

На правах рукописи

Ясенявская Анна Леонидовна

**НЕЙРОПЕПТИДНАЯ КОРРЕКЦИЯ
СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДЕПРЕССИИ**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Волгоград – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Самотруева Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии;

Научный консультант:

Мясоедов Николай Федорович, академик РАН, доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», ведущий научный сотрудник, начальник лаборатории молекулярной фармакологии пептидов Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий.

Официальные оппоненты:

Ковалев Георгий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», главный научный сотрудник лаборатории фармакологии психических заболеваний

Никитина Ирина Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фармакологии

Бобынцев Игорь Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой патофизиологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в ____ ч. на заседании диссертационного совета 21.2.005.02, созданного при ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России по адресу 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук

Шаталова Ольга Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования.

Актуальность проблемы депрессии обусловлена высокой распространенностью, социально-экономической значимостью и недостаточной эффективностью используемых в терапии подходов (Молчанова И.В. и др., 2018; Иванец Н.Н. и др., 2020; Шайдукова Л.К., 2022; Корнетов А.Н., 2022). Механизмы развития депрессии, как гетерогенного расстройства, связаны с многообразием предрасполагающих факторов и патогенетических процессов, что приводит к отсутствию единой теории развития, способствуя, тем самым, росту исследовательского интереса в рамках поиска новых маркеров диагностики и методов лечения заболевания. Наряду с нейромедиаторными моноаминовой и глутаматной гипотезами развития депрессии, в последние годы внимание исследователей привлечено к глюкокортикоидным, нейропластическим и цитокинным механизмам развития данного состояния (Волель Б.А., Сорокина О.Ю., 2019; Bekhuis E. et al., 2019; Ушакова В.М. и др., 2020; Sarno E. et al., 2021; Дубинина Е.Е. и др., 2021; Галанин И.В. и др., 2022). Одним из ведущих патогенетических звеньев развития депрессии рассматривается нарушение механизмов нейрональной пластичности и нейроиммунных взаимодействий в аспекте развития нейрогенного воспаления, где важную регулирующую роль играют нейропептиды, проявляя как нейротрофическое, так и противовоспалительное действие (Гуляева Н.В., 2018; Ушакова В.М. и др., 2020; Casello S.M. et al., 2022).

Оптимизация подходов к терапии депрессии до сих пор остается значимой проблемой. В настоящее время алгоритмы лечения депрессии носят скорее рекомендательный характер: нет убедительных данных преимущества применения той или иной терапевтической тактики. Необходимо учитывать и тот факт, что депрессивные симптомы находятся в корреляционной зависимости от ответа на терапию, что, в свою очередь, определяет особую значимость изучения патогенетических процессов и подбора средств фармакологической коррекции (Иванец Н.Н. и др., 2020). В связи с определенной стагнацией в вопросах выбора оптимального терапевтического агента, различные подходы в изучении депрессии не стоит оценивать как взаимоисключающие.

В настоящее время существует острая необходимость в выявлении новых патофизиологических путей, связанных с развитием стресс-индуцированной депрессии, которые позволяют определять новые

нейробиологические мишени для разработки инновационных мультитаргетных лекарственных средств. Стресс, в частности, социального характера, сопровождающий нас повседневно, является основным этиологическим фактором риска развития депрессивных состояний (Сломинский П.А. и др., 2019; Dolotov O.V. et al., 2022).

Наличие релевантных экспериментальных моделей депрессии, основанных на стрессе различного генеза, имеет важное значение для проведения качественных научных исследований в этой области, в связи с перспективностью понимания системной последовательности формирующихся патогенетических процессов. Модель депрессии, основанной на негативном опыте социальных взаимодействий, является валидной для индукции депрессивноподобного состояния, сопоставимого с развитием у человека, и оптимальной для разработки инновационных мультитаргетных лекарственных средств.

Перспективными фармакологически активными агентами при лечении стресс-индуцированной депрессии, сопровождающейся многочисленными сигнальными взаимодействиями всех систем организма, являются нейропептиды, обладающие значительным терапевтическим потенциалом. Химическая структура нейропептидов настолько разнообразна, что каждый из них может быть плейотропным (Гуляева Н.В., 2018; Хавинсон В.Х. и др., 2021; Григорьева М.Е., Ляпина Л.А., 2022; Casello S.M. et al., 2022). Актуальным и целесообразным представляется изучение фармакологических эффектов новых нейропептидных соединений глипролинового ряда с целью оценки перспективности разработки на их основе потенциально нового класса антидепрессантов, механизм действия которых заключается в ингибировании нейрогенного воспаления, как одного из ключевых патогенетических субстратов стресс-индуцированной депрессии.

Степень разработанности проблемы.

За последние годы отмечается рост публикаций, рассматривающих взаимодействия между нервной и иммунной системами в аспекте развития нейрогенного воспаления при различных заболеваниях (Ramachandran R., 2018; Бурлев В.А. и др., 2019; Кучер А.Н. 2020; Matsuda M. et al., 2019; Marek-Jozefowicz L. et al., 2023). Под нейрогенным воспалением понимают высвобождение в ответ на неинфекционные стимулы, в частности стрессогенные факторы, нейропептидов из нервных клеток, способствующих формированию каскада реакций с участием разных типов иммунных клеток и многочисленных биологически активных веществ (Кучер А.Н., 2020).

На сегодняшний день, с учетом множества теорий развития и комплексных многоуровневых системных взаимодействий, остро стоит вопрос определения нейрогенного воспаления как одного из ведущих патогенетических субстратов депрессии, в частности стресс-индуцированной (Гуляева Н.В., 2018; Ушакова В.М. и др., 2020; Casello S.M. et al., 2022).

Важным является подбор релевантной и валидной экспериментальной модели депрессии, что способствует пониманию основных механизмов, приводящих к развитию симптоматики, а также делает возможным поиск эффективных антидепрессантов с различными механизмами действия (Гарибова Т.Л. и др., 2017; Косолапов В.А., Трегубова И.А., 2022). В силу разнообразия этиологических факторов развития депрессии, дезадаптивный феномен стресса социального характера, являющегося неотъемлемым компонентом жизни каждого человека, рассматривается одним из основных фундаментов для экспериментального моделирования депрессии и привлекает всё большее внимание, поскольку перспективен как при изучении патогенетических механизмов, так и в поиске средств фармакологической коррекции (Гарибова Т.Л. и др., 2017; Сломинский П.А. и др., 2019; Косолапов В.А., Трегубова И.А., 2022; Dolotov O.V. et al., 2022).

За последние годы проведен ряд исследований, посвященных изучению соединений пептидной структуры, обладающих огромным терапевтическим потенциалом (Латынова И.В. и др., 2012; Белых А.Е., 2016; Вьюнова Т.В. и др., 2019; Акентьева Н.П., Топунов А.Ф., 2021; Хавинсон В.Х. и др., 2021; Bhat U.S. et al., 2021; Casello S.M. et al., 2022). В литературе описано большое количество экспериментальных данных, отражающих многогранность фармакологических эффектов нейропептидов, в частности нейрометаболический, антиоксидантный, ноотропный, антигипоксический и др. (Вербенко В.А., Федоров В.Н., 2016; Poudapally S. et al., 2017; Донцова Е.В. и др., 2018; Шубина Т.А., Оберган Т.Ю., 2018; DeLaney K. et al., 2018; Nameed A. et al., 2018; Вьюнова Т.В. и др., 2020; Хавинсон В.Х. и др., 2021; Григорьева М.Е., Ляпина Л.А., 2020, 2022). Однако работы, посвященные изучению нейроиммунотропных свойств нейропептидных соединений в условиях стресс-индуцированной депрессии, практически отсутствуют.

Цель работы: обосновать перспективность разработки веществ с плейотропным действием на основе нейропептидов глипролинового ряда в качестве средств фармакологической коррекции нарушений, формирующихся при стресс-индуцированной депрессии.

Задачи исследования.

1. Изучить роль нейрогенного воспаления как основного субстрата стресс-индуцированной депрессии, вызванной негативным опытом социального взаимодействия в межсамцовых конфронтациях.

2. Оценить релевантность и валидность модели стресс-индуцированной депрессии, вызванной негативным опытом социального взаимодействия в межсамцовых конфронтациях.

3. Определить нейротропное действие нейропептидов глипролинового ряда посредством оценки психоэмоционального состояния лабораторных животных в условиях стресс-индуцированной депрессии.

4. Определить иммулотропное действие нейропептидов глипролинового ряда посредством оценки показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также фагоцитарной активности нейтрофилов у лабораторных животных в условиях стресс-индуцированной депрессии.

5. Изучить механизм действия нейропептидов глипролинового ряда в условиях стресс-индуцированной депрессии посредством определения уровня кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона, про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 и TNF- α), нейротрофических факторов (BDNF и NGF), иницирующей и эффекторной каспаз (каспазы-3 и каспазы-8), а также интенсивности окислительно-восстановительных реакций.

6. Обосновать перспективность разработки веществ с плеiotропным действием на основе нейропептидов глипролинового ряда в качестве средств фармакологической коррекции нарушений, формирующихся при стресс-индуцированной депрессии.

Научная новизна исследования.

Впервые установлена роль нейрогенного воспаления как одного из основных субстратов стресс-индуцированного депрессивно-подобного состояния, вызванного негативным опытом социальных взаимодействий в межсамцовых конфронтациях. Определена релевантность, валидность и высокая продуктивность экспериментальной модели депрессии, вызванной стрессогенным воздействием социального характера – сенсорный контакт/межсамцовые конфронтации.

Впервые получены данные о том, что нейропептидные соединения глипролинового ряда Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro в условиях стресс-индуцированной депрессии уменьшают выраженность поведенческих

нарушений, увеличивая двигательную, исследовательскую и эмоциональную активность, восстанавливают параметры клеточного и гуморального звеньев иммуногенеза, увеличивая индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа и титр антител в реакции прямой гемагглютинации, а также показатели белой крови, снижая общее количество лейкоцитов на фоне восстановления популяционного лейкоцитарного состава, параметров фагоцитарной активности нейтрофилов.

Впервые доказано регулирующее влияние нейропептидов глипролинового ряда Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и процессы нейрогенного воспаления в условиях стресс-индуцированной депрессии посредством восстановления продукции кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона, нейротрофических факторов BDNF и NGF, цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 и TNF- α , иницирующей каспазы-8 и эффекторной каспазы-3, а также модуляции перекисного окисления липидов и активности супероксиддисмутазы.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Полученные в работе данные расширяют представления о пептидергической регуляции нейроиммунных взаимодействий и патогенетических механизмах развития стресс-индуцированного депрессивного состояния, позволяя отвести определяющую роль в развитии депрессии нейрогенному воспалению. Доказанная релевантность, валидность и высокая продуктивность экспериментальной модели депрессии позволяет рассматривать ее как одну из оптимальных, дающую возможность определить причинно-следственную связь между различными факторами и получить детальное представление о патогенезе депрессии, необходимого для поиска эффективных средств коррекции. Разработанные алгоритмы комплексной оценки нейроиммунотендирующих свойств фармакологических веществ, отраженные в структуре диссертационного исследования, рекомендуется использовать при проведении доклинических исследований новых соединений, а также зарегистрированных средств с целью расширения их применения. Нейропептиды глипролинового ряда Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro являются перспективными в качестве основы для разработки эффективных

нейроиммуномодуляторов и потенциально нового класса антидепрессантов.

Методология и методы диссертационного исследования.

В исследовании использован комплексный подход к изучению нейроиммуномодулирующего действия нейропептидных соединений глипролинового ряда на лабораторных животных в условиях стресс-индуцированной депрессии. Матрица планирования диссертационного исследования включала основные операции, предшествующие проведению эксперимента: разработка гипотезы; создание протокола экспериментальных работ; определение способов и методов; подготовка средств эксперимента (модели, установки и др.). Принцип формирования эксперимента основан на методологии комплексного направленного поэтапного мишень-ориентированного поиска новых нейроиммунотропных средств на основе нейропептидов, позволяющий определить новые активные соединения с благоприятными фармакодинамическими характеристиками.

Диссертационное исследование реализовано на необходимом количестве биологических моделей с использованием современных методов и оборудования согласно поставленным задачам исследования. В качестве объектов исследования были использованы нелинейные крысы, 6 мес. возраста. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с межгосударственным стандартом ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». В качестве экспериментальной модели депрессии было выбрано стресс-индуцированное состояние на основе негативного опыта социального взаимодействия в межсамцовых конфронтациях, в результате которого определяется животное, находящееся в доминирующем статусе, другое – в статусе побеждённого. Данная модель имеет хорошую прогностическую валидность, феноменологическое сходство и аналогичное патофизиологическое воспроизведение многих симптомов депрессии у человека (Koolhaas J.M. et al., 2017; Ушакова В. М. и др., 2019; Kudryavtseva N.N., 2020; Kamimura Y. et al., 2021). Изучение влияния нейропептидов глипролинового ряда на различные системы животных в условиях стресс-индуцированной депрессии, вызванной негативным опытом социального взаимодействия в межсамцовых конфронтациях, проводили с использованием методических рекомендаций по доклиническому изучению лекарственных средств (Миронов А. Н., 2012) и с применением рекомендованных методов статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту.

1. Нейрогенное воспаление является одним из основных субстратов стресс-индуцированной депрессии, вызванной негативным опытом социального взаимодействия в межсамцовых конфронтациях.

2. Нейропептидные соединения глипролинового ряда способны эффективно воздействовать на психоэмоциональный статус, увеличивая двигательную, исследовательскую и эмоциональную активность в условиях стресс-индуцированной депрессии.

3. Нейропептидные соединения глипролинового ряда способны эффективно воздействовать на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в условиях стресс-индуцированной депрессии, снижая уровень кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона.

4. Нейропептидные соединения глипролинового ряда способны эффективно воздействовать на уровень нейротрофического обеспечения в условиях стресс-индуцированной депрессии, увеличивая продукцию нейротрофических факторов BDNF и NGF.

5. Нейропептидные соединения глипролинового ряда способны эффективно воздействовать на параметры иммунитета в условиях стресс-индуцированной депрессии, восстанавливая показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, лейкопоза, фагоцитоза, уровень провоспалительных (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов.

6. Нейропептидные соединения, проявляя нейроиммунотулирующую активность, регулируют уровень окислительно-восстановительных процессов в префронтальной и гипоталамической областях головного мозга, иммунокомпетентных органах, а также в сыворотке крови в условиях стресс-индуцированной депрессии.

7. Нейропептидные соединения глипролинового ряда способны оказывать модулирующее действие на уровень иницирующей каспазы-8 и эффекторной каспазы-3 в условиях стресс-индуцированной депрессии.

8. Нейропептидные соединения глипролинового ряда являются перспективными для разработки средств с плейотропным действием для фармакологической коррекции стресс-индуцированной депрессии, представляя собой основу для потенциально нового класса антидепрессантов.

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных и использованием адекватных, общепринятых методов и критериев статистической обработки данных. Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется комплексным подходом. Используемые методы соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов исследований.

Апробация диссертационного исследования проведена на следующих конференциях: научно-практической конференции с международным участием «Фармацевтические науки: от теории к практике» (Астрахань, 2016); II международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2017); XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием (Москва, 2017); всероссийской научной конференции молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина "Достижения современной фармакологической науки" (Рязань, 2018); V межвузовской научно-практической конференции молодых ученых (Тверь, 2018); международной научно-практической конференции «Təbabətin aktual problemləri» (Азербайджан, 2019); V международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2020); научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты синтеза и доклинических испытаний новых фармакологических веществ» (Луганск, 2021); VIII международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины», посвященной 105-летию Астраханского государственного медицинского университета (Астрахань, 2023).

Работа выполнена в рамках реализации гранта РФФИ № 19-04-00461 «Нейроиммунофармакологические свойства нейропептидов в условиях экспериментального «социального» стресса».

Внедрение результатов научных исследований.

Полученные результаты исследования нейроиммуномодулирующей активности нейропептидных соединений внедрены в образовательный процесс по учебным дисциплинам фармакология, фармацевтическая химия, биотехнология, а также в научный процесс в ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Пятигорском медико-фармацевтическом

институте – филиале ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт».

Публикации. По тематике диссертационного исследования опубликовано 48 печатных работ, из которых 29 – в научных изданиях, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, 27 – в научных изданиях, индексируемых наукометрической базой данных RSCI и международными базами, 1 – учебное пособие, рекомендованное Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» (№ 2235 ЭКУ от 18.05.2023).

Личный вклад автора. Личный вклад автора является определяющим и составляет более 90%. Автор принимал непосредственное участие в реализации данного исследования, как на этапе постановки проблемы, ее научного анализа, разработки структуры диссертации, постановки цели и задач, разработки методологических подходов, так и при обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Все разделы диссертационной работы написаны лично автором.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 257 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 4 глав собственных исследований, заключения и обсуждения результатов, выводов, научно-практических рекомендаций и списка литературы, включающего 384 источника, из них 218 отечественных и 166 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 16 таблицами, 46 рисунками и 8 схемами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на лабораторных животных: 1206 нелинейных крысах-самцах, 6 мес. возраста, полученных из экспериментально-биологической клиники (виварий) Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, биопитомника ООО «СМК СТЕЗАР», (Россия, г. Владимир), вивария лаборатории физиологии морфологии человека и животных ФГБОУ ВО «АГУ им. В. Н. Татищева» (Россия, г. Астрахань). Животные на протяжении всего эксперимента содержались в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России с соблюдением режима питания, естественного освещения и температурного режима воздуха в пределах +18-22°C (Каркищенко Н.Н., 2004). 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, принятыми Международной конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей, (Страсбург, 1986), межгосударственным стандартом ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и протоколом Этического комитета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России № 8 от 24.11.2015. Начальный этап эксперимента включал адаптационный период путем ежедневного предварительного 2-х недельного хэндлинга животных. Формирование экспериментальных групп проводили на основе первичной рандомизации животных с учетом пола, возраста и массы.

В настоящей работе было проведено исследование потенциальных стресс-протекторных, нейро- и иммуномодулирующих свойств нейропептидных соединений глипролинового ряда в условиях стресс-индуцированной депрессии:

- Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (ацетат) (АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro Семакс) (ЗАП-1);
- His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro (АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro) (ЗАП-3);
- Pro-Gly-Pro (ацетат) (ЗАП-4);
- Pro-Gly-Pro-Leu (ацетат) (ЗАП-5);
- Arg-Pro-Gly-Pro (гидрохлорид) (ЗАП-6);
- Pro-Gly-Pro-Val (ацетат) (ЗАП-7);
- Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro (ЗАП-8).

Исучаемые нейропептиды синтезированы под руководством академика РАН, доктора химических наук, профессора Н.Ф. Мясоедова и предоставлены лабораторией молекулярной фармакологии пептидов НИЦ «Курчатовский институт». Синтез пептидов осуществляли методами классической пептидной химии в растворе. Для синтеза пептидов методами классической химии в растворе использовали как производные L-аминокислот, так и аминокислоты со свободными функциональными группами. При синтезе использовали, как последовательное наращивание пептидной цепи, так и блочное. С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе Милихром-А02 (Институт хроматографии «ЭкоНова», Россия) проводили проверку гомогенности синтезированных пептидов. Все синтезированные пептиды были охарактеризованы на основе масс-спектрометрии с использованием прибора LCQ Advantage Thermoelectron (MAX, США). Для синтезированных пептидов использовали разработанные

хроматографические системы их очистки с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В настоящем диссертационном исследовании мы проводили оценку эффективности нейропептидных соединений глипролинового ряда на модели стресс-индуцированной депрессии, сформированной в результате 20 конфронтаций (20 дней). Лабораторные животные с агрессивным и субмиссивным типом поведения, разделенные на группы по 10 особей, получали изучаемые нейропептиды в дозе 100 мкг/кг, определенной в ходе эксперимента «доза-эффект», внутривентрикулярно курсом 20 дней с 1-го дня стресс-индуцированного воздействия социального характера. Контрольные группы животных получали эквивалентный объем используемого растворителя. В качестве веществ позитивного контроля в эксперименте по изучению иммуотропной активности нейропептидов использовался Имунофан (Arginyl-alpha-aspartyl-lysyl-valyl-thyrosyl-argininum) (Бионокс, Россия) в дозе 0,7 мкг/кг/сут (согласно инструкции и литературным данным). В эксперименте по изучению нейротропной активности нейропептидов использовалось референтное соединение Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (зарегистрированный препарат Семакс, (ИНПЦ Пептоген, Россия) в дозе 100 мкг/кг, определенной в ходе эксперимента «доза-эффект».

Оценку депрессивноподобного состояния проводили, сравнивая показатели с таковыми у контрольной группы животных, не подвергнутых стрессогенному воздействию. Эффекты нейропептидных соединений и препаратов сравнения оценивали у стрессированных животных по отношению к особям, подвергнутым стрессогенному воздействию, не получавшим пептидные соединения.

В условиях экспериментальной стресс-индуцированной депрессии использовали психофармакологические тесты в стандартной модификации с целью функциональной оценки психоневрологического статуса животных. В качестве модели депрессивноподобного состояния (поведенческого отчаяния), а также для подтверждения развития в условиях эксперимента депрессивного состояния и скрининга фармакологической активности был выбран тест поведенческого отчаяния по методу Porsolt «Порсолт». Для определения нейромодулирующей активности нейропептидных соединений глипролинового ряда были выбраны тест «Открытое поле», тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Суок-тест», основанные на безусловной тревоге и врожденной естественной исследовательской активности животных при наличии природных стимулов, вызывающих чувство страха, тревоги и депрессии, что позволяет понять нейробиологические основы тревожно-

депрессивного состояния и охватить спектр возможного влияния фармакологических веществ на функциональную активность нервной системы.

Интенсивность окислительно-восстановительных процессов в гомогенатах органов нейроиммунной системы (гипоталамическая область, префронтальная кора, иммунокомпетентные органы (тимус и селезенка) оценивали посредством определения показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) (исходный уровень малонового диальдегида (МДА), скорость спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ) и активности антиоксидантного фермента – супероксиддисмутазы.

В условиях эксперимента с использованием стандартных иммунофармакологических тестов: определение индекса реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ), титра антител в реакции прямой гемагглютинации (РПГА), латексный тест по изучению фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови и изучение лейкоцитарной формулы оценивали функциональную активность иммунной системы животных (Миронов А.Н., 2012).

Определение уровня гормонов (кортикотропин-рилизинг гормон, кортикостерон), нейротрофических факторов (BDNF, NGF), интерлейкинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10), фактора некроза опухолей-альфа (TNF- α), апоптотических факторов (каспаза-3, -8) проводили на основе иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием анализатора иммунологического «MultiskanFC», (Thermo Fisher Scientific, КНР), планшета-отмывателя для иммуноферментного анализа Wellwash (Thermo Fisher Scientific, Финляндия), термошейкер PST-100HL (BioSan, Латвия). Процедура выполнения ИФА проводилась с использованием высокочувствительных наборов ELISA Kit for Corticotropin Releasing Hormone (CRH) (Cloud-Clone Corp., Китай), ELISA Kit for Corticosterone (Cort) (Cloud-Clone Corp., Китай), ELISA Kit for Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Cloud-Clone Corp., Китай), ELISA Kit for Nerve Growth Factor (NGF) (Cloud-Clone Corp., Китай), ELISA Kit for Interleukin 1 Beta (IL1b) (Cloud-Clone Corp., Китай), ELISA Kit for Interleukin 4 (IL4) (Cloud-Clone Corp., Китай), ELISA Kit for Interleukin 6 (IL6) (Cloud-Clone Corp., Китай), ELISA Kit for Interleukin 10 (IL10) (Cloud-Clone Corp., Китай), ELISA Kit for Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF α) (Cloud-Clone Corp., Китай), ELISA Kit for Caspase 3 (CASP3) (Cloud-Clone Corp., Китай), ELISA Kit for Caspase 8 (CASP8) (Cloud-Clone Corp., Китай) согласно инструкциям, прилагаемым к наборам.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc, USA) и MicrosoftExcel (Microsoft Corporation, USA). В плане описательной статистики обработка была выполнена с определением средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической ($\pm m$). Средние показатели были оценены с помощью критерия t-Стьюдента (при нормальном распределении признака) или Манна—Уитни—Уилкоксона для парного сравнения двух независимых выборок. Осуществление выбора критерия был произведен после проверки типа распределения данных на соответствие нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро—Уилка. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты работы и их обсуждение. В диссертационном исследовании использован комплексный подход к изучению нейроиммуномодулирующего действия нейропептидных соединений глипролинового ряда (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val, Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro) на лабораторных животных в условиях стресс-индуцированной депрессии. В связи с тем, что для экстраполяции в дальнейшие клинические исследования данных, полученных на животных, не существует универсального подхода, всегда необходимо учитывать весь объем полученных результатов относительно изучаемого соединения или препарата, в частности особенности его химической структуры, способ возможного применения, различные фармакокинетические и фармакодинамические параметры, полученные в доклинических исследованиях и др. При проведении исследований на доклиническом уровне одним из важнейших этапов является выбор доз для дальнейшего изучения токсических и фармакологических эффектов препаратов (Шекунова Е.В. и др., 2020). С учетом предоставленных данных относительно химической структуры, доз и способа введения нейропептидных соединений, полученных в ходе различных исследований под руководством заведующего лабораторией молекулярной фармакологии пептидов НИЦ «Курчатовский институт», доктора химических наук, профессора, академика РАН Н.Ф. Мясоедова, а также на основании проведенного нами изучения дозозависимого спектра стресс-протекторного и антидепрессантного эффектов нейропептидных соединений (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val, Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro) в тесте вынужденного плавания по Porsolt посредством оценки показателей

времени иммобильности, активного и пассивного плавания животного, была определена доза 100 мкг/кг вводимая интраперитонеально в подвздошную область живота однократно в сутки.

Учитывая многогранную роль пептидергической системы в организме и широкий спектр фармакологической активности нейропептидов, важным этапом было определение их нейромодулирующей активности в условиях стресс-индуцированной депрессии. Используемая экспериментальная модель депрессии, основанная на стрессе социального характера, закрепляет за собой право на широкое использование в научно-исследовательской деятельности с целью изучения различных аспектов влияния хронического опыта агрессии и сформированного субмиссивного типа поведения на нейрохимию мозга, физиологические функции, а также поведение животных, т.к. является высокопродуктивной в плане получения новых и оригинальных данных, а также возможностей их интерпретации. Полученные данные в ходе тестирования подтверждают факт релевантности тревожно-депрессивного состояния животных тому, что наблюдается у людей в условиях развития основных симптомов депрессии. В наших экспериментальных условиях в течение 20 дней-тестов сформировался весь спектр депрессивной симптоматики, наиболее выраженный у животных с субмиссивным типом поведения, так называемая стадия выраженной депрессии, что непосредственно подтверждено работами других исследователей (Августинович Д.Ф. и др., 2004). Наряду с этим следует отметить, что симптоматика тревожно-депрессивного состояния, основанная на нарушениях двигательной активности и нервном возбуждении, отмечалась и у самцов, находящихся в «агрессивной среде». Исследования взаимосвязи между агрессией и депрессией варьируют от радикального признания агрессии в качестве универсальной характеристики и фундаментальной причины большинства случаев депрессии до отношения к ней как к частному явлению, присутствующему в ряде клинических случаев (Гаранян Н.Г. 2009). Ряд психоаналитиков, опираясь на клинический опыт, утверждают, что агрессия – это «один из важных путей, ведущих к депрессии», в связи, с чем на протяжении длительного периода активно изучается агрессия, в частности ситуационно-конфликтная, приводящая к развитию депрессивных эпизодов (Гаранян Н.Г. 2009; Барденштейн Л.М., Можгинский Ю.Б., 2000; Gorlova A.V. et al., 2019; Воуко М. et al., 2022). Таким образом, результатом 20-ти социальных конфронтаций в нашем эксперименте является развитие тревожно-депрессивного состояния у животных-агрессоров и тотального

поведенческого дефицита у животных с субмиссивным типом поведения, выражающиеся демонстрациями поз полного подчинения, неподвижности при нападении агрессора, снижением двигательной, исследовательской и эмоциональной активности в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Суок-тест», увеличение времени пассивного плавания и иммобильности в тесте «Порсолт» на фоне развития ангедонии и проявлений «стрессорной триады». Наличие психомодулирующего действия у всех нейропептидных соединений глипролинового ряда в условиях стресс-индуцированной депрессии подтверждается снижением повышенной тревожности, увеличением различных видов активности: двигательной в среднем на 60% ($p < 0,05$), исследовательской в среднем на 40% ($p < 0,05$) и эмоциональной в среднем на 50% ($p < 0,05$) в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Суок-тест», а также снижением времени пассивного плавания в среднем на 40% ($p < 0,05$) и иммобильности в среднем на 30% ($p < 0,05$) в тесте «Порсолт» на фоне восстановления психосоматических нарушений в тесте гедонистической чувствительности и развитии «стрессорной триады». Следует отметить, что более выраженное действие оказали соединения Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (ЗАП-1) и His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro (ЗАП-3), что обусловлено функциональным сходством с рядом эндогенных пептидов, оказывающих влияние на метаболизм биогенных аминов.

При оценке выраженности «стрессорной триады» в условиях стресс-индуцированной депрессии у животных, как с агрессивным, так и с субмиссивным типами поведения, установлено увеличение относительной массы надпочечников в среднем на 70% ($p < 0,01$) и степени эрозивно-язвенного поражения слизистой желудка в среднем в 4 раза ($p < 0,01$), снижение относительной массы тимуса в среднем на 40% ($p < 0,05$) на фоне повышенной концентрации кортикостерона в крови крыс обоих типов поведения в среднем на 85% ($p < 0,01$). Введение нейропептидных соединений способствовало подавлению соматических стресс-индуцированных проявлений: отмечалось на фоне восстановления уровня кортикостерона в сыворотке крови и относительной массы тимуса статистически значимое снижение относительной массы надпочечников и степени эрозивно-язвенного поражения слизистой желудка по сравнению с показателями животных, находящихся в условиях экспериментальной депрессии.

У животных, как с агрессивным, так и субмиссивным типами поведения при формировании депрессии отмечалось развитие ангедонии, которая проявлялась в снижении потребления раствора

сахарозы в результате развития эмоциональной индифферентности. Введение нейропептидов способствовало восстановлению данного параметра (рисунок 1).

Анализ результатов, полученных в ходе изучения особенностей иммунного реагирования крыс-самцов в условиях экспериментальной модели депрессии без и на фоне применения нейропептидов, позволяет сделать вывод о способности данных соединений оказывать иммуностропное действие, что, в свою очередь, подтверждается данными, полученными в сравнительном аспекте с зарегистрированным иммуномодулятором пептидной структуры Имунофаном (рис. 2, 3, 4, 5).

Тест на предпочтение раствора сахарозы, %



Рисунок 1 – Влияние нейропептидов на предпочтение раствора сахарозы у животных в условиях стресс-индуцированной депрессии

Примечание: ** – $p < 0,01$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$ – относительно группы «контроль+стресс»

Индекс РГЗТ, %



Рисунок 2 – Влияние нейропептидов на формирование РГЗТ в условиях «социального» стресса

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – относительно группы «контроль+стресс»

Результаты, отражающие способность изучаемых веществ корректировать нарушения со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунитета, лейкопоза и фагоцитоза, указывают на возможный механизм иммуномодулирующего действия соединений нейропептидной структуры в условиях развития нейрогенного воспаления, как одного из основных патогенетических звеньев развития депрессии (рис. 2, 3, 4, 5).

Титр антител в РПГА, log₂

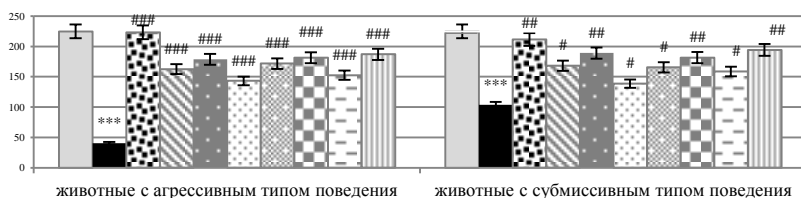


Рисунок 3 – Влияние нейропептидов на формирование РПГА в условиях «социального» стресса

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно группы «контроль+стресс», расшифровка групп см. рисунок 2

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов

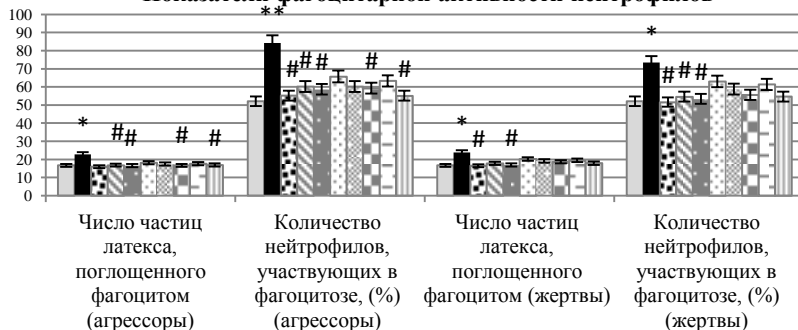


Рисунок 4 – Влияние нейропептидов на фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях «социального» стресса

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$ – относительно группы «контроль+стресс», расшифровка групп см. рисунок 2

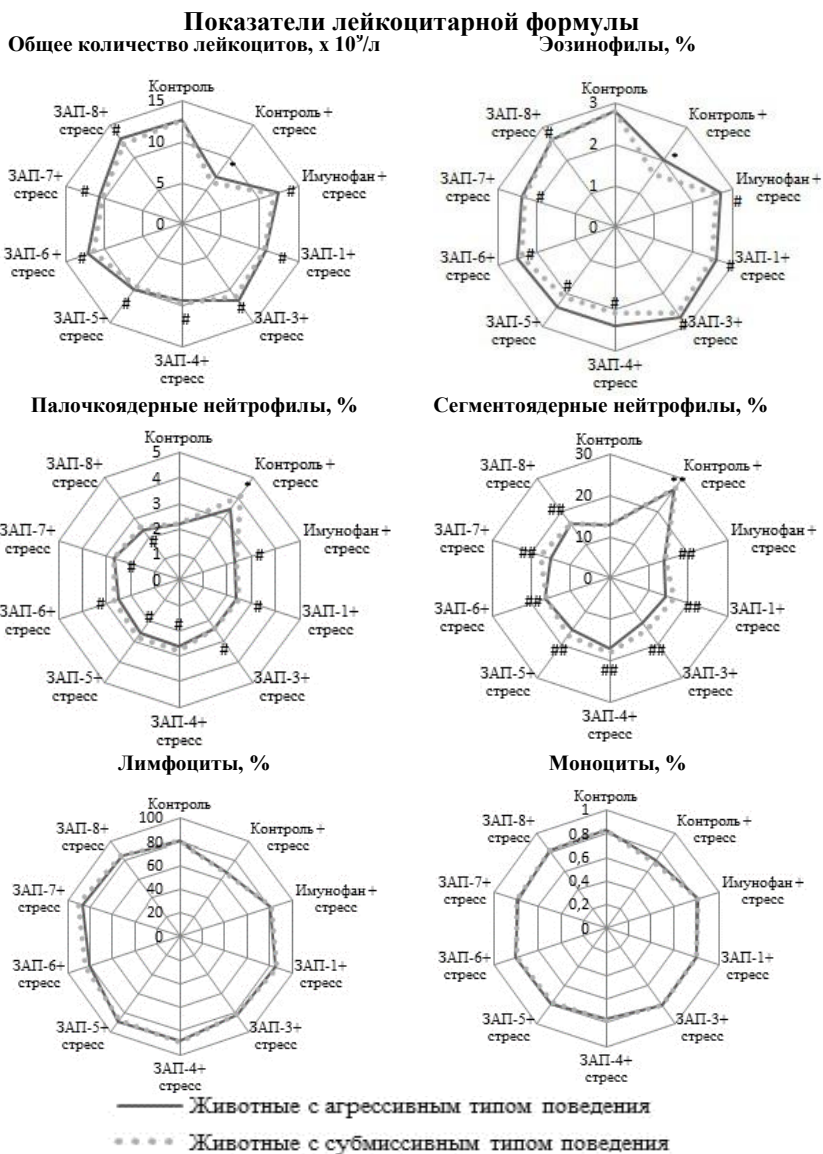


Рисунок 5 – Влияние нейропептидов на показатели лейкоцитарной формулы животных в условиях «социального» стресса

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$ ## – $p < 0,01$ – относительно группы «контроль+стресс»

Среди представленных нейропептидов, наряду с препаратом сравнения Имунофаном, наиболее выраженное действие по устранению формирующихся изменений иммунного реагирования в условиях экспериментальной депрессии оказали His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro (ЗАП-3), Arg-Pro-Gly-Pro (ЗАП-6) и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro (ЗАП-8).

На основании проведенной оценки нейро- и иммуномодулирующей активности нейропептидов на модели стресс-индуцированной депрессии, а также квантовохимических расчетов структурных, энергетических и зарядовых характеристик данных веществ для дальнейшего изучения механизма их фармакологического действия определены следующие соединения-лидеры: Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (ЗАП-1), His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro (ЗАП-3) и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro (ЗАП-8).

В патогенезе стресс-индуцированной депрессии одним из основных звеньев является гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, характерными признаками которой является высокий уровень кортиколиберина (кортикотропин-рилизинг гормон) и кортизола для человека и кортикостерона для крыс (рис. 6, 7), предположительно обусловленной нарушением обратных тормозящих эффектов эндогенных глюкокортикоидов из-за дисфункции глюкокортикоидных рецепторов, что, в свою очередь, способствует развитию комплекса проявлений основных реакций, в частности снижения уровня нейротрофических факторов и развития нейрогенного воспаления.

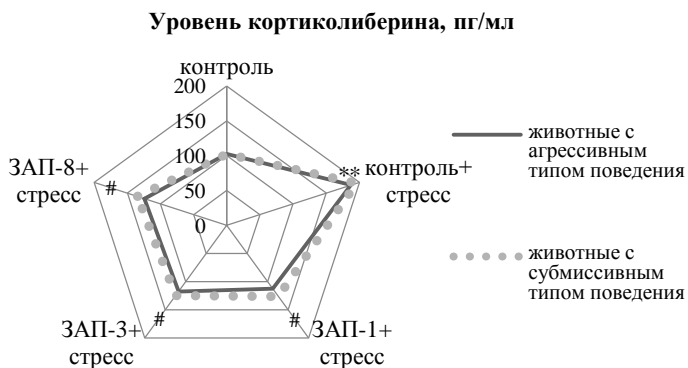


Рисунок 6 – Влияние нейропептидов на сывороточный уровень кортиколиберина животных в условиях «социального» стресса

Примечание: ** – $p < 0,01$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$ – относительно группы «контроль+стресс»

Нейропептиды глипролинового ряда, в свою очередь, проявили способность к восстановлению активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, посредством ингибирования уровня кортиколиберина и кортикостерона в условиях стресс-индуцированной депрессии (рис. 6, 7).

Уровень кортикостерона, нг/мл

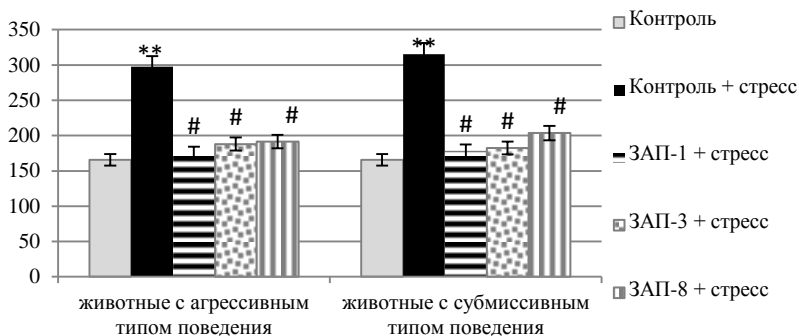


Рисунок 7 – Влияние нейропептидов на уровень кортикостерона в условиях «социального» стресса

Примечание: см. рисунок 6

Как было упомянуто выше, стресс-индуцированная депрессия сопровождается снижением уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF) и фактора роста нервов (NGF), что связано с изменением нейропластичности с последующим угнетением нейрогенеза. Полученные результаты по ингибированию процесса выработки нейротрофических факторов в результате стрессогенного воздействия находят подтверждение в нейротрофической гипотезе развития депрессии (таблица 1).

Согласно данной концепции, изменение уровня нейротрофических факторов является одним из ключевых механизмов формирования подходов к лечению подобных нарушений, что подтверждается проведенными в нашем исследовании фармакологическими коррекционными мероприятиями посредством нейропептидных соединений глипролинового ряда с целью определения их непосредственного участия и способности к регуляции процессов нейрональной пластичности. Формирование экспериментальной депрессии привело к снижению уровня BDNF и NGF, тогда как на фоне введения нейропептидов в условиях стресс-индуцированной депрессии отмечалась тенденция к восстановлению данных показателей до контрольных цифр (таблица 1).

Таблица 1 - Влияние нейропептидов на уровень BDNF и NGF в сыворотке крови белых крыс в условиях стресс-индуцированной депрессии

Экспериментальные группы (n = 10)	Показатели, (M ± m)	
	BDNF, (пг/мл)	NGF, (пг/мл)
Животные с агрессивным типом поведения		
Контроль	460,9 ± 39,26	656,47 ± 49,76
Контроль + стресс	274,9 ± 21,15**	476,67 ± 31,75*
ЗАП-1 + стресс	437,8 ± 32,41##	611,9 ± 52,44#
ЗАП-3 + стресс	378,41 ± 33,74##	606,73 ± 53,74#
ЗАП-8 + стресс	410,21 ± 37,76##	621,31 ± 53,46#
Животные с субмиссивным типом поведения		
Контроль	460,9 ± 39,26	656,47 ± 49,76
Контроль + стресс	254,39 ± 20,84**	419,14 ± 32,15*
ЗАП-1 + стресс	452,59 ± 38,47##	647,16 ± 54,14#
ЗАП-3 + стресс	394,37 ± 33,91##	605,34 ± 55,21#
ЗАП-8 + стресс	423,51 ± 38,76##	622,24 ± 54,13#

Примечание: ** – $p < 0,01$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – относительно группы «контроль+стресс»

Развитие нейрогенного воспаления как одного из основных механизмов патогенеза депрессии, приводящего к дисбалансу цитокинов в сторону провоспалительных, выполняющих роль нейромодуляторов и формирующих нейроэндокринные, нейрохимические и поведенческие изменения при депрессии, определило задачу нашего исследования – изучить изменения уровней про- и противовоспалительных цитокинов в условиях экспериментальной депрессии, смоделированной путем стрессогенного воздействия социального характера, с целью разработки новых подходов к фармакотерапии данного состояния.

Оценка ключевых цитокинов нейроиммунных взаимодействий – IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 и TNF- α – у животных, подверженных действию стрессогенного фактора, индуцируемого развитие депрессии, под влиянием нейропептидных соединений глипролинового ряда показала, что один из путей реализации действия изучаемых веществ является восстановление цитокиновой регуляции, путем снижения концентрации провоспалительных (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и увеличения уровня противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в среднем более чем на 30% ($p < 0,05$) (рис. 8, 9, 10, 11, 12).

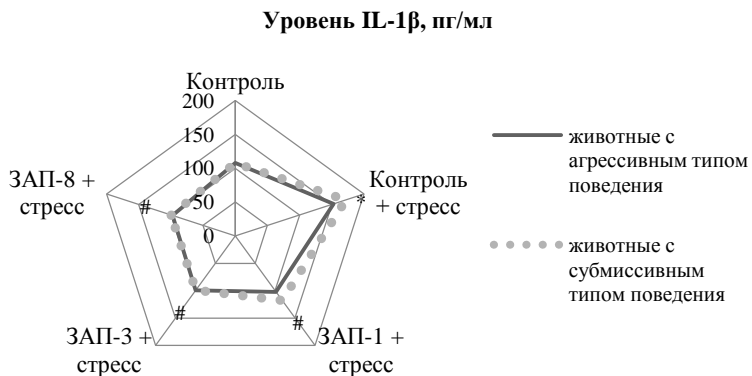


Рисунок 8 – Влияние нейропептидов на уровень IL-1 β в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – относительно группы «контроль+стресс»



Рисунок 9 – Влияние нейропептидов на уровень IL-4 в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса

Примечание: * – $p < 0,05$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$ – относительно группы «контроль+стресс»

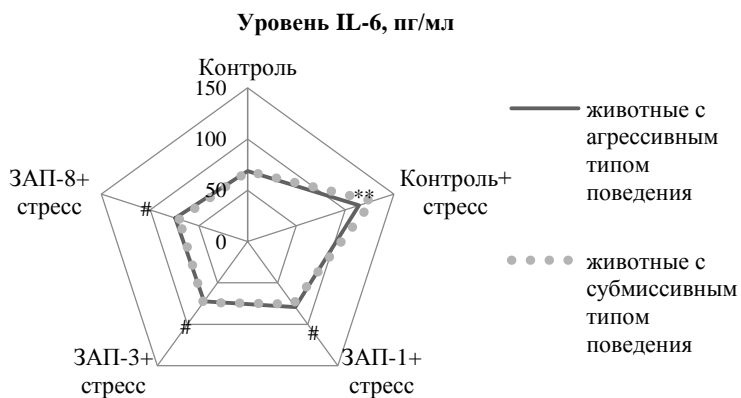


Рисунок 10 – Влияние нейропептидов на уровень IL-6 в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ – относительно группы «контроль+стресс»

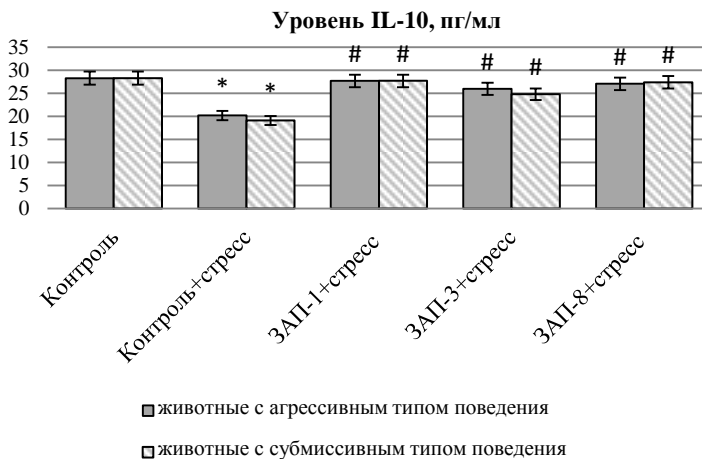


Рисунок 11 – Влияние нейропептидов на уровень IL-10 в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса

Примечание: * – $p < 0,05$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$ – относительно группы «контроль+стресс»

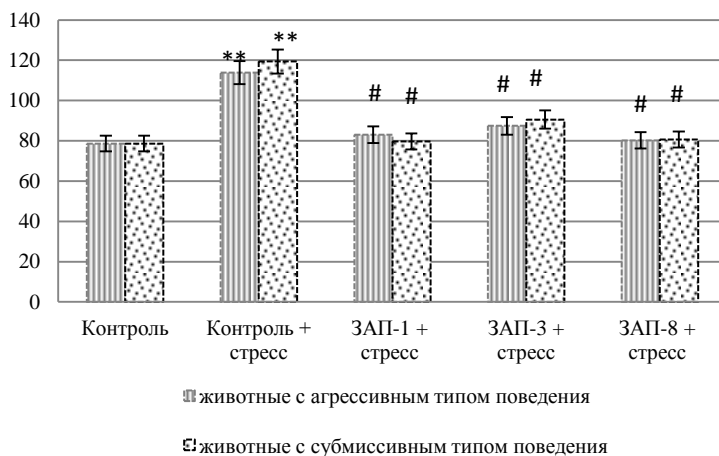
Уровень TNF- α , пг/мл

Рисунок 12 – Влияние нейропептидов на уровень TNF- α в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса

Примечание: ** – $p < 0,01$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$ – относительно группы «контроль+стресс»

В связи с доказательствами того, что процесс интенсификации свободнорадикального окисления является универсальным механизмом развития любого патологического процесса, нарушение баланса про- и антиоксидантной систем, приводящие в свою очередь, к развитию окислительного стресса, рассматривается как один из основных процессов формирования тревожно-депрессивных изменений, что нашло отражение и в нашем исследовании.

При оценке окислительно-восстановительных процессов в условиях стресс-индуцированной депрессии установлено статистически значимое повышение уровня малонового диальдегида в сыворотке крови, как в группе с агрессивным, так и субмиссивным типами поведения, в сравнении с контрольной группой животных в среднем более чем на 200% ($p < 0,01$) на фоне снижения активности супероксиддисмутазы в среднем на 50% ($p < 0,05$), а также к статистически значимому повышению содержания продуктов перекисного окисления в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга и иммунокомпетентных органов в среднем

более чем на 60% ($p < 0,05$) на фоне снижения активности супероксиддисмутазы в среднем более чем на 50% ($p < 0,05$).

Результаты, полученные при изучении уровня МДА, интенсивности ПОЛ и активности супероксиддисмутазы в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга, в иммунокомпетентных органах, а также в сыворотке крови показали, что одним из путей реализации фармакологического действия нейропептидов является восстановление окислительно-восстановительных реакций как в органах, непосредственно участвующих и отвечающих за регуляцию нейроиммунных взаимодействий, так и в целом организме, путем выраженного снижения процессов свободнорадикального окисления в среднем более чем на 60% ($p < 0,05$) и увеличения активности супероксиддисмутазы в среднем более чем на 50% ($p < 0,05$), что обуславливает наличие у данных соединений антиоксидантного действия.

Анализ данных, свидетельствующих о существенной роли нейрогенного воспаления в механизмах клеточной гибели, посредством снижения уровня нейротрофических факторов, взаимодействия выделяемых микроглией цитокинов, в частности TNF- α и IL-1 β со своими рецепторами, и образования активных форм кислорода, определило следующую задачу нашего исследования по оценке роли маркеров апоптоза в реализации нейроиммунофармакологических свойств веществ из группы нейропептидов.

В ходе проведенной оценки активации апоптотических процессов, посредством изучения уровня инициаторной и эффекторной каспаз, активирующих запуск каспазного каскада, в условиях стресс-индуцированной депрессии и под воздействием нейропептидных соединений, установлено роль апоптотических факторов как активных участников в реализации адаптационных механизмов к стресс-индуцированным воздействиям социального генеза, что определяет перспективность рассмотрения их в качестве мишени для фармакологических средств со стресс-протекторной активностью.

Результаты, полученные в ходе оценки антиапоптотического потенциала нейропептидов, позволяют сделать вывод о наличии у нейропептидов антиапоптотического действия за счет влияния на уровень каспаз (таблица 2), наряду с вышедоказанным ингибирующим действием на концентрацию провоспалительных цитокинов и процессы перекисного окисления липидов в условиях стресс-индуцированной депрессии.

Таблица 2 – Влияние нейропептидов на уровень каспазы-3 и каспазы-8 в сыворотке крови белых крыс в условиях стресс-индуцированной депрессии

Экспериментальные группы (n = 10)	Показатели, (M ± m)	
	Каспаза-3, (пг/мл)	Каспаза-8, (нг/мл)
Животные с агрессивным типом поведения		
Контроль	17,41 ± 1,22	2,33 ± 0,91
Контроль + стресс	30,62 ± 2,13 **	6,14 ± 1,21 **
ЗАП-1 + стресс	21,49±1,23#	3,08±0,91#
ЗАП-3 + стресс	24,84±2,11	4,15±0,72#
ЗАП-8 + стресс	20,14±2,31#	3,15 ± 0,92#
Животные с субмиссивным типом поведения		
Контроль	17,41 ± 1,22	2,33 ± 0,91
Контроль + стресс	27,83 ± 2,21 **	5,64 ± 0,87 **
ЗАП-1 + стресс	20,74±1,42#	4,26±1,22#
ЗАП-3 + стресс	21,30±2,13	4,58±0,98
ЗАП-8 + стресс	20,65±2,14#	3,78 ± 0,87#

Примечание: ** – $p < 0,01$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$ – относительно группы «контроль+стресс»

Таким образом, в ходе проведенного диссертационного исследования было установлено, что пептидергическая система играет важную роль в процессах нейроиммуномодуляции, а структурные аналоги нейропептидов могут быть отнесены к средствам нейроиммуномодулирующего действия. Нейропептидные соединения глипролинового ряда Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro могут рассматриваться в качестве основы для создания нейроиммуномодуляторов, эффективных в условиях депрессивных состояний, а также в качестве средств протекции при стрессогенных воздействиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование концепции нейропептидной регуляции физиологических функций организма в очередной раз подчеркивает необходимость разработки новых высокоэффективных лекарственных средств на основе регуляторных пептидов, отличающихся максимальной терапевтической эффективностью и высокой биодоступностью.

Нейропептиды как физиологически активные агенты с широким профилем действия активно изучаются с точки зрения их вовлеченности в патогенез различных патологических состояний, в

частности, возникающих вследствие нарушения нейроиммунных взаимодействий. Проявление пролонгированных эффектов регуляторных нейропептидов объясняется концепцией функциональной непрерывности в рамках регуляторного континуума, который характеризуется наличием сложных межпептидных взаимодействий и способностью индуцировать активность сетевых молекул. Особенности структуры нейропептидов, прежде всего, наличие нескольких лигандных групп связывания, обладающих разным сродством к отдельным клеточным рецепторам, обуславливают разнообразие вызываемых ими эффектов.

Данное диссертационное исследование посвящено определению нейроиммуномодулирующей активности нейропептидов глипролинового ряда (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro) и выявлению возможных механизмов действия в условиях стресс-индуцированной депрессии с целью разработки инновационных мультитаргетных лекарственных средств. Несмотря на целый ряд экспериментальных методов индукции депрессии, наиболее перспективными являются подходы, основанные на эмоциональном и социальном характере воздействия, в связи со сходством причин появления депрессии у человека, а также особенностей поведенческих и нейрохимических изменений.

Установлено, что нейропептидные соединения оказывают выраженное стресс-протекторное, нейроиммуномодулирующее, антиапоптотическое и антиоксидантное действие. Эффекты соединений реализуются за счет снижения повышенной тревожности, увеличения двигательной, исследовательской и эмоциональной активности, восстановления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, модуляции уровня нейротрофических и апоптотических факторов, про- и противовоспалительных цитокинов, а также ингибирования процессов перекисного окисления липидов.

Полученные результаты позволяют рассматривать нейропептидные соединения глипролинового ряда как основу для потенциально нового класса антидепрессантов, механизм действия которых заключается в ингибировании нейрогенного воспаления, как одного из ключевых патогенетических субстратов стресс-индуцированной депрессии.

Практические рекомендации

Комплекс проведенных фармакологических исследований нейропептидов глипролинового ряда (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro) свидетельствует

о необходимости дальнейшего доклинического изучения фармакологической активности и механизма действия с целью разработки эффективных нейроиммуномодуляторов в качестве потенциально нового класса антидепрессантов.

Доказанная релевантность, валидность и высокая продуктивность экспериментальной модели депрессии позволяет рассматривать ее как оптимальную, дающую возможность определить причинно-следственную связь между различными патогенетическими факторами, что необходимо для поиска эффективных средств коррекции.

Разработанные алгоритмы комплексной оценки нейроиммуномодулирующих свойств фармакологических веществ, отраженные в структуре диссертационного исследования, рекомендуется использовать при проведении доклинических исследований новых соединений, а также зарегистрированных средств с целью расширения их применения.

Полученные данные о выявленной нейроиммунотропной активности нейропептидов глипролинового ряда (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro) рекомендуется использовать при целенаправленном синтезе нейропептидных молекул.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Учитывая роль провоспалительных факторов в индукции депрессии и недостаточную эффективность классической антидепрессивной терапии активно исследуется возможность ослабления симптомов депрессии с помощью препаратов, обладающих нейроиммуномодулирующими свойствами. Обнаружение дисфункции иммунной системы на фоне нейрогенных нарушений у части пациентов с депрессией, особенно у резистентных к терапии традиционными антидепрессантами, открывает новые пути в разработке наиболее эффективной терапевтической стратегии. Лечение классическими антидепрессантами осложняется фактическим отсутствием надежных клинических маркеров эффективности, что обусловлено однонаправленным действием на нейротрансмиссию моноаминов. С целью выяснения механизмов стресс-индуцированной депрессии, в основе которой лежит нейрогенное воспаление, а также поиска эффективных способов ее терапии широко применяется моделирование депрессий у животных с использованием стрессогенных воздействий, приводящих к изменению иммунной активности и поведенческих нарушений, сходных с таковыми при

депрессии у человека. Данный прием является перспективным и результативным, позволившим значительно продвинуться на пути понимания механизмов взаимосвязи иммунной системы и психопатологии. Учитывая полученные данные о выявленной нейроиммунотропной активности нейропептидов глипролинового ряда (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro) перспективно использовать результаты диссертационного исследования при целенаправленном синтезе нейропептидных молекул, а также для разработки эффективных нейроиммуномодуляторов в качестве потенциально нового класса антидепрессантов.

ВЫВОДЫ

1. Стресс-индуцированное воздействие социального характера (межсамцовые конфронтации) приводит к увеличению уровня ключевых гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона, продуктов перекисного окисления липидов, инициирующей каспазы-8 и эффекторной каспазы-3, провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α на фоне ингибирования клеточного и гуморального звеньев иммунитета, уровня противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, а также уровня нейротрофических факторов BDNF и NGF, что свидетельствует о развитии признаков нейрогенного воспаления.

2. Стрессогенное воздействие социального характера (межсамцовые конфронтации) приводит к изменениям психоэмоционального статуса экспериментальных животных, выражающиеся снижением двигательной, исследовательской и эмоциональной активности в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Суок-тест», увеличение времени пассивного плавания и иммобильности в тесте «Порсолт» на фоне развития психосоматических нарушений (ангедония, «стрессорная триада» и гиперсекреция кортикостерона), что отражает показатели, согласующиеся с нарушениями у человека в условиях развития основного комплекса симптомов депрессии (снижение настроения, исследовательской и двигательной активности), подчеркивая валидность, релевантность и высокую продуктивность экспериментальной модели депрессии.

3. Нейропептиды глипролинового ряда Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro проявляют нейромодулирующее действие, уменьшая выраженность

поведенческих нарушений, формирующихся в условиях стресс-индуцированной депрессии, что подтверждается увеличением различных видов активности: двигательной в среднем на 60% ($p < 0,05$), исследовательской в среднем на 40% ($p < 0,05$) и эмоциональной в среднем на 50% ($p < 0,05$) в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Суок-тест», а также снижением времени пассивного плавания в среднем на 40% ($p < 0,05$) и иммобильности в среднем на 30% ($p < 0,05$) в тесте «Порсолт» на фоне восстановления психосоматических нарушений в тесте гедонистической чувствительности и развитии «стрессорной триады».

4. Нейропептиды глипролинового ряда Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro проявляют иммуномодулирующее действие, способствуя восстановлению показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, лейкопоэза и фагоцитоза, изменяющихся в условиях стресс-индуцированной депрессии. Наиболее выраженное действие по устранению формирующихся изменений иммунного реагирования в условиях экспериментальной депрессии оказали His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Arg-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro, увеличивая индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа в среднем на 52% ($p < 0,05$), титр антител в реакции прямой гемагглютинации в среднем более чем на 250% ($p < 0,01$), снижая общее количество лейкоцитов в среднем на 77% ($p < 0,05$) на фоне восстановления популяционного лейкоцитарного состава крови животных и параметров фагоцитарной активности нейтрофилов.

5. В основе регулирующего влияния нейропептидов глипролинового ряда Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и процессы нейрогенного воспаления в условиях стресс-индуцированной депрессии лежит восстановление продукции кортикотропин-релизинг гормона и кортикостерона, нейротрофических факторов BDNF и NGF, цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 и TNF- α , иницирующей каспазы-8 и эффекторной каспазы-3, а также модуляция перекисного окисления липидов и активности супероксиддисмутазы.

6. Нейропептиды глипролинового ряда Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro являются перспективными веществами с плейотропным действием, обладающими стресс-протекторным, психомодулирующим и иммуномодулирующим

щим эффектами. Соединения Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro проявляя дополнительно нейротрофическое, антиоксидантное и антиапоптотическое действие могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения в качестве потенциальных средств фармакологической коррекции нарушений, формирующихся при депрессии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах / М.А. Самотруева, **А.Л. Ясенявская**, А.А. Цибизова, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов, И.Н. Тюренков // Иммунология. – 2017. – № 1. – С. 61-71.

2. **Ясенявская, А.Л.** Изучение психотропных эффектов семакса на различных моделях стресса / **А.Л. Ясенявская**, В.Х. Мурталиева // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 72-81.

3. **Ясенявская А.Л.**, Мурталиева В.Х. «Социальный» стресс как модель оценки эффективности новых стресс-протекторов / **А.Л. Ясенявская**, В.Х. Мурталиева // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С. 23-35.

4. Экспериментальное обоснование применение Семакса как модулятора иммунного ответа на модели «социального» стресса / М.А. Самотруева, **А.Л. Ясенявская**, В.Х. Мурталиева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – № 12. – С. 718-723. [Experimental substantiation of application of semax as a modulator of immune reaction on the model of "social" stress / М.А. Samotrueva, **A.L. Yasenyavskaya**, V.K. Murtalieva [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2019. – Т. 166. № 6. – С. 754-758].

5. Нейропептидная регуляция иммунитета / **А.Л. Ясенявская**, М.А. Самотруева, О.А. Башкина [и др.] // Иммунология. – 2018. – № 5-6. – С. 326-336.

6. Модифицирующее влияние семакса на уровень интерлейкина-1 β при стресс-индуцированных состояниях / М.А. Самотруева, **А.Л. Ясенявская**, Н.Ф. Мясоедов, Л.А. Андреева // Иммунология. – 2019. – № 3. – С. 5-9

7. Representatives of neuropeptides — Selank and Pro-Gly-Pro-Leu as modulators of immunoreactivity in conditions of "social" stress / М.А. Samotrueva, **A.L. Yasenyavskaya**, N.F. Myasoedov, L.A. Andreeva // Archiv EuroMedica. – 2019. – № 2. – P. 86-89.

8. Influence of Semax on the intensity of redox reactions in immunocompetent organs in the conditions of "social" stress / **A.L. Yasenyavskaya**, M.A. Samotruева, V.Kh. Murtalieva [et al.] // Archiv EuroMedica. – 2019. – № 2. – С. 90-93

9. Глипролины как модуляторы иммунореактивности в условиях «социального» стресса / М.А. Самотруева, **А.Л. Ясенявская**, О.А. Башкина [и др.] // Фармация и фармакология. – 2019. – № 4. – С. 224-230.

10. Влияние семакса на интенсивность перекисного окисления липидов в иммунокомпетентных органах в условиях "социального" стресса / М.А. Самотруева, **А.Л. Ясенявская**, В.Х. Мурталиева [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 5. – С. 188-191.

11. Влияние семакса на уровень интерлейкина-1 β в условиях "социального" стресса / **А.Л. Ясенявская**, М.А. Самотруева, Н.Ф. Мясоедов, Л.А. Андреева // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 5. – С. 192-194.

12. Влияние нейропептидов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на состояние иммунной системы крыс при экспериментальной депрессии / **А.Л. Ясенявская**, В.Х. Мурталиева, Л.А. Андреева [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 94-103.

13. Influence of Selank, Pro-Gly-Pro and Pro-Gly-Pro-Leu on the intensity of redox reactions in immunocompetent organs within conditions of "social" stress / **A.L. Yasenyavskaya**, M.A. Samotruева, M.U. Sergalieva [et al.] // Archiv EuroMedica. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 25-28.

14. The influence of pro-Gly-Pro-Leu on the level of cytokines under the conditions of "social" stress / **A.L. Yasenyavskaya**, A.A. Tsibizova, L.A. Andreeva [et al.] // Archiv EuroMedica. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 29-32.

15. Влияние нейропептидов на психоэмоциональное состояние в условиях "социального" стресса / **А.Л. Ясенявская**, М.А. Самотруева, А.А. Цибизова [и др.] // Человек и его здоровье. – 2020. – № 3. – С. 37-45.

16. Влияние глипролинов на перекисное окисление липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга в условиях "социального" стресса / **А.Л. Ясенявская**, М.А. Самотруева, А.А. Цибизова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 79-85.

17. Effects of neuropeptides on behavior of rats in open field test and experimentally induced social stress / **A.L. Yasenyavskaya**, M.A.

Samotrueva, A.A. Tsibizova [et al.] // Archiv EuroMedica. – 2020. – Т. 10. № 3. – С. 25-28.

18. Influence of neuropeptides ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro on the intensity of redox reactions under experimental depression / M.A. Samotrueva, **A.L. Yasenyavskaya**, A.A. Tsibizova [et al.] // Archiv EuroMedica. – 2020. – Т. 10. № 3. – С. 29-32.

19. Effects of glyprolines on the behavior of rats in the porsolttest and experimentally induced socials / M.A. Samotrueva, **A.L. Yasenyavskaya**, A.A. Tsibizova [et al.] // Archiv EuroMedica. – 2020. – Т. 10. № 4. – С. 31-34.

20. Effects of melanocortin on the behavior of rats in the test of elevated cruciform maze and experimentally induced of socials / **A.L. Yasenyavskaya**, M.A. Samotrueva, A.A. Tsibizova [et al.] // Archiv EuroMedica. – 2020. – Т. 10. № 4. – С. 35-38.

21. The influence of selank on the level of cytokines under the conditions of "social" stress / **A.L. Yasenyavskaya**, A.A. Tsibizova, L.A. Andreeva [et al.] // Curr Rev Clin Exp Pharmacol. – 2021. – Vol. 16, № 2. – P. 162-167.

22. Влияние глипролинов на уровень фактора роста нервов крыс в условиях "социального" стресса / **А.Л. Ясенявская**, А.А. Цибизова, Л.А. Андреева [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 80, № 4. – С. 55-59.

23. Влияние глипролинов на сывороточный уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF) в условиях "социального" стресса / **А.Л. Ясенявская**, А.А. Цибизова, Л.А. Андреева [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2021. – Т. 16. № 3. – С. 57-63.

24. Влияние глипролинов на уровень апоптотических и нейротрофических факторов в условиях "социального" стресса / **А.Л. Ясенявская**, А.А. Цибизова, Л.А. Андреева [и др.] // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9. № 6. – С. 485-494.

25. Effect of melanocortins and experimental social stress on the level of caspase-3 and caspase-8 / **A.L. Yasenyavskaya**, A.A. Tsibizova, L.A. Andreeva [et al.] // Archiv EuroMedica. – 2021. – Т. 11. № 4. – С. 62-64.

26. BDNF-опосредованный механизм антистрессорного действия меланокортинов / **А.Л. Ясенявская**, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов [и др.] // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2021. – Т. 7. № 3. – С. 289-297.

27. Влияние глипролинов на уровень сывороточных каспаз в условиях "социального" стресса / **А.Л. Ясенявская**, А.А. Цибизова, Л.А. Андреева [и др.] // Человек и его здоровье. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 46-52.

28. The experimental study of the immunomodulating action of Semax and Selank on the model of „social” stress / **A.L. Yaseniyavskaya**, M.A. Samotrueva, N.F. Myasoedov, L.A. Andreeva // European Pharmaceutical Journal. – 2022. – Vol. 69 № 1. – P. 54-60

29. Влияние глипролиновых нейропептидов на уровень интерлейкинов и нейротрофических факторов в условиях стрессогенного воздействия / **А.Л. Ясенявская**, А.А. Цибизова, Л.А. Андреева [и др.] // Иммунология. – 2022. – Т. 43. № 2. – С. 166-173.

30. Селанк как модулятор психоэмоционального состояния на примере «Суок-теста» в условиях «социального» стресса / В.Х. Мурталиева, **А.Л. Ясенявская**, Л.А. Андреева [и др.] // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2022. – Т. 8, № 4. – С. 136-145.

31. Мурталиева, В.Х. «Социальный» стресс - релевантная модель тревожно-депрессивного состояния животных / В.Х. Мурталиева, **А.Л. Ясенявская**, М.А. Самотруева // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6, № 4 (21). – С. 76-83.

32. Влияние нейропептидов семейства меланокортинов на уровень апоптотических и нейротрофических факторов в условиях "социального" стресса / **А.Л. Ясенявская**, А.А. Цибизова, Л.А. Андреева [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2022. – Т. 8. № 3. – С. 398-411.

33. Влияние нейропептидного соединения АКГГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на уровень про – и противовоспалительных интерлейкинов / **А.Л. Ясенявская**, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – Т. 115, № 1-2. – С. 137-139.

34. Influence of semax on the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in conditions of "social" stress / **A.L. Yaseniyavskaya**, M.A. Samotrueva, A.A. Tsibizova [et al.] // Current Drug Therapy. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 28 – 32.

35. Семакс как модулятор психоэмоционального статуса крыс в условиях экспериментальной модели депрессии, основанной на стрессе / **А.Л. Ясенявская**, В.Х. Мурталиева, Л.А. Андреева [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. – Т. 43, № 3. – С. 39-49.

36. Изучение иммунотропной активности валинсодержащего нейропептидного соединения глипролинового ряда в условиях «социального» стресса / **А.Л. Ясенявская**, А.А. Цибизова, Л.А. Андреева [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. – Т. 43, № 4. – С. 110-115.

37. Оценка иммуностропной активности нейропептидного соединения Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro в условиях "социального" стресса / **А.Л. Ясенявская**, А.А. Цибизова, Л.А. Андреева [и др.] // Человек и его здоровье. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 40-49.

38. **Ясенявская, А.Л.** Анализ современных концепций нейродегенеративных свойств депрессии / **А.Л. Ясенявская**, А.А. Цибизова, М.А. Самотруева // Молекулярная медицина. – 2023. – Т. 21. – № 4. – С. 34-39.

39. Влияние семакса на уровень нейротрофических факторов как маркеров тревожно-депрессивного состояния в условиях стресса / В.Х. Мурталиева, **А.Л. Ясенявская**, Л.А. Андреева [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 3. – С. 3-10.

40. Оценка иммуностропной активности нейропептида Arg-Pro-Gly-Pro в условиях «социального» стресса у крыс / **А.Л. Ясенявская**, А.А. Цибизова, Н.Ф. Мясоедов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 7. – С. 24-30.

41. **Ясенявская, А.Л.** Влияние нейропептидного соединения His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro на уровень про- и противовоспалительных цитокинов в условиях стресс-индуцированной депрессии // Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т. 18, № 4. – С. 103-110.

42. Влияние семакса на клеточное звено иммуногенеза в условиях «социального» стресса / **А.Л. Ясенявская**, В.Х. Мурталиева, А.А. Киселёва [и др.] // В сборнике: Фармацевтические науки: от теории к практике. Заочная научно-практическая конференция с международным участием. – Астрахань, 2016. – С. 95-96.

43. Влияние семакса на окислительно-восстановительные реакции в условиях "социального" стресса / М.А. Самотруева, **А.Л. Ясенявская**, В.Х. Мурталиева [и др.] // В сборнике: Актуальные вопросы современной медицины. Материалы II Международной конференции Прикаспийских государств. – Астрахань, 2017. – С. 152-154.

44. Изучение влияния семакса на поведение крыс в тесте "приподнятый крестообразный лабиринт" на модели "социального" стресса / В.Х. Мурталиева, **А.Л. Ясенявская**, Самотруева М.А. // Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова. – Воронеж, 2017. – С. 1200-1202.

45. Мурталиева, В.Х. Влияние семакса на показатели лейкоцитарной формулы на модели "социального" стресса (тезисы доклада) / В.Х. Мурталиева, Е.В. Галкина, **А.Л. Ясенявская** // Молодёжь и медицинская наука: Материалы V Межвузовской научно-практической конференции. – Тверь, 2018. – С. 317-319.

46. Самотруева, М.А. Влияние семакса на поведение крыс-самцов в "Суок-тесте" в условиях "социального" стресса / М.А. Самотруева, **А.Л. Ясенявская**, В.Х. Мурталиева // Материалы Всероссийской научной конференции, посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина "Достижения современной фармакологической науки". – Рязань, 2018. – С. 91-92.

47. Изучение фагоцитарной активности нейтрофилов крови под действием семакса в условиях экспериментального «социального» стресса. / **А.Л. Ясенявская**, М.А. Самотруева, Н.Ф. Мясоедов, Л.А. Андреева // Təbabətın aktual problemləri. – Азербайджан, 2019. – С. 348.

48. Биотехнология и фармакология нейропептидов / М.А. Самотруева, **А.Л. Ясенявская**, В.Х. Мурталиева, А.А. Старикова // Учебное пособие. – Астрахань, 2023. – 125с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКТГ – адренокортикотропный гормон
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ИФА – иммуноферментный анализ
МДА – малоновый диальдегид
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РГЗТ – реакция гиперчувствительности замедленного типа
РПГА – реакция прямой гемагглютинации
BDNF- нейротрофический фактор мозга
IL – интерлейкин
NGF – ростовой фактор нервов
TNF- α – фактор некроза опухолей- α

Ясенявская Анна Леонидовна

**НЕЙРОПЕПТИДНАЯ КОРРЕКЦИЯ
СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДЕПРЕССИИ**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук