inhibitor of apoptosis proteins.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время особый интерес представляют научные работы, отражающие результаты изучения патологического влияния стрессогенных факторов, в том числе и «социального» стресса, на различные системы организма [1, 2]. Исследования последних лет доказывают тот факт, что длительное воздействие стресса способствует формированию неврологических, иммунных, эндокринных, оксидантных, метаболических и других видов расстройств, что в конечном итоге, приводит к развитию нарушений молекулярно-клеточных механизмов запрограммированной гибели клеток, в том числе и

апоптоза нейронов [3, 4]. На сегодняшний день пристальное внимание уделяется оценке роли апоптотических и нейротрофических факторов в реализации стрессовой реакции.

Наиболее информативными показателями в оценке апоптотических процессов являются инициаторные и эффекторные каспазы, которые активируя друг друга, запускают каспазный каскад [5–7]. Доказано, что при воздействии на организм стресс-факторов активация апоптотических процессов нейронов происходит за счет инициации каспазой-8 эффекторной каспазы-3 [8–10]. Установленный процесс инициации характерен для развития апоптоза в лимфоид-

ных и эндотелиальных клетках, что, в свою очередь, способствует развитию иммунной дисфункции, а также патологии сердечно-сосудистой, мочевыделительной и других систем [11, 12]. Доказано, что в результате воздействия стрессогенных факторов наблюдается развитие каспаза-зависимого апоптоза, что, в еще большей степени, усугубляется накоплением свободных радикалов. Каспаза-зависимый путь – путь «рецепторов смерти», расположенных на поверхности клетки, характерен для неповрежденных клеток; митохондриальный путь, опосредованный семейством белков Bcl-2, характерен для патологически измененных клеток. Путь «рецепторов смерти» регулируется с помощью цитокинов и является более коротким, чем другой путь – опосредованный митохондриями, но функционально оба они тесно связаны друг с другом.

Не менее важным участником апоптотических процессов является фактор некроза опухоли (TNF- α). Установлено, что в результате воздействия стрессовых факторов наблюдается формирование комплекса TNF- α с рецепторами Fas с последующим запуском сигнальных молекул, который активирует каспазу-3 и 8, что приводит к необратимому повреждению нейронов [12]. Доказано, что наряду с выраженной провоспалительной активностью, фактор некроза опухоли способствует увеличению секреции воспалительных медиаторов и индукции апоптоза, за счет связывания с рецепторами на мембране клетки-мишени, в частности с мембранным рецептором TNF-R2 [13, 14]. При этом происходит инактивация молекул TRAF2, которые, в свою очередь, поддерживают процесс запуска белков-ингибиторов апоптоза cIAP. Кроме того, TNF- α вызывает гибель клеток по механизму некроза, способствуя образованию активных форм кислорода, вызывающих деструкцию мембран и гибель клетки-мишени. Вышеперечисленное позволяет отнести данный цитокин к одному из важных участников апоптоза. Доказано, что фактор некроза опухоли играет важную роль в патогенезе таких заболеваний, как инфаркт миокарда, хронической почечной недостаточности, бронхиальной астмы [14], а также выявлено его иницирующее влияние на развитие аутоиммунной патологии [13]. Установлено, что фактор некроза опухоли повышен у пациентов с психоневрологическими и нейродегенеративными заболеваниями, а также травматическими повреждениями головного мозга [15].

При рассмотрении нейротрофиновой гипотезы развития различных патологических нарушений, в том числе апоптоза, таким нейротрофическим факторам, как фактор роста нервов и нейротрофический фактор мозга, обладающим выраженной нейроспецифичностью, отводится важное значение в проявлении нейропротекторного действия. Данное действие реализуется за счет способности нейротрофических факторов к индукции синтеза антиапоптотических

белков и ингибированию проапоптотических, оказывая влияние тем самым на выживаемость и дифференцировку отдельных популяций нейронов. В ряде работ отражена прямая зависимость апоптоза от баланса NGF и BDNF, которые активируя рецепторы тирозинкиназ, оказывают нейропротекторное действие [16–18].

Установлено, что фактор роста нервов привлекает внимание ученых в качестве перспективного средства лечения различных психоневрологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и депрессия [19]. Результаты исследований, полученные в последнее время, указывают на то, что наряду с непосредственным влиянием на нервную систему, NGF оказывает многофакторное воздействие на организм [20–22]. Фактор роста нервов играет ключевую роль в регуляции процессов регенерации, что обусловлено влиянием на механизмы поддержания гомеостаза, воспаления, пролиферации и ремоделирования тканей. Доказана способность фактора роста нервов к индукции высвобождения иммуноактивных нейропептидов и нейротрансмиттеров, а также к влиянию на врожденные и адаптивные иммунные реакции [20, 21]. Следует отметить, что уровень экспрессии нейротрофического фактора головного мозга отражает эффективность лечения гипоксически-ишемических, травматических и токсических поражений ЦНС [22]. Установлено также, что уровень сывороточного BDNF имеет отрицательную корреляционную связь со степенью выраженности тревожных расстройств и даже в ряде случаев определяет развитие нейродегенеративных процессов [23, 24].

Таким образом, апоптотические и нейротрофические факторы играют роль активных участников в реализации адаптационных механизмов к стрессовым воздействиям различного генеза и определяют перспективность рассмотрения их в качестве мишени для фармакологических средств со стресспротекторной активностью [24].

В настоящее время особый интерес вызывают нейропептидные соединения, обладающие разносторонней фармакологической активностью, в том числе и стресспротекторной [25]. На основе нейропептидов синтезируется большое количество высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов [26]. Следует отметить, что нейропептиды способны проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать фармакологическое действие в минимальных концентрациях [27]. Пептидные препараты, являясь модуляторами физиологических процессов, способны контролировать экспрессию клеточных мессенджеров и цитокинов, оказывая тем самым влияние на запуск апоптотических процессов в нервной системе и выполняя функцию антиапоптотической защиты [28]. На сегодняшний день в ряду пептидных соединений в отдельную группу выделены регуляторные пептиды глипролиновой природы

[29], самым значимым представителем которых является зарегистрированный лекарственный препарат Селанк (Товарный знак №199370), синтезированный учеными Института молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» с помощью присоединения Pro–Gly–Pro к С-концам тафтсина, первоначально используемого в качестве иммуномодулятора [30]. В практической медицине Селанк применяется с целью улучшения мнестических функций [31], оказывая антиастеническое, адаптогенное, противогипоксическое [32] и актопротекторное воздействие [33]. В настоящее время отечественными учеными ведущих научных организаций детально изучается фармакологическое действие глипролинов [27–35]. Установлено, что данный класс пептидов способен предотвращать атеросклеротические процессы и уменьшать тромбообразование за счет активации фибринолитического и антикоагулянтного механизма [33]. В исследованиях показано, что глипролиновые пептиды оказывают гепатотропное действие [34]. Результаты ряда экспериментальных данных продемонстрировали гипогликемическую и гиполипидемическую активность указанных соединений [27]. Существенный интерес с позиции перспективного терапевтического агента представляет и сам трипептид Pro–Gly–Pro, который обладает выраженной физиологической активностью [30]. Многочисленными работами установлено, что уникальность глипролиновых нейропептидов заключается в их плейотропности, а именно в сочетании психо- [25], нейро- [35], ноотропных эффектов [26]. Доказано наличие иммунотропной активности глипролинов [36], что подтверждается их участием в индукции различных нейротрофических факторов, про- и противовоспалительных цитокинов, и регуляции процессов апоптоза [34, 35]. Вышеописанные свойства актуализируют необходимость детального изучения фармакологического действия нейропептидов глипролиновой структуры.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние глипролиновых нейропептидных соединений Thr–Lys–Pro–Arg–Pro–Gly–Pro (Селанк), Pro–Gly–Pro и Pro–Gly–Pro–Leu на уровень апоптотических (каспаза-3, каспаза-8 и фактор некроза опухоли) и нейротрофических (фактор роста нервов и нейротрофический фактор головного мозга) факторов в сыворотке крови белых крыс в условиях экспериментального моделирования «социального» стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лабораторные исследования

Исследование проводили на 90 белых крысах-самцах 6-месячного возраста, полученных из вивария лаборатории физиологии, морфологии, генетики и биомедицины ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет» Минздрава России (Россия, Астрахань). Содержание лабораторных животных отвечало требованиям нормативной доку-

ментации^{1,2,3}. Эксперимент проводился на основании протокола Этического комитета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России № 8 от 24 ноября 2015 г.

Экспериментальная модель

Модель «социального» стресса реализовывалась путем обеспечения условий проживания крыс при наличии сенсорного контакта и отсутствии физического с последующим формированием агрессивного и субмиссивного типа поведения [35] при размещении животных попарно в клетках, разделенных прозрачной перегородкой. С целью наблюдения за межсамцовыми конфронтациями ежедневно на 10 мин снимали перегородку, по результатам чего были сформированы группы крыс «агрессоров» и «жертв». Агрессивность крыс оценивалась по наличию вертикальных и боковых стоек и атаки, а субмиссивность – по наличию неподвижности, обнюхивания, аутогруминга, вертикальных «защитных» стоек [37–39].

Экспериментальные группы

В исследовании формировались экспериментальные группы (n=10): контрольные особи; животные, в течение 20 дней подвергавшиеся воздействию стресса; группы крыс, получавших внутрибрюшинно в дозе 100 мкг/кг/сут, начиная с 1-го дня воздействия стресс-фактора, курсом 20 дней глипролиновые соединения Thr–Lys–Pro–Arg–Pro–Gly–Pro (Селанк), Pro–Gly–Pro и Pro–Gly–Pro–Leu.

Выбор дозы глипролиновых соединений основан на предварительном изучении выраженности психомодулирующего эффекта путем оценки поведенческих реакций с помощью психофармакологических установок. Исследования проводили при введении глипролиновых соединений в дозах 25, 50, 100 и 200 мкг/кг/сут. Было установлено, что наибольшую активность глипролины проявляли в дозировках 100 и 200 мкг/кг/сут. В связи с чем, в качестве экспериментальной дозы в дальнейшем была выбрана наименьшая – 100 мкг/кг/сут.

Методы

Влияние нейропептидов глипролиновой структуры на уровень каспазы-3, каспазы-8, фактора некроза опухоли, нейротрофического фактора мозга и фактора роста нервов в сыворотке крови белых крыс оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием иммунологического анализатора «Multiscan FC» и применением высокочувствительных наборов

¹ Директива Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU). – Изд-во: Санкт-Петербург, 2012. – 50 с.

² «Международная конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986).

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики».

ELISA Kit for Caspase-8 (США); ELISA Kit for Caspase-3 (США); ELISA Kit for Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) (США), ELISA Kit for Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (США); ELISA Kit for Nerve Growth Factor (NGF) (США). Сыворотку перед использованием выдерживали при комнатной температуре в течении двух часов, центрифугировали 20 минут при 1000 об/мин, далее немедленно подвергали анализу. Выбор данного вида биологического материала сделан на основании анализа литературных данных [40, 41].

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2007, BIostat 2008 Professional 5.8.4.3 с учетом критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, отражающие влияние глипролинов на уровень каспаз-3 и 8 в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса, представлены в таблице 1.

При формировании «социального» стресса у животных с агрессивным типом поведения уровень каспазы-3 увеличился в 1,8 раза ($p \leq 0,01$) по отношению к контролю. При введении глипролиновых нейропептидных соединений было отмечено снижение исследуемого показателя: при Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк) – в 1,6 раза ($p \leq 0,01$), Pro-Gly-Pro – в 1,5 раза ($p \leq 0,01$) и Pro-Gly-Pro-Leu – в 1,3 раза ($p \leq 0,01$) в сравнении с группой стресса.

В группе стрессированных животных с субмиссивным типом поведения уровень каспазы-3 увеличился на 60% ($p \leq 0,01$) по отношению к контрольной группе животных. При введении Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк) отмечалось снижение показателя на 50% ($p \leq 0,01$), Pro-Gly-Pro – на 29% ($p \geq 0,05$) и Pro-Gly-Pro-Leu – на 10% ($p \geq 0,05$) в сравнении с группой «социального» стресса.

Формирование «социального» стресса привело к увеличению уровня каспазы-8 в 2,6 раза ($p \leq 0,01$) в сравнении с контрольной группой крыс. Введение глипролиновых соединений Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu способствовало снижению данного показателя в 2,2 раза ($p \leq 0,01$), в 1,7 ($p \leq 0,01$) и в 1,5 раза ($p \geq 0,01$) соответственно по отношению к группе стрессированных животных.

Уровень каспазы-8 в группе стрессированных животных с субмиссивным типом поведения увеличился в 2,4 раза ($p \leq 0,01$) по отношению к интактным животным. Введение глипролиновых нейропептидных соединений Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu способствовало снижению уровня изучаемого показателя в 1,9 ($p \leq 0,01$), в 2,4 ($p \leq 0,01$) и 1,3 раза ($p \geq 0,01$) соответственно по сравнению с группой «социального» стресса.

В таблице 2 представлены результаты, отражающие влияние нейропептидов глипролиновой структуры на уровень TNF- α в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса.

Формирование «социального» стресса у животных с агрессивным типом поведения привело к увеличению уровня фактора некроза опухоли на 45% ($p \leq 0,01$) в сравнении с контрольной группой. На фоне введения глипролиновых соединений Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu было отмечено снижение данного показателя на 30% ($p \leq 0,01$), 25% ($p \leq 0,01$) и 22% ($p \leq 0,05$) соответственно по отношению к группе стрессированных особей.

В группе крыс с субмиссивным типом поведения при формировании стресса уровень TNF- α увеличился на 52% ($p \leq 0,01$) в сравнении с контролем. Соединения Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu вызвали снижение данного показателя на 33% ($p \leq 0,01$), 22% ($p \leq 0,05$) и 23% ($p \leq 0,05$) по отношению к группе «социального» стресса.

На рисунке 1 показаны результаты, отражающие влияние глипролинов на уровень NGF в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса.

В группе животных с «социальным» стрессом и агрессивным типом поведения наблюдалось снижение уровня NGF на 40% ($p \leq 0,01$) в сравнении с интактными крысами. При введении глипролинов Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu было отмечено повышение уровня исследуемого фактора на 40% ($p \leq 0,01$); 20% ($p \leq 0,05$) и 17% ($p \leq 0,05$) соответственно в сравнении с группой «социального» стресса.

Формирование «социального» стресса в группе животных с субмиссивным типом поведения привело к снижению уровня NGF более чем на 30% ($p \leq 0,01$) в сравнении с контрольной группой. На фоне введения глипролинов (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu) было отмечено повышение уровня фактора роста нервов на 56% ($p \leq 0,01$), 36% ($p \leq 0,01$) и 29% ($p \leq 0,01$) соответственно по сравнению с группой «социальный» стресс.

На рисунке 2 представлены результаты, отражающие влияние глипролинов на уровень нейротрофического фактора BDNF в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса.

В группе стрессированных животных с агрессивным типом поведения было отмечено снижение уровня нейротрофического фактора головного мозга на 40% ($p \leq 0,01$) в сравнении с контрольной группой. Соединения Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu увеличивали уровень мозгового нейротрофического фактора по отношению к стрессированной группе животных на 45% ($p \leq 0,01$); 26% ($p \leq 0,05$) и 24% ($p \leq 0,05$) соответственно.

Таблица 1 - Уровень каспазы-3 и каспазы-8 в сыворотке крови белых крыс в условиях экспериментального «социального» стресса под влиянием нейропептидов глипролиновой структуры

Группы экспериментальных животных	Каспаза 3 (пг/мл)	Каспаза 8 (пг/мл)
Контроль	17,41±1,22	2,33±0,91
Животные с агрессивным типом поведения		
«Социальный» стресс	30,62±2,13**	6,14±1,21**
«Социальный» стресс + Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк)	19,22±2,01##	2,78±0,76##
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro	20,61±2,23##	3,65±0,56#
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro-Leu	23,76±2,14##	3,98±0,82
Животные с субмиссивным типом поведения		
«Социальный» стресс	27,83±2,21**	5,64±0,87**
«Социальный» стресс + Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк)	18,67±1,21##	2,96±0,89#
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro	22,57±2,13	2,36±0,81##
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro-Leu	25,43±2,87	4,36±0,99

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

Таблица 2 – Уровень TNF- α в сыворотке крови белых крыс в условиях экспериментального «социального» стресса под влиянием нейропептидов глипролиновой структуры

Группы экспериментальных животных	TNF- α (пг/мл)
Контроль	78,65 ±6,8
Животные с агрессивным типом поведения	
«Социальный» стресс	113,83±8,2**
«Социальный» стресс + Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк)	79,32±6,8##
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro	85,60±8,1##
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro-Leu	88,77±7,4#
Животные с субмиссивным типом поведения	
«Социальный» стресс	119,35±7,8**
«Социальный» стресс + Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк)	79,87±6,5##
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro	93,15±8,6#
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro-Leu	91,77±8,2#

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

В группе стрессированных крыс с субмиссивным типом поведения было отмечено снижение уровня BDNF на 45% ($p \leq 0,01$) в сравнении с контрольными животными.

При введении глипролиновых соединений также отмечались изменения уровня исследуемого нейротрофического фактора в виде его статистически значимого повышения ($p \leq 0,01$): на фоне Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк) – на 52%, Pro-Gly-Pro – 35% и Pro-Gly-Pro-Leu – на 32% по отношению к группе животных, подверженных воздействию «социального» стресса.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящего исследования было установлено, что «социальный» стресс сопровождается сни-

жением уровня нейротрофического фактора мозга и фактора роста нервов, что связано с изменением нейропластичности с последующим угнетением нейрогенеза. В ряде экспериментальных работ доказано, что BDNF обладает выраженными нейропротекторными свойствами, способствуя угнетению клеточного апоптоза, препятствуя, в свою очередь, гибели нейронов и стимулируя рост холинергических нервных волокон [42, 43]. Установлено, что в условиях «социального» стресса наряду со снижением уровней нейротрофических факторов наблюдается повышение уровней каспазы-3 и каспазы-8, а также фактора некроза опухоли сыворотки крови белых крыс. Такая вариабельность указанных показателей, согласно данным литературы [44, 45], свидетельствует об усилении апоптотических процессов.

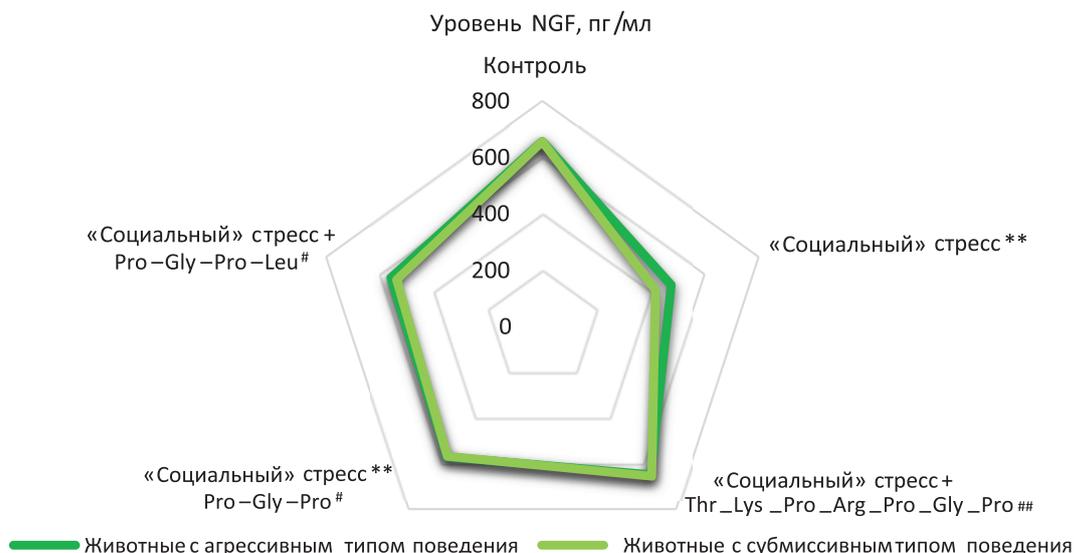


Рисунок 1 – Уровень фактора роста нервов в сыворотке крови белых крыс в условиях экспериментального «социального» стресса под влиянием нейропептидов глипролиновой структуры

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

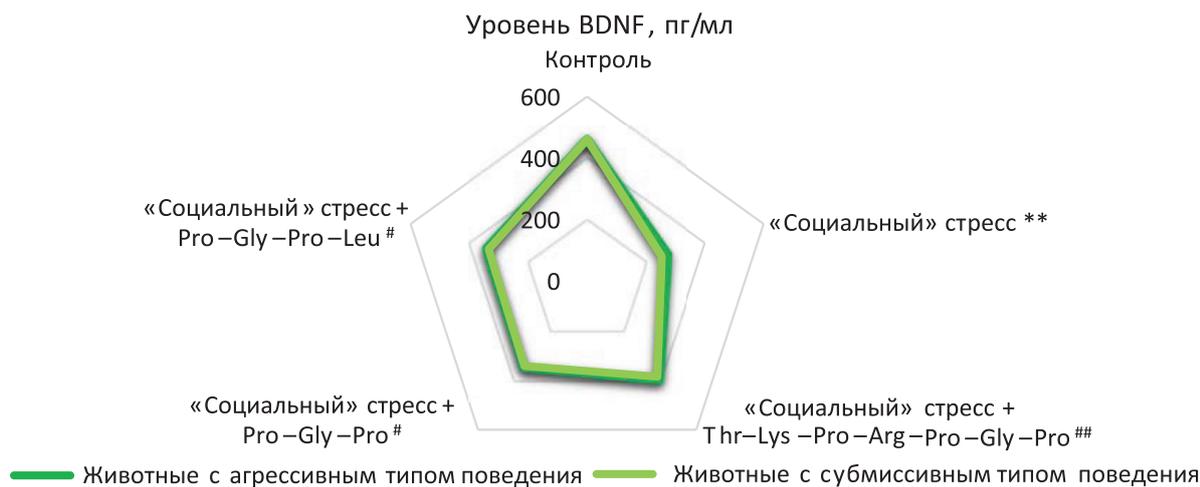


Рисунок 2 – Уровень нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови белых крыс в условиях экспериментального «социального» стресса под влиянием нейропептидов глипролиновой структуры

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

Существенная роль нейротрофических факторов в индукции или торможении апоптоза доказана и в других экспериментальных работах. Установлено, что NGF тормозит апоптоз при ряде нейродегенеративных заболеваний [20]. Кроме того, доказано, что фактор роста нервов и нейротрофический фактор головного мозга реализуют свое действие как непосредственно, так и через генетические механизмы индукции апоптотических процессов [5]. В противоположность ряд цитокинов, в частности человеческие интерфероны и фактор некроза опухоли, предположительно, оказывают стимулирующее действие на апоптоз [9], что также нашло подтверждение в наших экспериментах ранее [36].

Снижение экспрессии нейротрофических факторов в результате стрессогенных воздействий различной природы и восстановление его уровня продол-

жительным введением средств коррекции привели к созданию нейротрофической гипотезы развития стресс-индуцированной депрессии. Согласно данной концепции изменение уровня нейротрофических факторов является ключевым механизмом формирования и разработки подходов к лечению подобных нарушений [17]. Данный факт подтверждается установленным снижением уровня фактора роста нервов и нейротрофического фактора мозга при формировании депрессивного состояния и повышением: в процессе фармакотерапии, а также положительной корреляцией уровней со степенью улучшения состояния [7]. Доказано, что эффективность антидепрессивной и стресс-протекторной терапии достигается за счет их воздействия лекарственных препаратов на интенсивность процессов нейрогенеза и нейрональную

пластичность [24]. Установленная корректирующая активность глипролиновых нейропептидов в отношении уровня нейротрофических факторов при «социальном» стрессе, согласно литературным данным [25], свидетельствует о проявлении Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu выраженных антистрессорных и нейропротекторных эффектов.

Наряду с этим, установлено, что введение глипролиновых нейропептидных соединений Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu на фоне «социального» стресса способствует снижению уровня апоптотических показателей – капсазы-3, капсазы-8 и фактора некроза опухоли, что опосредовано возможным ингибированием каспаза-зависимого каскада реакций разрушения клеточных структур путем гидролиза ядерной ламины, расщепления адгезивных белков и разрушения цитоскелета. В случае каспаза-зависимого пути сигналом к началу реализации запрограммированной гибели нейроцитов являются патогенетические пути, формируемые при воздействии гипоксии, агентами различной природы (стрессогенными, физическими или химическими и т.д.) [10, 11]. Данный путь, наряду с каспазами, реализуется за счет связывания фактора некроза опухоли с рецепторами на мембране клетки-мишени. Ранее было доказано наличие антиоксидантного действия и способность нейропептидов влиять на уровень про- и противовоспалительных цитокинов [46]. Установлено, что нейропептидные соединения в условиях «социального» стресса вызывают выраженное ингибирование процессов свободнорадикального окисления и снижают концентрацию провоспалительных цитокинов таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α [46, 47]. На основании

полученных результатов можно сделать вывод о наличии у глипролинов антиапоптотического действия за счет влияния на уровень каспаз, концентрацию провоспалительных цитокинов и ингибирование процессов перекисного окисления липидов.

Регуляция апоптотических и нейротрофических процессов сложна, в ней задействованы различные цитокины в рамках большого количества сигнальных каскадов, что требует дальнейшего детального изучения [48, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время пристальное внимание уделяется оценке роли апоптотических и нейротрофических факторов в реализации стрессовой реакции. В связи с чем эффекторная каспаза-3 и иницирующая каспаза-8, фактор некроза опухоли, а также нейротрофические факторы (фактор роста нервов и нейротрофический фактор головного мозга) активно изучаются как мишени действия стресспротекторных препаратов нейропептидной структуры при различных патологических состояниях, в том числе вызванных длительным воздействием стрессогенных факторов. Проведенное исследование установило наличие у Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu антиапоптотической активности за счет ингибирования каспаза-зависимого каскада реакций апоптоза. Наряду с этим, определено выраженное стресс-протекторное действие за счет восстановления уровня нейротрофических факторов мозга. Полученные результаты актуализируют дальнейшее детальное изучение каспаза-зависимого и опосредованного нейротрофическими факторами механизма антистрессорного эффекта глипролинов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Л. Ясенявская – сбор литературных данных, написание текста, постановка эксперимента, анализ полученных результатов, подготовка черновика рукописи; А.А. Цибизова – сбор литературных данных, постановка эксперимента, оценка результатов, обоснование и статистическая обработка полученных данных, подготовка черновика рукописи; Л.А. Андреева – синтез соединений, планирование исследования, редактирование рукописи, оценка полученных результатов; Н.Ф. Мясоедов – синтез соединений, планирование исследования, редактирование рукописи, оценка полученных результатов; окончательное утверждение для публикации рукописи; О.А. Башкина – планирование исследования, редактирование рукописи, оценка полученных результатов, окончательное утверждение для публикации рукописи; М.А. Самотруева – разработка концепции и дизайна исследования, планирование исследования, постановка эксперимента, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Benham G., Charak R. Stress and sleep remain significant predictors of health after controlling for negative affect // *Stress Health*. – 2019. – Vol. 35, No.1. – P. 59–68. DOI: 10.1002/smi.2840.
- Cohen, S. Gianaros P.J., Manuck S.B. A Stage Model of Stress and Disease // *Perspect. Psychol. Sci.* – 2016. – Vol. 11, No.4. – P. 456–463. DOI: 10.1177/1745691616646305.
- Magariños A.M., Schaafsma S.M., Pfaff D.W. Impacts of stress on reproductive and social behaviors // *Front Neuroendocrinol.* – 2018. – Vol. 49. – P. 86–90. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.01.002.
- O'Connor D. B., Thayer J.F., Vedhara K. Stress and Health: A Review of Psychobiological Processes // *Annu. Rev. Psychol.* – 2021. – Vol. 72. – P. 663–688. DOI: 10.1146/annurev-psych-062520-122331.
- Майборода А.А. Апоптоз: гены и белки // *Сибирский медицинский журнал*. – 2013. – № 3. – С. 130–135.
- Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals – A review // *Braz. J. Biol.* – 2021. – Vol. 81, No.4. – P. 1133–1143. DOI: 10.1590/1519-6984.228437.
- Park C. Rosenblat J.D., Brietzke E., Pan Z., Lee Y., Cao B., Zuckerman H., Kalantarova A., McIntyre R.S. Stress, epigenetics and depression: A systematic review // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2019. – Vol. 102. – P. 139–152. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.010.
- Дятлова А.С., Дудков А.В., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения // *Успехи современной биологии*. – 2018. – Т. 138, № 2. – С. 126–137. DOI: 10.7868/S0042132418020023.
- D'Arcy M.S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy // *Cell Biology International*. – 2019. – Vol. 43, No.6. – P. 582–592. DOI: 10.1002/cbin.11137.
- Jacotot, É. Caspase inhibition: From cellular biology and thanatology to potential clinical agents // *Médecine sciences (Paris)*. – 2020. – Vol. 36, No.12. – P. 1143–1154. DOI: 10.1051/medsci/2020222.
- Munoz-Pinedo C., López-Rivas A. A role for caspase-8 and TRAIL-R2/DR5 in ER-stress-induced // *Cell Death Differ.* – 2018. – Vol. 25. – Art. No. 226. DOI: 10.1038/cdd.2017.155.
- Kumar S. Caspase function in programmed cell death // *Cell Death Differ.* – 2007. – Vol. 14. – P. 32–43. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402060.
- Левитан Б.Н. Связь концентраций антиэндотоксиновых антител и фактора некроза опухолей с патологией гемостаза и фибринолиза при хронических гепатитах и циррозах печени / Б.Н. Левитан // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2017. – № 4. – С. 70–74. DOI: 10.25555/THR.2017.4.0813.
- Тополянская С. В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология / С. В. Тополянская. // *Архив внутренней медицины*. – 2020. – Т. 10, № 6. – С. 64–70. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.
- Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р., Романова Н.А., Серегин Ю.А. Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами // *Медицинская иммунология*. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 797–806. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806.
- Xu X., Lai Y., Hua Z.C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials // *Biosci. Rep.* – 2019. – Vol. 39, No.1. – Art. No. BSR20180992. DOI: 10.1042/BSR20180992.
- 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. DOI: 10.1134/S0301179819040052.
- Santucci D. When Nerve Growth Factor Met Behavior / D. Santucci, A. Racca, E. Alleva // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2021. – Vol. 1331. – P. 205–214. DOI: 10.1007/978-3-030-74046-7_13.
- Крыжановская С.Ю., Запара М.А., Глазачев О.С. Нейротрофины и адаптация к средовым стимулам: возможности расширения «терапевтического потенциала» (краткий обзор) // *Вестник международной академии наук. Русская секция*. – 2020. – № 1. – С. 36–43.
- Левчук Л.А., Вялова Н.М., Михалицкая Е.В., Семкина А.А., Иванова С.А. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – № 6. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28267>.
- Острова И.В., Голубева Н.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор) // *Общая реаниматология*. – 2019. – Том 15, № 1. – С. 70–86. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-70-86.
- Brigadski T., Lebmann V. The physiology of regulated BDNF release // *Cell and Tissue Research*. – 2020. – Vol. 382, No.1. – P. 15–45. DOI: 10.1007/s00441-020-03253-2.
- Cohen S., Gianaros P.J., Manuck S.B. A Stage Model of Stress and Disease // *Perspectives on Psychological Science*. – 2016. – Vol. 11, No. 4. – P. 456–463. DOI: 10.1177/1745691616646305.
- Duman R.S., Deyama S., Fogaça M.V. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants // *Eur. J. Neurosci.* – 2021. – Vol. 53, No.1. – P. 126–139. DOI: 10.1111/ejn.14630.
- Carr R., Frings S. Neuropeptides in sensory signal processing // *Cell Tissue Res.* – 2019. – Vol. 375, No.1 – P. 217–225. DOI: 10.1007/s00441-018-2946-3
- Канунникова Н.П. Нейропротекторные свойства нейропептидов // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2017. – Т. 15, №5. – P. 492–498. DOI: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-492-498.
- Маркелова Е.В., Зенина А.А., Кадыров Р.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга / Е.В. Маркелова, // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – № 5. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28099>.
- Тепляшина Е.А., Оловяникова Р.Я., Харитоновна Е.В., Лопатина О.Л., Кутяков В.А., Пашенко С.И., Салмина А.Б. Нейропептиды в регуляции активности головного мозга в норме и при нейродегенерации // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2020. – Т. 23, № 8. – С. 3–10. DOI: 10.29296/25877313-2020-08-01.
- Надорова А.В., Колик Л.Г. Экспериментальное изучение влияния пептидного анксиолитика селанка на когнитивные функции, нарушенные при остром и хроническом действии этанола // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2018. – Т. 81, № 5s. – С. 168–168. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5s-168-168.
- Королева С.В., Мясоедов Н.Ф. Семакс – универсальный препарат для терапии и исследований // *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. – 2018. – № 6. – С. 669–682.
- Tajti J., Szok D., Majláth Z., Tuka B., Csáti A., Vécsei L. Migraine and neuropeptides // *Neuropeptides*. – 2015. – Vol. 52. – P. 19–30. DOI: 10.1016/j.npep.2015.03.006.
- Вербенко В. А., Шакина Т. А. Особенности анксиолитического и стрессопротективного действия пептидного препарата Селанк® при терапии расстройств адаптации и посттравматического стрессового расстройства

- ства // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, №. 32. – С. 21–26.
33. Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Майстренко Е.С. Роль пептидов тафцина и селанка в регуляции первичного и плазменного гемостаза // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2017. – Т. 44, №2. – С. 228–230. DOI: 10.7868/S0002332917020126.
 34. Муронец Е.М., Донской Д.Н., Плетень А.П. Нейропептиды (обзор) // Концепции фундаментальных и прикладных научных исследований: сборник статей Международной научно-практической конференции (20 мая 2018 г., г. Оренбург). Ч. 3. – Уфа, 2018. – С. 135–139.
 35. Vyunova T.V., Andreeva L.A., Shevchenko K.V., Myasoedov N.F. An integrated approach to study the molecular aspects of regulatory peptides biological mechanism // Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. – 2019. – Vol. 62, No.12. – P. 812–822. DOI: 10.1002/jlcr.3785.
 36. Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Murtalieva V.K., Bashkina O.A., Myasoedov N.F., Andreeva L.A., Karaulov A.V. Experimental substantiation of application of Semax as a modulator of immune reaction on the model of “social” stress // Bull. Exp. Biol. Med. – 2019. – Vol. 166, No.6. – P. 754–758. DOI: 10.1007/s10517-019-04434-y.
 37. 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. 546–563. DOI: 10.7868/S0044467715050081.
 38. Avgustinovich D.F., Kovalenko I.L., Kudryavtseva N.N. A model of anxious depression: persistence of behavioral pathology // Neurosci. Behav. Physiol. – 2005. – Vol. 35, No.9. – P. 917–924. DOI: 10.1007/s11055-005-0146-6.
 39. Koolhaas J.M., de Boer S.F., Buwalda B., Meerlo P. Social stress models in rodents: Towards enhanced validity // Neurobiol. Stress. – 2017. – Vol. 6. – P. 104–112. DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.09.003.
 40. Bharani K.L., Ledreux A., Gilmore A., Carroll S.L., Granholm A.C. Serum pro-BDNF levels correlate with phospho-tau staining in Alzheimer’s disease // Neurobiol. Aging. – 2020. – Vol. 87. – P. 49–59. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.010.
 41. Sun D.B., Xu M.J., Chen Q.M., Hu H.T. Significant elevation of serum caspase-3 levels in patients with intracerebral hemorrhage // Clin. Chim. Acta. – 2017. – Vol. 471. – P. 62–67. DOI: 10.1016/j.cca.2017.05.021.
 42. Chakrapani S., Eskander N., De Los Santos L.A., Omisore B.A., Mostafa J.A. Neuroplasticity and the Biological Role of Brain Derived Neurotrophic Factor in the Pathophysiology and Management of Depression // Cureus. – 2020. – Vol. 12, No.11. – Art. No. e11396. DOI: 10.7759/cureus.11396.
 43. Colucci-D’Amato L., Speranza L., Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, No. 20, Art. No. 7777. DOI: 10.3390/ijms21207777.
 44. Lorente L., Martín M.M., Pérez-Cejas A., González-Rivero A.F., Argueso M., Ramos L., Solé-Violán J., Cáceres J.J., Jiménez A., García-Marín V. Serum caspase-3 levels during the first week of traumatic brain injury // Med. Intensiva. (Engl Ed). – 2021. – Vol. 45, No.3. – P. 131–137. DOI: 10.1016/j.medin.2019.09.005.
 45. Ge N., Westbrook R., Langdon J., Yang H., Marx R., Abadir P., Xue Q.L., Walston J.D. Plasma levels of corticosterone, tumor necrosis factor receptor 1 and interleukin 6 are influenced by age, sex and chronic inflammation in mice treated with acute temperature stress // Exp. Gerontol. – 2020. – Vol. 142. – Art. No.111136. DOI: 10.1016/j.exger.2020.111136.
 46. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Влияние семакса на уровень интерлейкина-1β в условиях «социального» стресса // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 1S. – С. 192–194. DOI: 10.17816/MAJ191S1192-194.
 47. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Цибизова А.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Влияние глипролинов на перекисное окисление липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга в условиях «социального» стресса // Астраханский медицинский журнал. – 2020. – Т. 15, №3. – С. 79–85. DOI: 10.17021/2020.15.3.79.85.
 48. Fricker L.D. Carboxypeptidase E and the identification of novel neuropeptides as potential therapeutic targets // Adv. Pharmacol. – 2018. – Vol. 82. – P. 85–102. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.09.001.
 49. Thiele T.E. Neuropeptides and Addiction: An Introduction // Int. Rev. Neurobiol. – 2017. – Vol. 136. – P. 1–3. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.07.001.

АВТОРЫ

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

Цибизова Александра Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9994-4751. E-mail: sasha3633@yandex.ru

Андреева Людмила Александровна – руководитель сектора, ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». ORCID ID: 0000-0002-3927-8590. E-mail: landr@img.ras.ru

Мясоедов Николай Федорович – доктор химических наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела, ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». ORCID ID: 0000-0003-1294-102X. E-mail: nfm@img.ras.ru.

Башкина Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4168-4851. E-mail: bashkina1@mail.ru

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