

## ВЛИЯНИЕ СЕМАКСА НА УРОВЕНЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 $\beta$ В УСЛОВИЯХ «СОЦИАЛЬНОГО» СТРЕССА

*А.Л. Ясенявская<sup>1</sup>, М.А. Самотруева<sup>1</sup>, Н.Ф. Мясоедов<sup>2</sup>, Л.А. Андреева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань;  
<sup>2</sup>ФГБУН «Институт молекулярной генетики РАН», Москва

## INFLUENCE OF SEMAX ON THE LEVEL OF INTERLEUKIN-1 $\beta$ IN THE CONDITIONS OF "SOCIAL" STRESS

*A.L. Yaseniyavskaya<sup>1</sup>, M.A. Samotrueva<sup>1</sup>, N.F. Myasoedov<sup>2</sup>, L.A. Andreeva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;  
<sup>2</sup>Institute of Molecular Genetics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Исследование, посвященное изучению влияния Семакса на уровень интерлейкина-1 $\beta$  в условиях «социального» стресса, выполнено на белых нелинейных крысах-самцах. Формирование стресс-реакции в условиях «социального» воздействия подтверждали наличием «стрессорной триады», включающей гипертрофию надпочечников, снижение числа эозинофилов в периферической крови и наличие эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка. Уровень сывороточного ИЛ-1 $\beta$  определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). «Социальный» стресс, сформированный в результате межсамцовых конфронтаций, сопровождается усилением цитокинопродукции, проявляющейся повышением концентрации интерлейкина-1 $\beta$ . На фоне введения Семакса стрессированным животным, можно говорить о данном представителе из группы нейропептидов, как о возможном средстве коррекции, способствующем снижению уровня ИЛ-1 $\beta$ .

**Ключевые слова:** Семакс; «социальный» стресс; иммунная система; интерлейкин-1 $\beta$ .

A study on the effect of Semax on the level of interleukin-1 $\beta$  under conditions of "social" stress was performed on non-white white rats-males. The formation of a stress reaction under the conditions of "social" exposure was confirmed by the presence of a "stress triad", including adrenal hypertrophy, a decrease in the number of eosinophils in the peripheral blood and the presence of erosive and ulcerative lesions of the gastric mucosa. The level of serum IL-1 $\beta$  was determined by the method of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). "Social" stress, formed as a result of inter-male confrontations, is accompanied by an increase in cytokine production, manifested by an increase in the concentration of interleukin-1 $\beta$ . Against the background of Semax administration to stressed animals, we can speak of this representative from the group of neuropeptides, as a possible means of correction, contributing to a decrease in the level of IL-1 $\beta$ .

**Keywords:** Semax; "social" stress; immune system; interleukin-1 $\beta$ .

**Введение.** В настоящее время изучение в условиях стресс-индуцированных состояниях неспецифических адаптационных реакций организма с характерными для них изменениями со стороны основных функциональных систем, в частности иммунной системы, становится все более актуальным. В экспериментальных моделях в последние годы подтверждается возможность не только подавляющего, но и активирующего эффекта стрессорных воздействий на функции иммунной системы. В развитии изменений, обусловленных стресс-индуцированным воздействием, ведущее место занимает продукция цитокинов (интерлейкинов, нейромедиаторов, гормонов, нейропептидов и др.), формирующих единую координирующую цитокиновую сеть, и играющих важную роль в регуляции миграции, пролиферации, дифференцировки и кооперации иммунокомпетентных и гемопоэтических клеток, а также в регуляции функций других клеточных элементов [1]. Изучение влияния

стрессирующих факторов, в частности формирующих «социальный» стресс, в рамках единой координирующей цитокиновой сети позволяет оценить степень участия интерлейкинов, в частности интерлейкина-1 $\beta$ , в патогенезе стресс-обусловленных изменений функций иммунной системы и актуализирует работы по поиску средств коррекции. Следует отметить что, несмотря на активное изучение данного аспекта реализации ответа на стрессогенное воздействие, экспериментальные работы по исследованию данного показателя в условиях «социального» стресса, а также способов коррекции при данном стрессогенном воздействии отсутствуют.

В настоящее время биологически активные пептиды, производные природных пептидных гормонов, в частности, АКТГ-подобных фрагментов, рассматриваются как потенциальные лекарственные средства нового класса. Несомненными достоинствами пептидов являются быстрая реакция организма на их

введение, практически полное отсутствие токсичности, а также тот факт, что продуктами деградации пептидов являются аминокислоты, которые вновь используются в качестве субстратов в метаболических процессах.

В качестве перспективного средства коррекции стресс-индуцированных нарушений со стороны иммунной системы несомненный интерес представляет лекарственный препарат Семакс, являющийся синтетическим гептапептидом — аналогом фрагмента АКТГ 4–10 (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), лишенный гормональной активности. Экспериментальные исследования активности этого пептида на животных показали, что он улучшает память и внимание, обладает антигипоксическим и антигеморрагическими эффектами, способствует уменьшению тяжести клинических и нейрофизиологических проявлений экспериментального ишемического инсульта. Клинические исследования показали его высокую эффективность при лечении интеллектуально-мнестических расстройств различного генеза [2]. Несмотря на то, что Семакс уже более 20 лет используется в клинической практике, до настоящего времени не определен весь спектр фармакологических эффектов данного пептида, в частности его возможные иммуномодулирующие свойства.

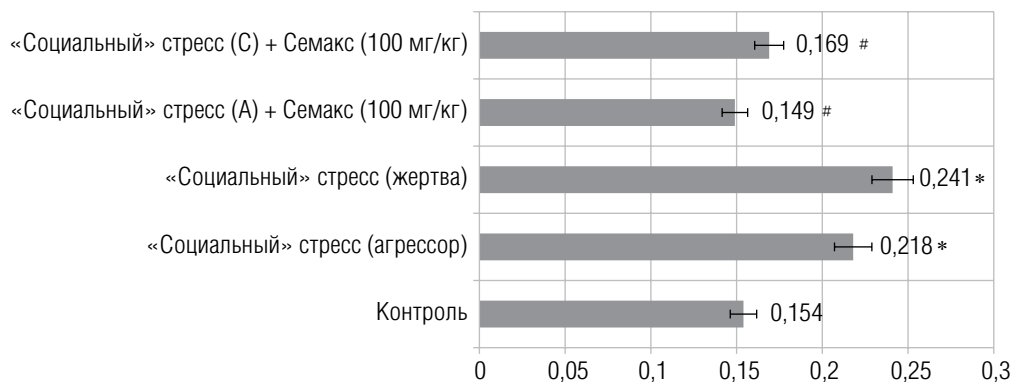
**Цель исследования:** изучить влияние Семакса на уровень интерлейкина-1 $\beta$  в условиях «социального» стресса.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на белых нелинейных крысах-самцах 6–8 мес. возраста. Все экспериментальные исследования над животными проводили в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики» с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях. Для создания в условиях эксперимента «социального» стресса

была выбрана модель межсамцовых конфронтаций. Данная модель основана на формировании у животных агрессивного и субмиссивного типов поведения в условиях парного дистантного сенсорного контакта [3]. Животные были разделены на 3 группы ( $n = 10$ ): 1-я — интактные самцы; 2-я — животные, подвергавшиеся воздействию «социального» стресса (20 дней); и 3-я — крысы, подвергавшиеся воздействию «социального» стресса (20 дней) и получавшие внутривнутрибрюшинно Семакс в дозе 100 мкг/кг/сут.

Уровень сывороточного ИЛ-1 $\beta$  определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Процедура выполнения ИФА проводилась согласно методическим указаниям, прилагаемым к наборам, предназначенным для исследований на животных (Rat ELISA). Результаты обрабатывали статистически с определением  $t$ -критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Значимость различий в экспериментальных группах оценивали при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Экспериментальный «социальный» стресс способствовал изменению уровня ИЛ-1 $\beta$  в сторону повышения у животных с агрессивным типом поведения более чем на 40 % ( $p < 0,05$ ), у крыс с субмиссивным типом практически на 60 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с показателями в группе интактных животных (рис. 1). Ранее считалось, что единственными факторами, способными вызвать продукцию ИЛ-1 $\beta$ , являются воспаление и иммунный ответ. В последние годы появились данные о том, что среди индукторов продукции ИЛ-1 $\beta$ , важное место может занимать и стрессогенное воздействие, что также нашло подтверждение и в нашей работе. При этом факторы каждой из указанных групп вызывают один и тот же процесс усиления продукции ИЛ-1 $\beta$ , однако результатом будет изменения функциональной активности определенного клеточного элемента, например, иммунокомпетентных клеток с последующим развитием воспаления, либо изменение функ-



**Рис. 1.** Концентрация ИЛ-1 $\beta$  под влиянием семакса в условиях «социального» стресса. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  — относительно контроля; # $p < 0,05$ ; ## $p < 0,01$ ; ### $p < 0,001$  — относительно группы «стресс»; А — агрессивный тип поведения, С — субмиссивный тип поведения

циональной активности нейронов, к примеру, на уровне синапсов.

Оценка влияния Семакса на уровень ИЛ-1 $\beta$  в условиях «социального» стресса показала, что данный нейропептид, вызывает подавление продукции интерлейкина, сопровождающееся снижением его уровня в среднем на 30 % ( $p < 0,05$ ) в группах животных с агрессивным и с субмиссивным типами поведения относительно стрессированных животных (см. рис. 1).

Принимая во внимание повышение концентрации интерлейкина-1 $\beta$  в условиях «социального» стресса, можно предположить, что влияние Семакса на уровень изучаемого цитокина, позволяет нивелировать стрессиндуцированное воздействие.

**Заключение.** В настоящее время в рамках единой цитокиновой сети организма назрела необходимость детального анализа, в основу которого может быть положена преимущественная функциональная активность отдельных цитокинов в различных стрессогенных воздействиях. «Социальный» стресс, сформированный в нашем эксперименте в результате межсамцовых конфронтаций, сопровождается усилением цитокинопродукции, проявляющейся повышени-

ем концентрации интерлейкина-1 $\beta$ . Принимая во внимания данный факт, важным элементом функционирования единой цитокиновой системы является обоснованное положение о том, что наряду с часто рассматриваемыми «классическими» индукторами продукции интерлейкинов, такими как воспаление и иммунный ответ, важное и не менее значимое место по последним данным занимает стресс. На фоне введения Семакса стрессированным животным, можно говорить о данном представителе из группы нейропептидов, как о возможном средстве коррекции, способствующем снижению уровня ИЛ-1 $\beta$ .

Таким образом, анализ результатов собственных исследований позволяет сделать вывод о необходимости дальнейшего детального изучения представителей различных семейств интерлейкинов и других участников цитокиновой сети в условиях стресса, с целью расширения базы данных, посвященных патогенезу стресс-обусловленных изменений организма, а также поиска оптимальных средств коррекции.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, в рамках научного проекта № 19-04-00461.

### Литература

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я. Интерлейкин-1 в цитокиновой сети: фундаментальные и прикладные аспекты // Успехи современной биологии. – 2007. – Т. 127. – № 6. – С. 570–579.
2. Левицкая Н.Г., Глазова Н.Ю., Себенцова Е.А., и др. Исследование спектра физиологической активности аналога актг 4-10 гептапептида семакс // Нейрохимия. – 2008. – Т. 25. – № 1. – С. 111–118.
3. Kudryavtseva NN. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. *Aggress Behav.* 1991;17(5):285-291.