



DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-10

УДК 616.45-001.1/3:547.853.3:615.015

Влияние нейропептидов семейства меланокортинов 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. Самогруева¹ 

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет», ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Российская Федерация

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

Автор для переписки: А.Л. Ясенявская (yasen_9@mail.ru)

Резюме

Актуальность: 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. Доказано, что длительное воздействие стресса способствует формированию различных видов расстройств, что в конечном итоге, приводит к развитию нарушений молекулярно-клеточных механизмов запрограммированной гибели клеток. В связи с чем, в настоящее время пристальное внимание уделяется оценке роли апоптотических и нейротрофических факторов в реализации стрессовой реакции.

Цель исследования: Изучить влияние меланокортиновых нейропептидных соединений на уровень апоптотических (каспаза-3, каспаза-8, TNF- α) и нейротрофических (BDNF, NGF) факторов в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса. **Материалы и методы:** Экспериментальные исследования проводили на 70 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 животные; животные, в течение 20 дней подвергавшиеся воздействию стресса; группы крыс, получавших внутривенно в дозе 100 мкг/кг/сут, начиная с 1-го дня воздействия стресс-фактора, курсом 20 дней нейропептидные соединения семейства меланокортинов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro. 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 мозга в сыворотке 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 и снижением концентрации BDNF и NGF. Введение меланокортиновых

нейропептидов на фоне стресса способствовало восстановлению уровня исследуемых показателей, что, вероятнее всего, связано с наличием у меланокортинов 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 меланокортиновых нейропептидных соединений АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях стрессогенного воздействия способствует восстановлению уровня каспаз и фактора некроза опухоли, а также нейротрофических факторов, в результате чего наблюдается антиапоптотический эффект за счет ингибирования каспаза-зависимого каскада реакций.

Ключевые слова: меланокортины; нейропептиды; «социальный» стресс; апоптоз; каспазы; фактор некроза опухоли; фактор роста нервов; нейротрофический фактор мозга; TNF- α ; BDNF; NGF

Для цитирования: Ясенявская АЛ, Цибизова АА, Андреева ЛА, и др. Влияние нейропептидов семейства меланокортинов на уровень апоптотических и нейротрофических факторов в условиях «социального» стресса. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(3):398-411. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-10

Effect of melanocortin neuropeptides on the level of apoptotic and neurotrophic factors under «social» stress

Anna L. Yasenyavskaya¹ , Alexandra A. Tsybizova¹ ,
Lyudmila A. Andreeva² , Nikolay F. Myasoedov² , Olga A. Bashkina¹ ,
Marina A. Samotrueva¹ 

¹ Astrakhan State Medical University,

121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

² National Research Centre "Kurchatov Institute"

2 Akademik Kurchatov Sq., Moscow, 123182, Russia

Corresponding author: Anna L. Yasenyavskaya (yasen_9@mail.ru)

Abstract

Background: Currently, scientific papers reflecting the results of studying the pathological influence of stress factors, including "social" stress, on various body systems are of particular interest. It has been proven that prolonged exposure to stress contributes to the formation of various types of disorders, which ultimately leads to the development of violations of the molecular and cellular mechanisms of programmed cell death. In this connection, close attention is currently being paid to assessing the role of apoptotic and neurotrophic factors in the implementation of a stress reaction. **The aim of the study:** To study the effect of melanocortin neuropeptide compounds on the level of apoptotic (caspase-3, caspase-8, TNF- α) and neurotrophic (BDNF, NGF) factors in the blood serum of white rats under conditions of "social" stress. **Materials and methods:** Experimental studies were carried out on 70 nonlinear white male rats 6 months of age. In the process of modeling "social" stress, all rats were divided by type of behavior into "aggressors" and "victims". Experimental groups (n = 10) were formed in the study: control animals; animals exposed to stress for 20 days; groups of rats treated intraperitoneally at a dose of 100 mcg/kg/day, starting from the 1st day of exposure to the stress

factor, with a course of 20 days, glyproline compounds ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro (Semax) and ACTH(6-9)-Pro-GLY-Pro. The effect of the compounds on the level of apoptotic and neurotrophic factors was assessed by determining the level of caspase-3, caspase-8, tumor necrosis factor, nerve growth factor and brain neurotrophic factor of white rat blood serum by enzyme immunoassay. **Results:** The study revealed that under conditions of "social" stress, an increase in apoptotic processes was observed, accompanied by an increase in the level of caspase-3, caspase-8, TNF- α in the blood serum of white rats and a decrease in the concentration of BDNF and NGF. The introduction of melanocortin neuropeptides against the background of stress contributed to the restoration of the level of the studied indicators, which is most likely due to the presence of antiapoptotic and neuroprotective effects in melanocortins due to inhibition of the caspase-dependent cascade of apoptosis reactions, as well as induction of the synthesis of neurotrophic factors with antiapoptotic activity. **Conclusion:** Thus, the introduction of melanocortin neuropeptide compounds ACTH(4-7)-Pro-GLY-Pro (SEMAX) and ACTH(6-9)-Pro-GLY-Pro under stress conditions contributes to the restoration of the level of caspases and tumor necrosis factor, as well as neurotrophic factors, resulting in an anti-apoptotic effect due to inhibition of the caspase-dependent cascade of reactions.

Keywords: melanocortins; neuropeptides; "social" stress; apoptosis; caspase; tumor necrosis factor, neurotrophic factors, TNF- α ; BDNF; NGF

For citation: Yasenyavskaya AL, Tsybizova AA, Andreeva LA, et al. Effect of melanocortin neuropeptides on the level of apoptotic and neurotrophic factors under «social» stress. Research Results in Biomedicine. 2022;8(3):398-411. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-10

Введение. В настоящее время пристальное внимание уделяется научным исследованиям, отражающим влияние различных стрессовых факторов на организм человека [1, 2]. Установлено, что длительное стрессовое воздействие приводит к формированию неврологических, иммунных, эндокринных, метаболических и других видов расстройств, а также развитию нарушений молекулярно-клеточных механизмов апоптоза, в том числе нейроцитов [3, 4]. В связи с чем в настоящее время пристальное внимание уделяется оценке роли апоптотических и нейротрофических факторов в реализации стрессовой реакции.

Наиболее информативными показателями в оценке апоптотических процессов являются фактор некроза опухоли, инициаторные и эффекторные каспазы [5, 6]. Результаты многочисленных исследований показали, что фактор некроза опухоли способствует увеличению секреции воспалительных медиаторов, что относит данный цитокин к одному из самых значимых активаторов апоптоза [7, 8]. Установлено, что уровень TNF- α повышен у пациентов с психоневрологическими и нейродегенератив-

ными заболеваниями, а также травматическими повреждениями головного мозга. Установлено, что в результате воздействия стрессогенных факторов наблюдается формирование комплекса TNF- α с рецепторами Fas с последующей активацией сигнальных молекул, который активирует иницирующую каспазу-8 и эффекторную каспазу-3, в результате чего развивается необратимое повреждению нейронов [9, 10, 11]. Установленный процесс инициации характерен также для развития апоптоза в лимфоидных и эндотелиальных клетках, что, в свою очередь, способствует развитию иммунной дисфункции, а также патологии различных систем организма [12, 13, 14].

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 за счет реализации их способности к индукции синтеза антиапоптотических белков и ингибированию проапоптотических,

оказывая влияние тем самым на выживаемость и дифференцировку отдельных популяций нейронов [15, 16]. Доказано, что апоптоз напрямую зависит от баланса NGF и BDNF, которые активируя рецепторы тирозинкиназ, оказывают нейропротекторное действие. Установлено, что фактор роста нервов привлекает внимание ученых в качестве перспективного средства лечения различных психоневрологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и депрессия [17, 18]. Доказана способность фактора роста нервов к индукции высвобождения иммуноактивных нейропептидов и нейротрансмиттеров, а также к влиянию на врожденные и адаптивные иммунные реакции. Доказано также, что уровень сывороточного BDNF имеет отрицательную корреляционную связь со степенью выраженности тревожных расстройств и даже в ряде случаев определяет развитие нейродегенеративных процессов [19, 20].

Таким образом, апоптотические и нейротрофические факторы играют важную роль в реализации адапционных механизмов к стрессовым воздействиям различного генеза и определяет перспективность рассмотрения его в качестве мишени для стресспротекторов.

В настоящее время особый интерес вызывают нейропептидные соединения, на основе которых синтезируется большое количество высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов, обладающих разнонаправленной фармакологической активностью, в том числе и стресспротекторной [21]. На сегодняшний день в ряду пептидных соединений в отдельную группу выделены регуляторные пептиды – меланокортины [22, 23], представителем которых является зарегистрированный препарат Семакс, синтезированный учеными Института молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». В медицинской практике Семакс применяется с целью улучшения мнестических функций. Доказано, что наряду с нейротропной активностью, данный препарат оказывает иммуностропное, антиоксидантное, противогипоксическое и др. виды действия [24].

Описанные свойства актуализируют необходимость детального изучения фармакологического действия нейропептидов семейства меланокортинов.

Цель исследования. Изучить влияние меланокортиновых нейропептидных соединений на уровень апоптотических (каспаза-3, каспаза-8, TNF- α) и нейротрофических (BDNF, NGF) факторов в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса.

Материал и методы исследования. Исследование проводили на 70 белых крысах-самцах 6-месячного возраста. Содержание лабораторных животных отвечало требованиям международной нормативной документации [25] и протоколу Этического комитета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России № 8 от 24 ноября 2015 г.

«Социальный» стресс моделировали путем обеспечения условий проживания крыс при наличии сенсорного контакта и отсутствии физического с последующим формированием агрессивного и субмиссивного типа поведения [26, 27, 28] 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.

В исследовании формировались экспериментальные группы (n = 10): контрольные животные; животные, в течение 20 дней подвергавшиеся воздействию стресса; группы крыс, получавших внутривентрикулярно в дозе 100 мкг/кг/сут, начиная с 1-го дня воздействия стресс-фактора, курсом 20 дней меланокортиновые соединения АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro

Выбор дозы нейропептидных соединений основан на предварительном изучении выраженности психомодулирующего

эффекта. Исследования проводили при введении исследуемых соединений в дозах 25, 50, 100 и 200 мкг/кг/сут. Было установлено, что наиболее активными дозами явились 100 и 200 мкг/кг/сут. В связи с чем, в качестве экспериментальной дозы в дальнейшем была выбрана наименьшая – 100 мкг/кг/сут.

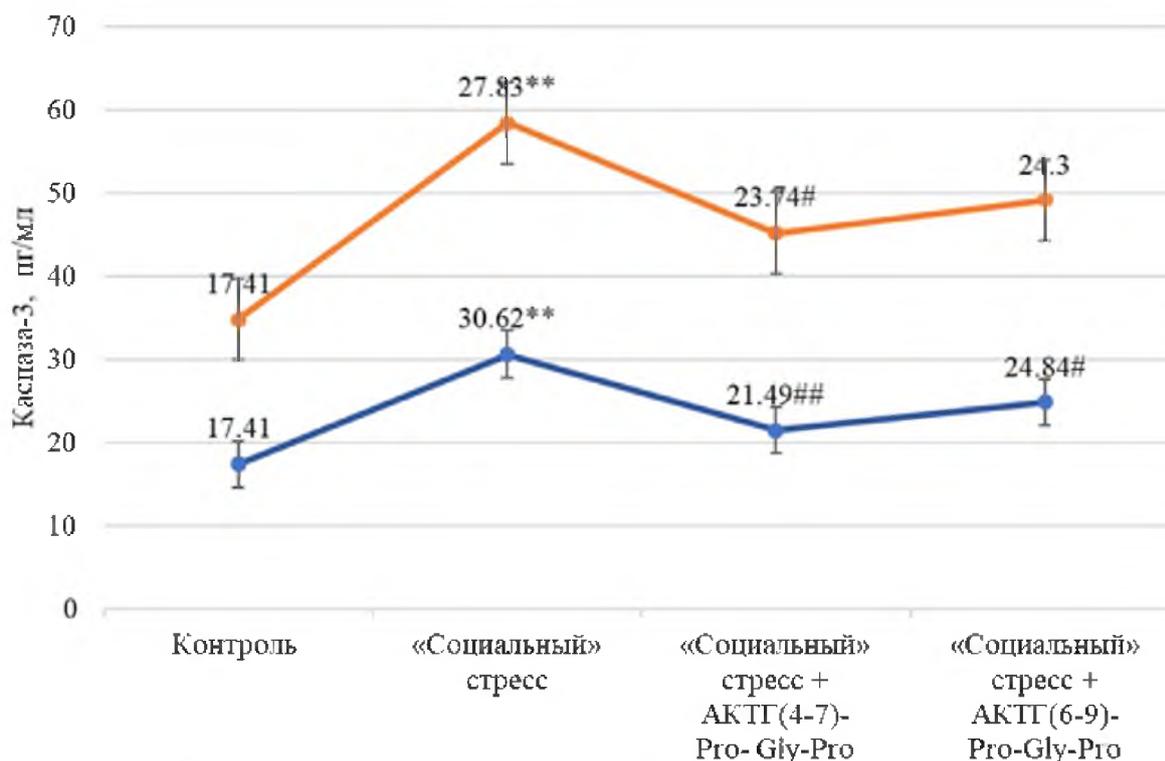
Влияние нейропептидов на уровень каспазы-3, каспазы-8, TNF- α , BDNF, NGF в сыворотке крови белых крыс оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием иммунологического анализатора «Multiscan FC» и применением высокочувствительных наборов ELISA Kit for Caspase-8 (США); ELISA Kit for Caspase-3 (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).

Нейропептидные соединения для исследования предоставлены Институтом молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета Excel и программного обеспечения BIOSTAT, с учетом критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты, отражающие влияние меланокортинов на уровень каспаз-3 в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса, представлены рисунке 1.



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

Рис. 1. Уровень каспазы-3 в сыворотке крови белых крыс в условиях экспериментального «социального» стресса под влиянием нейропептидов меланокортиновой структуры

— животные с агрессивным типом поведения;

— животные с субмиссивным типом поведения.

Note: ** – $p \leq 0.01$ – relative to control; #, ## – $p \leq 0.05$; $p \leq 0.01$ – relative to the "social" stress group.

Fig. 1. The level of caspase-3 in the blood serum of white rats under conditions of experimental "social" stress under the influence of neuropeptides of the melanocortin structure

— animals with aggressive type of behavior;

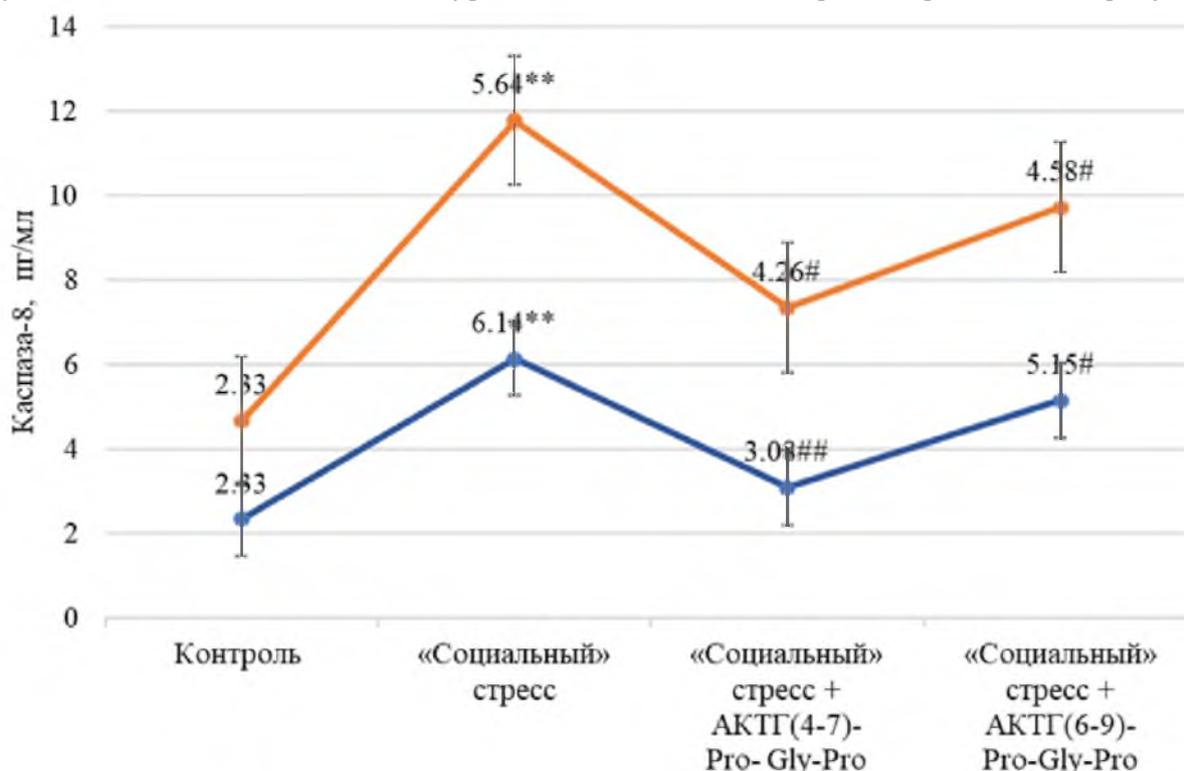
— animals with a submissive type of behavior.

При формировании «социального» стресс у животных с агрессивным типом поведения уровень каспазы-3 увеличился практически на 76% ($p \leq 0,01$) по отношению к контролю. При введении меланокортиновых соединений было отмечено снижение уровня исследуемого показателя: при АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) – на 30% ($p \leq 0,01$) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro – на 20% ($p \leq 0,05$) в сравнении с группой стресс.

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 АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) отмечалось снижение уровня показателя более чем на 15% ($p \leq 0,05$), АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro – на 12% ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой «социального» стресса.

Результаты, отражающие влияние меланокортинов на уровень каспаз-8 в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса, представлены рисунке 2.



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

Рис. 2. Уровень каспазы-8 в сыворотке крови белых крыс в условиях экспериментального «социального» стресса под влиянием нейропептидов меланокортиновой структуры

- (синяя линия) - животные с агрессивным типом поведения;
- (оранжевая линия) - животные с субмиссивным типом поведения.

Note: ** – $p \leq 0.01$ – relative to control; #, ## – $p \leq 0.05$; $p \leq 0.01$ – relative to the "social" stress group.

Fig. 2. The level of caspase-8 in the blood serum of white rats under experimental "social" stress under the influence of neuropeptides of melanocortin structure

- (blue line) - animals with aggressive type of behavior;
- (orange line) - animals with a submissive type of behavior.

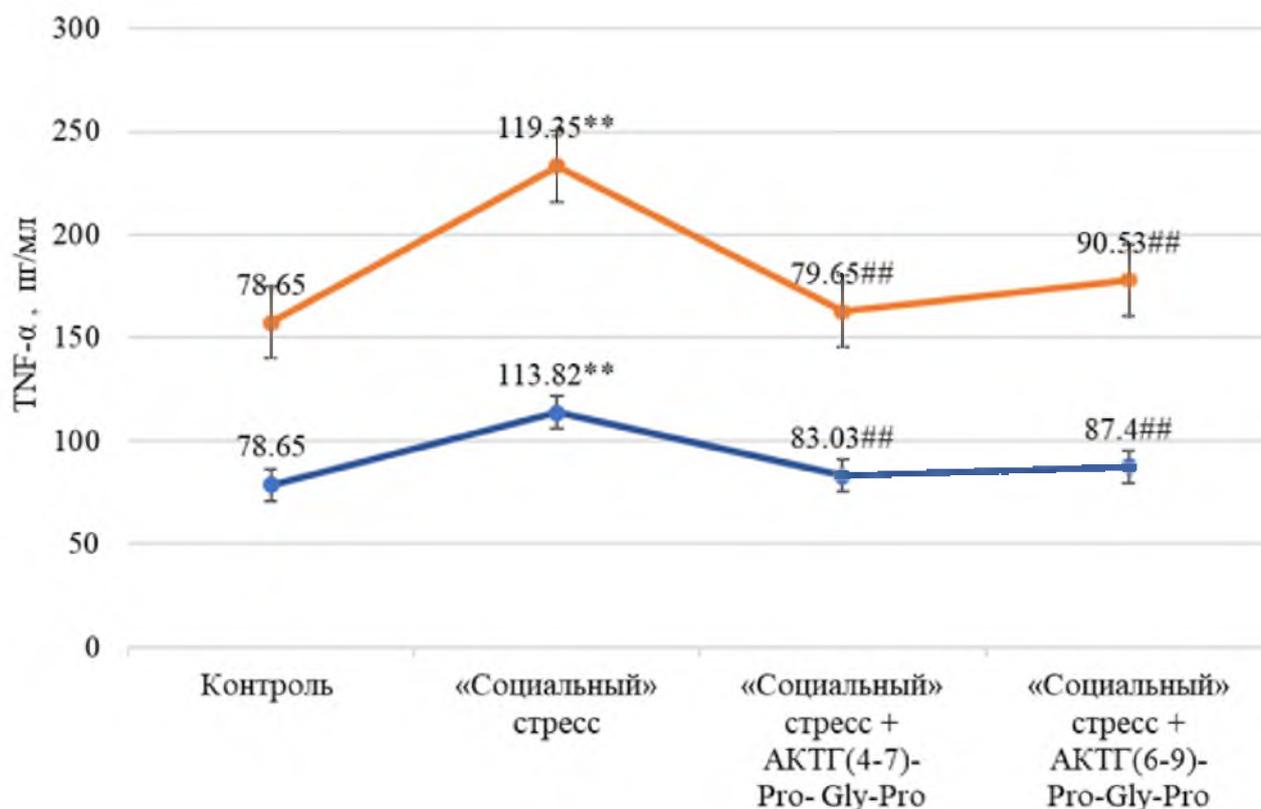
Формирование «социального» стресса привело к увеличению уровня каспазы-8 в 2,6 раза ($p \leq 0,01$) в сравнении с контрольными крысами. Введение меланокортиновых соединений АКТГ(4-7)-Pro-Gly-

Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro способствовало снижению данного показателя в 1,5 раза ($p \leq 0,01$), в 1,2 ($p \leq 0,01$) 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 меланокортиновых нейропептидных соединений АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro способствовало снижению уровня

изучаемого показателя на 24% ($p \leq 0,05$); на 19% ($p \leq 0,01$) соответственно по сравнению с группой «социального» стресса.

На рисунке 3 представлены результаты, отражающие влияние нейропептидов меланокортиновой структуры на уровень TNF- α в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса.



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

Рис. 3. Уровень TNF- α в сыворотке крови белых крыс в условиях экспериментального «социального» стресса под влиянием нейропептидов меланокортиновой структуры

— животные с агрессивным типом поведения;

— животные с субмиссивным типом поведения.

Note: ** – $p \leq 0.01$ – relative to control; ## – $p \leq 0.01$ – relative to the "social" stress group.

Fig. 3. TNF- α level in the blood serum of white rats under experimental "social" stress under the influence of melanocortin neuropeptides

— animals with aggressive type of behavior;

— animals with a submissive type of behavior.

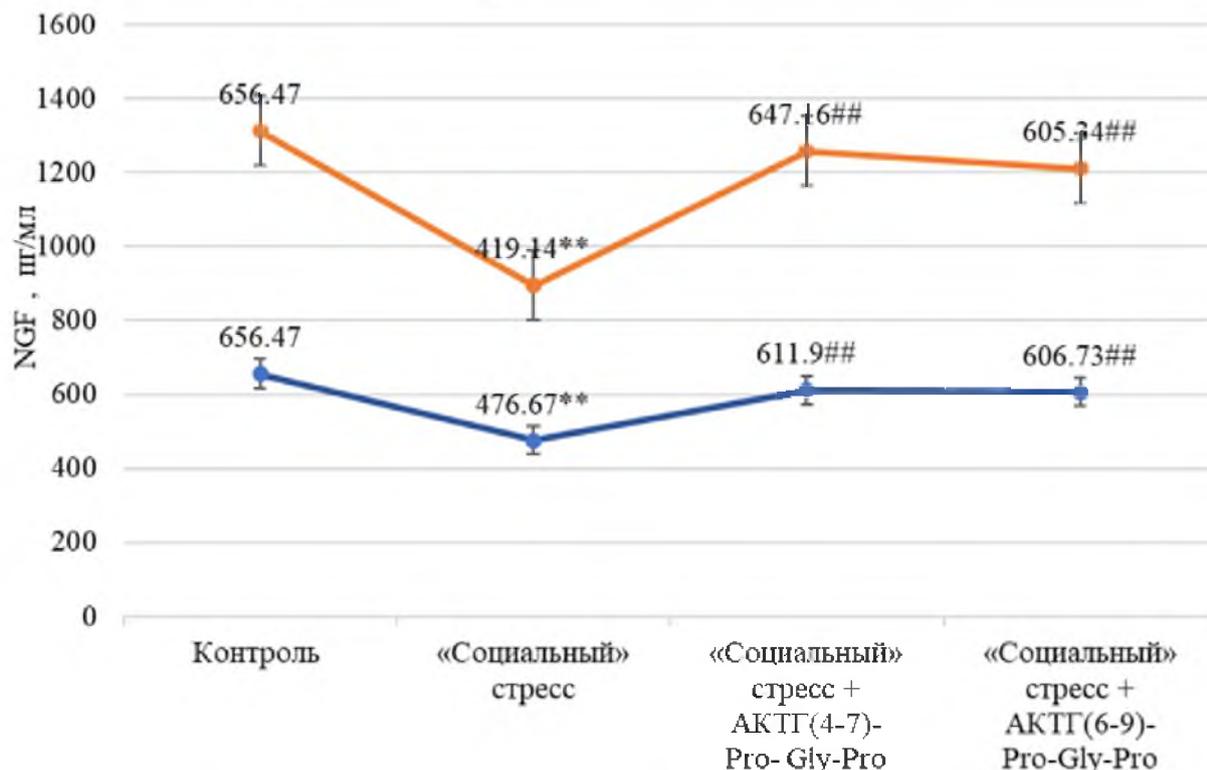
Формирование «социального» стресса у животных с агрессивным типом поведения привело к увеличению уровня фактора некроза опухоли на 45% ($p \leq 0,01$) в сравнении с контрольной группой животных. На фоне введения меланокортиновых

нейропептидов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro было отмечено снижение данного показателя на 27% ($p \leq 0,01$) и 23% ($p \leq 0,01$) соответственно по отношению к стрессированным животным.

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 АКТИ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТИ(6-9)-Pro-Gly-Pro вызвали снижение данного показателя на 33% ($p \leq 0,01$) и 24% ($p \leq 0,01$)

по отношению к группе «социального» стресса.

На рисунке 4 показаны результаты, отражающие влияние меланокортинов на уровень NGF в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса.



Примечание: ** – $p \leq 0,01$ – относительно контроля; ## – $p \leq 0,01$ – относительно группы «социальный» стресс
Рис. 4. Уровень NGF в сыворотке крови белых крыс в условиях экспериментального «социального» стресса под влиянием нейропептидов меланокортиновой структуры

— животные с агрессивным типом поведения;

— животные с субмиссивным типом поведения.

Note: ** – $p \leq 0.01$ – relative to control; ## – $p \leq 0.01$ – relative to the "social" stress group

Fig. 4. NGF level in the blood serum of white rats under experimental "social" stress under the influence of melanocortin neuropeptides

— animals with aggressive type of behavior;

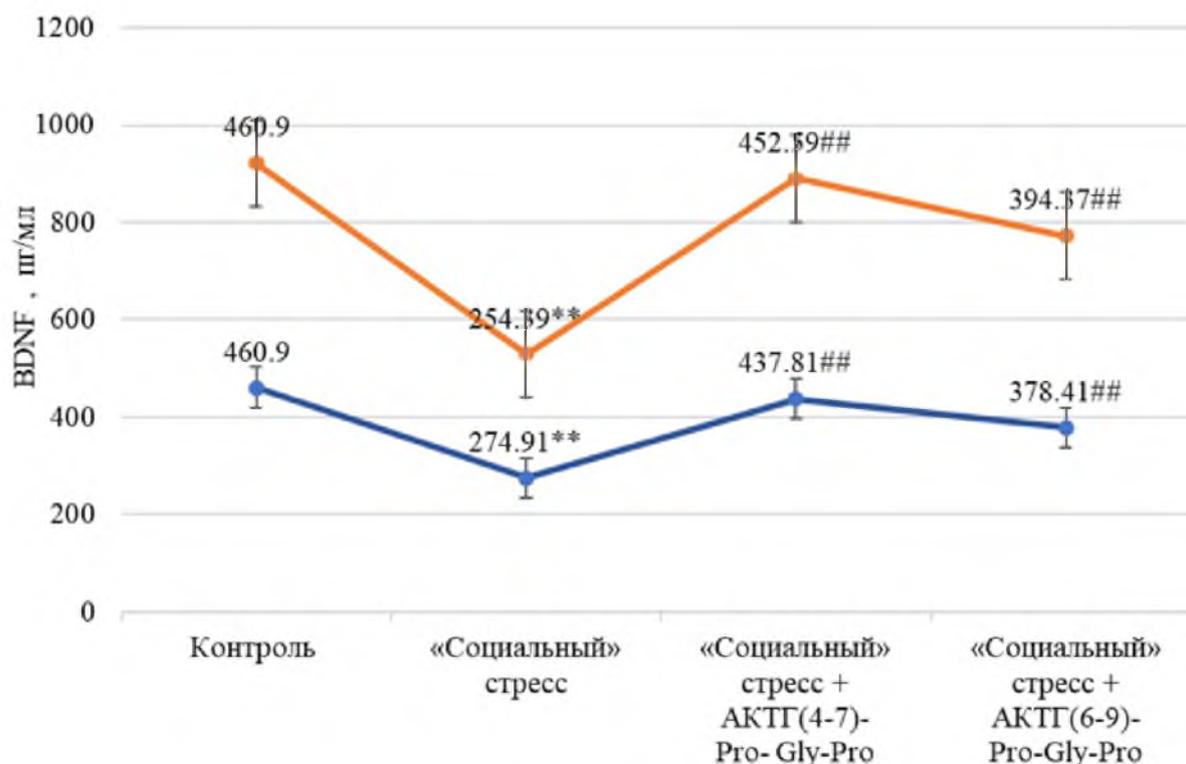
— animals with a submissive type of behavior.

В группе животных с «социальным» стрессом и агрессивным типом поведения наблюдалось снижение уровня NGF на 28% ($p \leq 0,01$) в сравнении с интактными животными. При введении меланокортинов АКТИ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТИ(6-9)-Pro-Gly-Pro было отмечено повышение уровня исследуемого фактора на 28% ($p \leq 0,01$) и 27% ($p \leq 0,01$) соответственно в сравнении с группой «социального» стресса.

Формирование «социального» стресса в группе животных с субмиссивным типом поведения привело к снижению уровня NGF на 36% ($p \leq 0,01$) в сравнении с контрольной группой. На фоне введения меланокортинов АКТИ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТИ(6-9)-Pro-Gly-Pro было отмечено повышение уровня фактора роста нервов на 55% ($p \leq 0,01$) и 44% ($p \leq 0,01$) соответственно по сравнению с группой «социальный» стресс.

На рисунке 5 представлены результаты, отражающие влияние меланокортинов на уровень нейротрофического фактора

BDNF в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса.



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

Рис. 5. Уровень BDNF в сыворотке крови белых крыс в условиях экспериментального «социального» стресса под влиянием нейропептидов меланокортиновой структуры

●—● - животные с агрессивным типом поведения;

●—● - животные с субмиссивным типом поведения.

Note: ** – $p \leq 0.01$ – relative to control; ## – $p \leq 0.01$ – relative to the "social" stress group

Fig. 5. The level of BDNF in the blood serum of white rats under experimental "social" stress under the influence of melanocortin neuropeptides

●—● - animals with aggressive type of behavior;

●—● - animals with a submissive type of behavior.

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. Введение соединений АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro способствовали увеличению уровня мозгового нейротрофического фактора по отношению к стрессированной группе животных на 60% ($p \leq 0,01$) и 38% ($p \leq 0,01$) соответственно.

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 меланокортиновых соединений также отмечались изменения уровня исследуемого нейротрофического фактора в виде его статистически значимого повышения ($p \leq 0,01$): на фоне АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) – на 78% и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro – 55% по отношению к группе животных, подверженных воздействию «социального» стресса.

В результате проведения данного исследования было установлено, что «социальный» стресс сопровождается снижением уровня BDNF и NGF, 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 [20]. В эксперименте установлено, что в условиях «социального» стресса наряду со снижением уровней нейротрофических факторов наблюдается повышение уровней каспазы-3 и каспазы-8, а также TNF- α сыворотки крови белых крыс, что свидетельствует об усилении апоптотических процессов [13, 14]. Существенная роль нейротрофических факторов в индукции или торможении апоптоза доказана и в других экспериментальных работах. Установлено, что NGF тормозит апоптоз при ряде нейродегенеративных заболеваниях [20]. Кроме того, доказано, что фактор роста нервов и нейротрофический фактор головного мозга реализуют свое действие через генетические механизмы индукции апоптотических процессов [22].

Снижение экспрессии нейротрофических факторов в результате стрессогенных воздействий различной природы и восстановление его уровня продолжительным введением средств коррекции привели к созданию нейротрофической гипотезы развития стресс-индуцированной депрессии, согласно которой изменение уровня нейротрофических факторов является ключевым механизмом формирования и разработки подходов к лечению подобных нарушений [17]. Установленная в данном исследовании корригирующая активность меланокортиновых нейропептидов в отношении уровня нейротрофических факторов при «социальном» стрессе свидетельствует о проявлении АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro выраженных антистрессорных и нейропротекторных эффектов, что сопровождается восстановлением уровней фактора роста нервов и нейротрофического фактора головного мозга [28].

Наряду с этим, установлено, что введение нейропептидных соединений АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-

9)-Pro-Gly-Pro на фоне «социального» стресса способствует снижению уровня апоптотических показателей – каспазы-3, каспазы-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 [29, 30]. Данный путь, наряду с каспазами, реализуется с участием рецепторов клеточной гибели, к которым относятся фактор некроза опухолей. 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 [22, 23]. На основании полученных результатов можно сделать вывод о наличии у меланокортинов антиапоптотического действия за счет влияния на уровень каспаз, концентрацию провоспалительных цитокинов и ингибирование процессов перекисного окисления липидов [23].

Заключение. Таким образом, проведенное исследование позволило установить наличие у меланокортиновых нейропептидов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro антиапоптотической активности за счет ингибирования каспаза-зависимого каскада реакций апоптоза, а также выраженного стресс-протекторного действия за счет восстановления уровня нейротрофических факторов мозга, что актуализирует дальнейшее детальное изучение каспаза-зависимого и опосредованного нейротрофическими факторами механизма антистрессорного эффекта меланокортинов.

Информация о финансировании

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

Financial support

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Benham G, Charak R. Stress and sleep remain significant predictors of health after controlling for negative affect. *Stress and Health*. 2019;35(1):59-68. DOI: <https://doi.org/10.1002/smi.2840>
2. Cohen S, Gianaros APJ, Manuck SB. Stage Model of Stress and Disease. *Perspectives on Psychological Science*. 2016;11(4):56-63. DOI: <https://doi.org/10.1177/1745691616646305>
3. Magariños AM, Schaafsma SM, Pfaff DW. Impacts of stress on reproductive and social behaviors. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2018;49:86-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.01.002>
4. O'Connor DB, Thayer JF, Vedhara K. Stress and Health: A Review of Psychobiological Processes. *Annual Review of Psychology*. 2021;72:663-688. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-062520-122331>
5. Майборода АА. Апоптоз: гены и белки. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;3:130-135.
6. Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals – A review. *Brazilian Journal of Biology*. 2021;81(4):1133-1143. DOI: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.228437>
7. Дятлова АС, Дудков АВ, Линькова НС, и др. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения. *Успехи современной биологии*. 2018;138(2):126-137. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0042132418020023>
8. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biology International*. 2019;43(6):582-592. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbin.11137>
9. Jacotot E. Caspase inhibition: From cellular biology and thanatology to potential clinical agents. *Médecine sciences (Paris)*. 2020;36(12):1143-1154. DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/2020222>
10. Munoz-Pinedo CA, Lopez-Rivas A. A role for caspase-8 and TRAIL-R2/DR5 in ER-stress-induced apoptosis. *Cell Death and Differentiation*. 2018;25:226. DOI: <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.155>
11. Furusawa Y, Iizumi T, Fujiwara Y, et al. Inhibition of checkpoint kinase 1 abrogates G2/M checkpoint activation and T. promotes apoptosis under heat stress. *Apoptosis*. 2012;17:102-112. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10495-011-0660-7>
12. Kumar S. Caspase function in programmed cell death. *Cell Death and Differentiation*. 2007;14:32-43. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402060>
13. D'Sa-Eipper C, Roth KA. Caspase regulation of neuronal progenitor cell apoptosis. *Developmental Neuroscience*. 2000;22(1-2):116-124. DOI: <https://doi.org/10.1159/000017433>
14. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Bioscience Reports*. 2019;39(1):BSR20180992. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20180992>
15. Кузник БИ, Давыдов СО, Ланда ИВ. Фактор роста нервов (NGF) и его роль в условиях нормы и патологии. *Успехи физиологических наук*. 2019;50(4):64-80. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0301179819040052>
16. Santucci D, Racca A, Alleva E. When Nerve Growth Factor Met Behavior. *Recent Advances in NGF and Related Molecules*. 2021;1331:205-214. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-74046-7_13
17. Крыжановская СЮ, Запара МА, Глазачев ОС. Нейротрофины и адаптация к средовым стимулам: возможности расширения «терапевтического потенциала» (краткий обзор). *Вестник международной академии наук (русская секция)*. 2020;1:36-43.
18. Левчук ЛА, Вялова НМ, Михалицкая ЕВ, и др. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;6:58.
19. Острова ИВ, Голубева НВ, Кузовлев АН, и др. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор). *Общая реаниматология*. 2019;15(1):70-86. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-1-70-86>
20. Duman RS, Deyama S, Fogaça MV. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. *European Journal of Neuroscience*. 2021;53(1):126-139. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejn.14630>
21. Carr R, Frings S. Neuropeptides in sensory signal processing. *Cell and Tissue Research*. 2019;375(1):217-225. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2946-3>

22. Kanunnikova NP. Neuroprotective properties of neuropeptides. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2017;15(5):492-498. DOI: <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2017-15-5-492-498>

23. Samotrueva MA, Yasenyavskaya AL, Murtalieva VK, et al. Experimental Substantiation of Application of Semax as a Modulator of Immune Reaction on the Model of "Social" Stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;166(6):754-758. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04434-y>

24. Vyunova TV, Andreeva LA, Shevchenko KV, et al. An integrated approach to study the molecular aspects of regulatory peptides biological mechanism. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 2019;62(12):812-822. DOI: <https://doi.org/10.1002/jlcr.3785>

25. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета европейского союза о защите животных, использующихся для научных целей. [Электронный ресурс] [дата обращения 11.10.2021]. URL: https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf

26. Avgustinovich DF, Kovalenko IL, Kudryavtseva NN. A model of anxious depression: persistence of behavioral pathology. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2005;35(9):917-924. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-005-0146-6>

27. Koolhaas JM, De Boer SF, Buwalda B, et al. Social stress models in rodents: Towards enhanced validity. *Neurobiology of Stress*. 2017;6:104-112. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.09.003>

28. Ясенявская АЛ, Самотруева МА, Мясоедов НФ, и др. Влияние семакса на уровень интерлейкина-1 β в условиях "социального" стресса. *Медицинский академический журнал*. 2019;9(1S):192-194. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ191S1192-194>

29. Fricker LD. Carboxypeptidase E and the Identification of Novel Neuropeptides as Potential Therapeutic Targets. *Advances in Pharmacology*. 2018;82:85-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.09.001>

30. Thiele TE. Neuropeptides and Addiction: An Introduction. *International Review of Neurobiology*. 2017;136:1-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.im.2017.07.001>

References

1. Benham G, Charak R. Stress and sleep remain significant predictors of health after controlling for negative affect. *Stress and Health*.

2019;35(1):59-68.

DOI: <https://doi.org/10.1002/smi.2840>

2. Cohen S, Gianaros APJ, Manuck SB. Stage Model of Stress and Disease. *Perspectives on Psychological Science*. 2016;11(4):56-63. DOI: <https://doi.org/10.1177/17456916166646305>

3. Magariños AM, Schaafsma SM, Pfaff DW. Impacts of stress on reproductive and social behaviors. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2018;49:86-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yfme.2018.01.002>

4. O'Connor DB, Thayer JF, Vedhara K. Stress and Health: A Review of Psychobiological Processes. *Annual Review of Psychology*. 2021;72:663-688. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-062520-122331>

5. Mayboroda AA. Apoptosis: genes and proteins. *Siberian Medical Journal*. 2013;3:130-135. Russian.

6. Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals – A review. *Brazilian Journal of Biology*. 2021;81(4):1133-1143. DOI: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.228437>

7. Dyatlova AS, Dudkov AV, Lin'kova NS, et al. Molecular markers of caspase-dependent and mitochondrial apoptosis: role in the development of pathology and in the processes of cellular aging. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2018;138(2):126-137. Russian. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0042132418020023>

8. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biology International*. 2019;43(6):582-592. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbin.11137>

9. Jacotot E. Caspase inhibition: From cellular biology and thanatology to potential clinical agents. *Médecine sciences (Paris)*. 2020;36(12):1143-1154. DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/2020222>

10. Munoz-Pinedo CA, Lopez-Rivas A. A role for caspase-8 and TRAIL-R2/DR5 in ER-stress-induced apoptosis. *Cell Death and Differentiation*. 2018;25:226. DOI: <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.155>

11. Y, Iizumi T, Fujiwara Y, et al. Inhibition of checkpoint kinase 1 abrogates G2/M checkpoint activation and T. promotes apoptosis under heat stress. *Apoptosis*. 2012;17:102-112. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10495-011-0660-7>

12. Kumar S. Caspase function in programmed cell death. *Cell Death and Differentiation*. 2007;14:32-43. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402060>

13. D'Sa-Eipper C, Roth KA. Caspase regulation of neuronal progenitor cell apoptosis. *Developmental Neuroscience*. 2000;22(1-2):116-124. DOI: <https://doi.org/10.1159/000017433>
14. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Bioscience Reports*. 2019;39(1):BSR20180992. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20180992>
15. Kuznik BI, Davydov SO, Landa IV. Nerves growth factor (NGF) and its role in normal and pathology conditions. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2019;50(4):64-80. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0301179819040052>
16. Santucci D, Racca A, Alleva E. When Nerve Growth Factor Met Behavior. *Recent Advances in NGF and Related Molecules*. 2021;1331:205-214. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-74046-7_13
17. Kryzhanovskaya SYu, Zapara MA, Glazachev OS. Neurotrophins and adaptation to environmental stimuli: opportunities for expanding "therapeutic capacity" (mini-review). *Herald of the International Academy of Science. Russian Section*. 2020;1:36-43. Russian.
18. Levchuk LA, Vyalova NM, Mikhailitskaya EV, et al. The role of BDNF in the pathogenesis of neurological and mental disorders. *Modern problems of science and education*. 2018;6:58. Russian.
19. Ostrova IV, Golubeva NV, Kuzovlev AN, et al. Prognostic Value and Therapeutic Potential of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Brain Injuries (Review). *General Reanimatology*. 2019;15(1):70-86. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-1-70-86>
20. Duman RS, Deyama S, Fogaça MV. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. *European Journal of Neuroscience*. 2021;53(1):126-139. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejn.14630>
21. Carr R, Frings S. Neuropeptides in sensory signal processing. *Cell and Tissue Research*. 2019;375(1):217-225. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2946-3>
22. Kanunnikova NP. Neuroprotective properties of neuropeptides. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2017;15(5):492-498. DOI: <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2017-15-5-492-498>
23. Samotrueva MA, Yasenyavskaya AL, Murtaliev VK, et al. Experimental Substantiation of Application of Semax as a Modulator of Immune Reaction on the Model of "Social" Stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;166(6):754-758. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04434-y>
24. Vyunova TV, Andreeva LA, Shevchenko KV, et al. An integrated approach to study the molecular aspects of regulatory peptides biological mechanism. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 2019;62(12):812-822. DOI: <https://doi.org/10.1002/jlcr.3785>
25. Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes [Internet]. [cited 2021 Oct 11]. Russian. Available from: https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf
26. Avgustinovich DF, Kovalenko IL, Kudryavtseva NN. A model of anxious depression: persistence of behavioral pathology. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2005;35(9):917-924. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-005-0146-6>
27. Koolhaas JM, De Boer SF, Buwalda B, et al. Social stress models in rodents: Towards enhanced validity. *Neurobiology of Stress*. 2017;6:104-112. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.09.003>
28. Yasenyavskaya AL, Samotrueva MA, Myasoedov NF, et al. The effect of semax on the level of interleukin-1 β in conditions of "social" stress. *Medical Academic Journal*. 2019;9(1S):192-194. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ191S1192-194>
29. Fricker LD. Carboxypeptidase E and the Identification of Novel Neuropeptides as Potential Therapeutic Targets. *Advances in Pharmacology*. 2018;82:85-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.09.001>
30. Thiele TE. Neuropeptides and Addiction: An Introduction. *International Review of Neurobiology*. 2017;136:1-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.im.2017.07.001>

Статья поступила в редакцию 11 октября 2021 г.

Поступила после доработки 21 февраля 2022 г.

Принята к печати 11 апреля 2022 г.

Received 11 October 2021

Revised 21 February 2022

Accepted 11 April 2022

Информация об авторах

Анна Леонидовна Ясенявская, кандидат медицинских наук, доцент, руководитель Научно-

исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», г. Астрахань, Российская Федерация, E-mail: yasen_9@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-2864>.

Александра Александровна Цибизова, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», г. Астрахань, Российская Федерация, E-mail: sasha3633@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9994-4751>.

Людмила Александровна Андреева, руководитель сектора, ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: landr@img.ras.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3927-8590>.

Николай Федорович Мясоедов, доктор химических наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела, ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: nfm@img.ras.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-102X>.

Ольга Александровна Башкина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», г. Астрахань, Российская Федерация, E-mail: bashkina1@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>.

Марина Александровна Самотруева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский

университет», г. Астрахань, Российская Федерация, E-mail: ms1506@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5336-4455>.

Information about the authors

Anna L. Yasenyavskaya, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Research Center, Associate Professor at the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, E-mail: yasen_9@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-2864>.

Alexandra A. Tsybizova, Cand. Sci. (Pharmacy), Associate Professor at the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, E-mail: sasha3633@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9994-4751>.

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

Nikolay F. Myasoedov, Doct. Sci. (Chemistry), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department, Institute of Molecular Genetics of the National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia, E-mail: nfm@img.ras.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-102X>.

Olga A. Bashkina, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, E-mail: bashkina1@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>.

Marina A. Samotrueva, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, E-mail: ms1506@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5336-4455>.