

СТРЕСС-ПРОТЕКТОРНОЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СЕМАКСА
В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФОРМАЦИОННОГО СТРЕССА© Ясенявская А.Л.¹, Самотруева М.А.¹, Мясоедов Н.Ф.², Андреева Л.А.²¹ Астраханский государственный медицинский университет (АГМУ)

Россия, 414000, Астраханская область, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

² Институт молекулярной генетики Российской академии наук (ИМГ РАН)

Россия, 123182, Москва, площадь академика И.В. Курчатова, д. 2

Цель исследования: изучение стресс-протекторного и иммуномодулирующего действия Семакса в условиях информационного стресса.

Материалы и методы. Исследование, посвященное изучению стресс-протекторного и иммунокорригирующего действия Семакса (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) в условиях экспериментального информационного стресса, выполнено на белых нелинейных крысах-самцах. Формирование стресс-реакции в условиях информационного воздействия подтверждали наличием «стрессорной триады», включающей гипертрофию надпочечников, снижение числа эозинофилов в периферической крови и наличие эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка. Кроме этого, для оценки реактивности организма рассчитывали индекс напряженности адаптации по Л.Х. Гаркави – как показатель сбалансированности ответной реакции клеток крови на стрессогенный фактор. Функциональную активность иммунной системы лабораторных животных оценивали на основании стандартных иммунофармакологических тестов: реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ), реакции прямой гематглютинации (РПГА), латексного теста по изучению фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, оценки изменений лейкоцитарной формулы.

Результаты. Установлено, что в условиях информационного стресса изменения иммунного реагирования имеют разнонаправленный характер, что подтверждает теорию «иммунного дисбаланса» при действии стрессирующих факторов. В результате изучения влияния Семакса в условиях информационного стресса было установлено, что препарат проявил себя как эффективный стресс-протектор и иммунокорректор, снижая стресс-реактивные проявления, восстанавливая клеточную и гуморальную реакции иммуногенеза, а также фагоцитарную активность нейтрофилов.

Заключение. Данное исследование расширяет базы научных изысканий в области иммунореагирования в условиях стресс-индуцированных состояний, с целью последующей разработки фармакологической стратегии коррекции выявленных нарушений посредством веществ нейропептидной структуры.

Ключевые слова: информационный стресс; Семакс; реакция гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ); реакция прямой гематглютинации (РПГА); фагоцитарный индекс (ФИ); фагоцитарное число (ФЧ).

Ясенявская Анна Леонидовна – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, АГМУ, г. Астрахань. ORCID iD: 0000-0002-5039-5384. E-mail: yasen_9@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Самотруева Марина Александровна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, АГМУ, г. Астрахань. ORCID iD: 0000-0001-5336-4455. E-mail: ms1506@mail.ru

Мясоедов Николай Федорович – д-р хим. наук, профессор, академик РАН, зав. отделом химии физиологически активных веществ, ИМГ РАН, г. Москва. ORCID iD: 0000-0003-1294-102X. E-mail: nfm@img.ras.ru

Андреева Людмила Александровна – канд. хим. наук, рук. сектора регуляторных пептидов отдела химии физиологически активных веществ, ИМГ РАН, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-3927-8590. E-mail: landr@img.ras.ru

Интенсификация ритма жизни современного человека предполагает увеличение информационной нагрузки на организм, вызывающее нарушение функционального состояния организма в условиях неблагоприятного сочетания факторов информационной триады: объема информации, подлежащей обработке с целью принятия решений; дефицита времени, отведенного для такой работы мозга; высокой мотивации принятия оптимального решения. Нередко нагрузка настолько сильная, что трансформируется в так называемый информационный стресс, который, как и другие виды стресса, проявляется функциональными нарушениями со стороны различных систем организма, в том числе и иммунной [7, 15, 17, 19].

Иммунитет, являясь одним из основных регуляторов гомеостаза, играет одну из главных ролей в процессах адаптации организма к стрессогенным воздействиям. В качестве возможных сигнальных путей при реализации действия стресс-лимитирующих систем интерес представляют регуляторные пептидные молекулы (пептидные гормоны, нейропептиды и др.). Данные предположения привели к формированию концепции пептидной регуляции иммунологических функций организма, что, в свою очередь, дает начало развитию одного из научных направлений, свидетельствующих о возможном практическом внедрении нейропептидной регуляции, а именно разработке новых высокоэффективных лекарств на осно-

ве пептидных гормонов и нейропептидов. Важно подчеркнуть, что молекулы в виде коротких фрагментов пептидных соединений, характеризующихся высокой степенью безопасности ввиду их полной протеолитической деградации, представляют собой новый путь к регуляции и координации функций различных систем организма, в частности иммунной [1, 2, 3, 13, 16, 22]. Кроме того, актуальность использования данных соединений в качестве основы для создания стресс-протекторов и иммуномодуляторов подчеркивается тем, что они, являясь филогенетически наиболее древними регуляторами межклеточных взаимодействий, широко представлены во многих системах организма, влияют на синтез и активность эндогенных нейро- и иммуномедиаторов, проявляют нейротрофические свойства, а также участвуют в формировании компенсаторно-приспособительных реакций организма в ответ на действие различных стрессогенных факторов [2, 22].

В качестве перспективного средства коррекции стресс-индуцированных нарушений иммунной системы интерес представляет Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), препарат из группы аналогов нейропептидов, которому принадлежит важная роль среди известных регуляторов гомеостаза, участвующих в формировании адаптации к стрессорным факторам [9, 21]. Семакс – один из наиболее востребованных нейропептидных лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации, характеризуется многофакторным нейропротекторным и нейрорегенеративным действием, совмещая свойства нейропротектора, антиоксиданта, нейрометаболического и ноотропного средства, обладает антигипоксическим действием, способствует улучшению памяти и внимания, а также уменьшению тяжести клинических проявлений ишемического инсульта [16, 21, 23, 24]. Однако, несмотря на то что Семакс уже длительное время используется в клинической медицине, исследования, направленные на расширение спектра фармакологических свойств, активно продолжаются.

Цель исследования: изучение стресс-протекторного и иммуномодулирующего действия Семакса в условиях информационного стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на белых нелинейных крысах-самцах 6-8 месячного возраста, которых на протяжении всего эксперимента содержали в стандартных условиях вивария. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с Приказом Минздрава России № 199н

от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Лабораторные животные были разделены на 3 группы (n=10): группа интактных самцов; группа животных, которых на протяжении 20 дней подвергали стрессорному воздействию (информационный стресс); и группа животных, получавших интраназально 0,1% раствор Семакса (АО «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген», Россия) в дозе 150 мкг/кг/сут курсом 20 дней на фоне 20-дневного стрессорного воздействия (информационный стресс). Информационный стресс моделировали путем формирования пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте [11]. Для усложнения задачи, поставленной перед животными, структуру лабиринта меняли каждый день.

Для подтверждения формирования стресс-реакции в условиях информационного воздействия устанавливали наличие «стрессорной триады», заключающейся в исследовании слизистой оболочки желудка с целью выявления эрозивно-язвенных образований, определения массы надпочечников и подсчета количества эозинофилов в периферической крови [12].

Следует отметить, что наряду с нервной и эндокринной составляющими стресс-реакции в качестве «узлового» звена в формировании стресс-синдрома фигурирует гематологическая компонента. Следует отметить, что система крови, являясь одной из ключевых гомеостатических систем организма, играет важную роль в формировании компенсаторно-приспособительных реакций организма при стрессогенных воздействиях, а лейкоцитарная формула является интегральным показателем данных изменений. Причиной лейкоцитарных перестроек часто является общая мобилизация защитных механизмов организма, поэтому она с успехом используется для оценки неспецифической реакции адаптации. Для оценки реактивности организма рассчитывали индекс напряженности адаптации по Л.Х. Гаркави – лейкоцитарный коэффициент, отражающий отношение числа лимфоцитов к числу сегментоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле [4].

Для изучения функциональной активности иммунной системы животных применяли стандартные иммунофармакологические методы: реакция гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) с определением индекса реакции, реакция прямой гемагглютинации (РПГА) с определением титра антител, латексный тест по изучению фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, а также изучение показателей лейкоцитарной формулы. Важно отметить, что при формировании специфиче-

ского иммунного ответа у лабораторных животных в условиях эксперимента при постановке РГЗТ и РПА в качестве антигенного стимула применяли корпускулярный Т-зависимый антиген – эритроциты барана [10].

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

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

Результаты эксперимента статистически обрабатывали с использованием программ: Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1. Для обработки полученных результатов использовали пара-

метрический метод (определение t-критерия Стьюдента). Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного эксперимента у животных, подвергавшихся воздействию информационного стресса, наблюдалась гипертрофия надпочечников, а также определялось снижение числа эозинофилов в периферической крови и эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки желудка (таблица 1). Наряду с перечисленными показателями стресс-реакции, установлено снижение индекса напряженности адаптации, отражающего отношение числа лимфоцитов к числу сегментоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле, что также свидетельствует о формировании стресса (таблица 2). Индекс Гаркави можно рассматривать как показатель сбалансированности ответной реакции клеток крови на стрессогенный фактор. Снижение индекса является негативным моментом с намечающейся тенденцией к возможной несостоятельности адаптационных реакций, в том числе со стороны иммунной системы, при формировании стресса. Особенно настораживает

Таблица 1
Table 1

Влияние Семакса на выраженность «стрессорной триады» у животных в условиях информационного стресса

The influence of Semax on the severity of the "stress triad" in animals under conditions of informational stress

Показатели (M ± m) Indicators (M ± m)	Относительный коэффициент массы надпочечников, мг/100 г веса животного Relative adrenal mass coefficient, mg / 100 g animal weight	Относительное число эозинофилов в периферической крови по показателям лейкоцитарной формулы, % The relative number of eosinophils in the peripheral blood on indicators of leukocyte formula, %	Степень эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка The degree of erosive and ulcerative lesions of the gastric mucosa
Экспериментальные группы (n=10) Experimental groups (n=10)			
Контроль Control	12.1 ± 1.7	6.5±0.7	0.4 ± 0.2
Информационный стресс Informational stress	17.9 ± 1.7*	3.0±0.5**	1.8 ± 0.3***
Семакс (150 мкг/кг/сут) + Информационный стресс Semax (150 mcg / kg / day) + Informational stress	13.3 ± 0.9##	4.5±0.5*#	1.1 ± 0.2#

Примечание:* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно стрессированных животных (t-критерий Стьюдента).

Note: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ – relative to the control; # – $p < 0.05$; ## – $p < 0.01$; ### – $p < 0.001$ – relative to stressed animals (Student's t-test).

Влияние Семакса на показатели лейкоцитарной формулы животных
в условиях информационного стресса

The influence of Semax on the leukocyte formula of animals under conditions of informational stress

Экспериментальные группы (n = 10) Experimental groups (n=10)	Контроль Control	Информационный стресс Informational stress	Семакс (150 мкг/кг/сут) + Информационный стресс Semax (150 mcg / kg / day) + Informational stress
Показатели (M ± m) Indicators (M ± m)			
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ The total number of leucocytes, $\times 10^9 / \text{l}$	10.8±0.8	8.5±0.6*	10.1±0.4
Эозинофилы, % Eosinophils, %	6.5±0.7	3.0±0.5**	4.5±0.5*#
Палочкоядерные нейтрофилы, % Band neutrophils, %	1.4±0.1	1.2±0.2	1.5±0.3
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmental neutrophils, %	28.1±3.5	53.0±2.5***	38.5±1.8*###
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	60.6±4.9	39.0±3.8**	51.1±3.1#
Моноциты, % Monocytes, %	3.4±0.6	2.8±0.5	3.0±0.5
Лейкоцитарный коэффициент, % Leukocyte ratio, %	242.1±36.2	76.1±3.9***	126.2±7.9**###

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно стрессированных животных (t-критерий Стьюдента).

Note: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ – relative to the control; # – $p < 0.05$; ## – $p < 0.01$; ### – $p < 0.001$ – relative to stressed animals (Student's t-test).

значительное снижение лейкоцитарного коэффициента как закономерное отражение уже имеющейся лимфопении, что подтверждено в нашем эксперименте. Этот тип реакции адаптации определяют как «стрессовый» [14].

Анализ полученных данных в ходе эксперимента свидетельствует о формировании в условиях информационной нагрузки иммунного дисбаланса, проявляющегося активацией одних и угнетением других звеньев иммунитета. Установлено, что 20-дневная информационная нагрузка сопровождается подавлением специфического антиэритроцитарного иммунного ответа в виде РГЗТ и РПГА: индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа снизился более чем на 50% ($p < 0,01$); снижение титра антител в реакции прямой гемагглютинации составило 90% ($p < 0,01$) по сравнению с показателями контрольной группы (рисунок 1).

В условиях введения Семакса животным, подвергавшимся воздействию информационного стресса, наблюдалось повышение индекса РГЗТ более чем в 2, 5 раза ($p < 0,001$). Что касается образования антиэритроцитарных антител в РПГА, то показатели титра гемагглютининов

повысились более чем в 2 раза ($p < 0,05$) относительно стрессированных животных (рисунок 1).

При изучении показателей фагоцитарной активности в условиях информационного стресса было установлено, что данное воздействие сопровождалось активацией фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ). Отмечалось увеличение фагоцитарного индекса практически на 20% ($p > 0,05$), фагоцитарного числа – более чем на 30% ($p < 0,05$), что свидетельствует о гиперреактивности неспецифического звена иммунной системы (рисунок 2).

При оценке показателей фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови в группе животных, получавших Семакс на фоне воздействия информационного стресса, было установлено, что введение препарата приводит к снижению фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса более чем на 20% ($p < 0,05$) относительно стрессированных животных (таблица 2).

Одним из этапов экспериментальной работы было изучение влияния информационного стресса на общее количество лейкоцитов и показатели лейкоцитарной формулы, а также лейкоцитарный коэффициент (лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы). В группе стрессиро-

ванных животных наблюдалось снижение общего количества лейкоцитов более чем на 20% ($p < 0,05$) по отношению к показателям контрольной группы. В лейкоцитарной формуле отмечалось снижение процентного содержания эозинофилов у стрессированных животных более чем на 50% ($p < 0,01$), лимфоцитов на 35% ($p < 0,01$), также следует отметить статистически значимое увеличение сегментоядерных нейтрофилов почти в 2 раза относительно контрольных показателей. Индекс напряженности адаптации по Л.Х. Гаркави (лейкоцитарный коэффициент) был снижен на 70% относительно контрольной группы (таблица 2).

Установлено, что Семакс на фоне информационного стресса способствовал увеличению общего количества лейкоцитов практически на 20% ($p > 0,05$), а также эозинофилов практически на 50% ($p < 0,05$) и лимфоцитов более чем на 30% ($p < 0,05$). Кроме того, введение данного препарата приводило к снижению сегментоядерных форм нейтрофилов практически на 30% ($p < 0,05$). При оценке лейкоцитарного коэффициента отмечено статистически значимое увеличение данного показателя на 65% относительно стрессированных животных (таблица 1).

В результате проведенного эксперимента было установлено, что под воздействием информационного стресса изменения иммунореактивности имеют разнонаправленный харак-

тер, что свидетельствует о формировании иммунного дисбаланса, проявляющегося активацией одних и подавлением других звеньев иммунитета. Так, экспериментальное моделирование информационного стресса, подтвержденное формированием «стрессорной триады» и снижением лейкоцитарного коэффициента, сопровождалось подавлением показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, увеличением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа, снижением общего количества лейкоцитов, а также эозинофилов и лимфоцитов. В ходе изучения влияния Семакса в условиях информационного стресса было установлено, что применяемый препарат в опытных группах проявил себя как эффективный стресс-протектор и иммунокорректор, подавляя стресс-реактивные проявления, восстанавливая клеточную и гуморальную реакции иммунитета, показатели фагоцитарной активности нейтрофилов и лейкоцитарной формулы.

Как и все регуляторные пептиды, данный препарат обладает полифункциональными эффектами, доказанными ранее, среди которых отмечается антиастеническое, антиамнестическое, антигипоксическое, анксиолитическое, ноотропное и нейротрофическое действие [5, 9]. Кроме этого установлено, что Семакс может обладать как стресс-лимитирующим [20], так и стресс-потенцирующим воздействием [6].

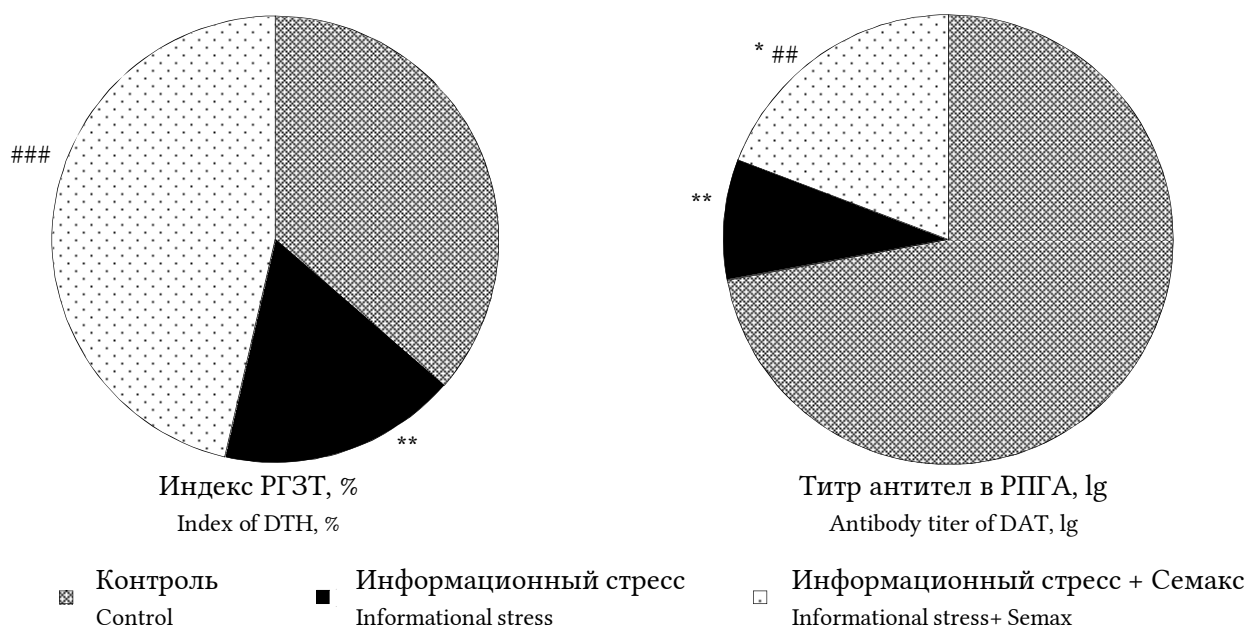


Рис. 1. Влияние Семакса на формирование РГЗТ и РПА в условиях информационного стресса.

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно стрессированных животных (t-критерий Стьюдента).

Fig. 1. The influence of Semax on the formation of DTH and DAT under conditions of informational stress.

Note: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ – relative to the control; # – $p < 0.05$; ## – $p < 0.01$; ### – $p < 0.001$ – relative to stressed animals (Student's t-test).

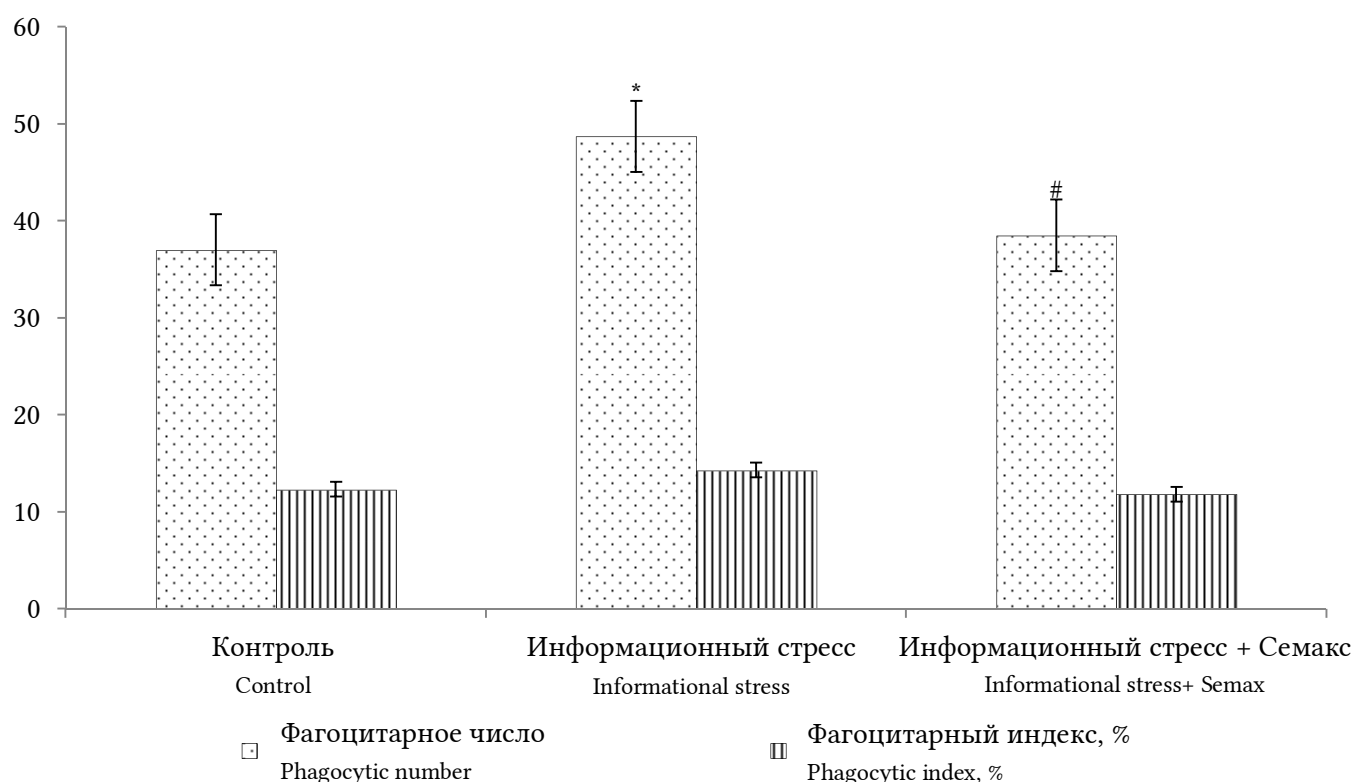


Рис. 2. Влияние Семакса на фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях информационного стресса.

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно стрессированных животных (t-критерий Стьюдента).

Fig. 2. The effect of Semax on phagocytic neutrophil activity under conditions of informational stress.

Note: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ – relative to the control; # – $p < 0.05$; ## – $p < 0.01$; ### – $p < 0.001$ – relative to stressed animals (Student's t-test).

Что касается использования данного пептида в качестве иммуномодулятора, то проводились эксперименты демонстрирующие активацию адаптивного иммунитета с целью коррекции иммунного статуса и устранения дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных факторов при заболеваниях центральной нервной системы, сопровождающихся нарушением иммунного ответа, в частности инсульта [9]. В экспериментах на мышах показано влияние меланокортинов на клеточный иммунитет в виде модулирующего эффекта на адгезию, распластывание и миграцию макрофагов. [8].

Полученные данные в ходе нашего эксперимента свидетельствуют о наличии ярко выраженного стресс-протекторного и иммуномодулирующего свойств Семакса. Важно отметить, что влияние изучаемого нейропептида из группы меланокортинов на иммунную систему наблюдали и ранее [5, 9], но в данном аспекте действие Семакса изучается впервые.

Таким образом, данное исследование актуализирует поиск новых стресс-протекторов и иммунокорректоров среди веществ нейропептидной природы. Фундаментальный подход

данной работы подчеркивает важность научных изысканий в области иммунореагирования в условиях стресс-индуцированных состояний, в частности информационного стресса, с целью последующей разработки фармакологической стратегии коррекции посредством веществ нейропептидной природы, характеризующихся широким спектром действия, а также высокой степенью безопасности ввиду их полной протеолитической деградации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Астраханского государственного медицинского университета (протокол № 8 от 24 ноября 2015 года).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: истоки и перспективы развития. *Успехи физиологических наук*. 2003; 34(4):4-15 [Akmayev I.G. Neuro-immunoendocrinology, its Developmental Consideration. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2003; 34(4):4-15 (in Russ.)].
2. Ашмарин И.П., Королева С.В. Закономерности взаимодействия и функциональный континуум нейропептидов (на пути к единой концепции): Обзор. *Вестник Российской академии наук*. 2002; 6:40-48 [Ashmarin I.P., Koroleva S.V. The patterns of interactions and functional continuum of neuropeptides (on the way to a single concept): Review. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2002; 6:40-48 (in Russ.)].
3. Булгакова О.С. Иммунитет и различные стадии стрессорного воздействия. *Успехи современного естествознания*. 2011; 4:31-35 [Bulgakova O.S. The immune system and different stages of stress. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2011; 4:31-35 (in Russ.)].
4. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1990. 120 с. [Garkavi L.Kh., Kvakina E.B., Ukolova M.A. *Adaptive reactions and resistance of the organism*. Rostov-on-don: Publishing house of Rostov University, 1990. 120 p. (in Russ.)].
5. Додонова С.А., Белых А.Е., Бобынцев И.И. Регуляторные пептиды семейства меланокортинов: биосинтез, рецепция, биологические эффекты. *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. 2018; (1):99-108 [Dodonova S.A., Belykh A.E., Bobyntsev I.I. Regulatory peptides of the melanocortin family: biosynthesis, reception, biological effects. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2018; (1):99-108. (in Russ.)] DOI: 10.21626/vestnik/2018-1/15.
6. Иванова Д.М., Левицкая Н.Г., Андреева Л.А., Алфеева Л.Ю., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние семакса на болевую чувствительность животных в различных экспериментальных моделях. *Доклады Академии наук*. 2003; 388(3):416-419 [Ivanova D.M., Levitskaya N.G., Andreeva L.A., Alfeeva L.Y., Kamenskiy A.A., Myasoyedov N.F. The effect of semax on animal pain sensitivity in various experimental models. *Doklady Biological Sciences*. 2003; 388(1-6):5-8 (in Russ.)].
7. Касымова Е.Б., Башкина О.А., Галимзянов Х.М. Особенности иммунного статуса и факторы риска хронического течения Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей. *Новая наука: Современное состояние и пути развития*. 2016; 8:16-20 [Kasymova E.B., Bashkina O.A., Galimzyanov Kh.M. Features of the immune status and risk factors for chronic Epstein-Barr viral infection in children. *Novaya nauka: Sovremennoye sostoyaniye i puti razvitiya*. 2016; 8:16-20 (in Russ.)].
8. Ковалицкая А.Ю., Фунтикова А.Н., Садовников В.Б., Наволоцкая Е.В. Действие АКТИГ-подобных пептидов на миграцию и расплавление перитонеальных макрофагов мыши in vitro. *Российский иммунологический журнал*. 2011; 5-14(1):3-10 [Kovalitskaya Yu.A., Funtikova A.N., Sadovnikov V.B., Navolotskaya E.V. The influence of ACTH-like peptides on migration, adhesion and spreading of mouse peritoneal macrophages in vitro. *Russian Journal of Immunology*. 2011; 5-14(1):3-10 (in Russ.)].
9. Левицкая Н.Г., Глазова Н.Ю., Себенцова Е.А., Манченко Д.М., Виленский Д.А., Андреева Л.А., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф. Исследование спектра физиологической активности аналога АКТИГ₄₋₁₀ гептапептида семакс. *Нейрохимия*. 2008; 25(1):111-118 [Levitskaya N.G., Glazova N.Yu., Sebensova E.A., Manchenko D.M., Vilenskiy D.A., Andreyeva L.A., Kamenskiy A.A., Myasoyedov N.F. Study of the spectrum of physiological activity of ACTH₄₋₁₀ analog of heptapeptide semax. *Neurochemical Journal*. 2008; 25(1):111-118 (in Russ.)].
10. Миронов Н.А., Бунятян Н.Д., Васильев Н.А., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепяхин В.К., Коробов Н.В., Меркулов В.А. и др. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. Москва: Гриф и К; 2012. 944 с. [Mironov N.A., Bunyatyan N.D., Vasil'yev N.A., Verstakova O.L., Zhuravleva M.V., Lepakhin V.K., Korobov N.V., Merkulov V.A. et al. *Guidelines for preclinical studies of drugs. Part one*. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p. (in Russ.)].
11. Никольская К.А., Савоненко А.В., Осипов А.И., Ещенко О.В., Карась А.Я. Информационная роль инстинкта при организации целенаправленного поведения. *Успехи современной биологии*. 1995; 115(4):390-396 [Nikol'skaya K.A., Savonenko A.V., Osipov A.I., Eshchenko O.V., Karas' A.Ya. Information role of instinct in the organization of purposeful behavior. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 1995; 115(4):390-396 (in Russ.)].
12. Перцов С.С. Язвенные поражения желудка у крыс Август и Вистар при остром эмоциональном стрессе. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1995; 120(11):469-470 [Pertsov S.S. Ulcerative lesions of the stomach in rats of August and Wistar with acute emotional stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1995; 120(11):469-470].
13. Розанов В.А. Стресс и психическое здоровье (нейробиологические аспекты). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2013; 23(1):79-86 [Rozanov V.A. Stress and mental health (neurobiological aspects). *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiyatriya*. 2013; 23(1):79-86 (in Russ.)].
14. Сакович А.Р. Гематологические лейкоцитарные индексы при остром гнойном синусите. *Медицинский журнал*. 2012; 4(42):88-91 [Sakovich A.R. Haematological leucocytes indexes in cases of acute purulent sinusitis. *Meditsinskiy zhurnal*. 2012; 4(42):88-91 (in Russ.)].
15. Савотруева М.А., Сергалиева М.У., Ясеняевская А.Л., Мажитова М.В., Теплый Д.Л., Кантемирова Б.И. Информационный стресс: причины, экспериментальные модели, влияние на организм. *Астраханский медицинский журнал*.

- 2015;10(4):25-30 [Samotrueva M.A., Sergaliyeva M.U., Yasenyavskaya A.L., Mazhitova M.V., Teplyy D.L., Kantemirova B.I. Information stress: causes, experimental models, influence on organism. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;10(4):25-30 (in Russ.)]
16. Титов В.Н. Биологическая функция стресса, врожденный иммунитет, реакция воспаления и артериальная гипертензия. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008;12:3-16 [Titov V.N. Biological function of stress, innate immunity, in inflammatory reaction, and arterial hypertension. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2008;12:3-16 (in Russ.)]
17. Федорова О.В., Краюшкина Н.Г., Шефер Е.Г. Пост-стрессовая модуляция органов иммуногенеза. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2010; 3(35):8-12 [Fedorova O.V., Kraiushkina N.G., Schefer E.G., Fokina E.N., Degtiar U.V., Demidovich I.L. Post-stress modulation of immunogenesis organs. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2010; 3(35):8-12 (in Russ.)]
18. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ашмарин И.П. Пептидергическая регуляция гомеостаза. *Успехи современной биологии*. 2002;122(2):190-203 [Khavinson V.Kh., Kvetnoy I.M., Ashmarin I.P. Peptidergic regulation of homeostasis. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2002;122(2):190-203 (in Russ.)]
19. Хныченко Л.К., Сапронов Н.С. Стресс и его роль в развитии патологических процессов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2003;2(3):2-15 [Khnychenko L.K., Saponov N.S. Stress and its role in the development of pathological processes. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2003;2(3):2-15 (in Russ.)]
20. Яценко К.А., Глазова Н.М., Иноземцева Л.И., Андреева Л.А., Каменский А.В., Гривенников И.А., Левицкая Н.А., Долотов О.В., Мясоедов Н.Ф. Гептапептид семакс ослабляет последствия непредсказуемого хронического стресса у крыс. *Доклады Академии наук*. 2013;453(5):581 [Yatsenko K.A., Glazova N.Y., Inozemtseva L.S., Andreeva L.A., Kamensky A.A., Grivennikov I.A., Levitskaya N.G., Dolotov O.V., Myasoedov N.F. Heptapeptide semax attenuates the effects of chronic unpredictable stress in rats. *Doklady Biological Sciences*. 2013;453(1):353-357]
21. Ashmarin I.P., Nezavibatko V.N., Myasoedov N.F., Kamensky A.A., Grivennikov I.A., Ponomareva-Stepnaya M.A., Andreeva L.A., Kaplan A.Y., Koshelev V.B., Ryasina T.V. Nootropic analogue of adrenocorticotropin 4-10-semax (the experience of design and investigation over 15 years). *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 1997;47(2):429-430 [Ashmarin I.P., Nezavibatko V.N., Myasoedov N.F., Kamensky A.A., Grivennikov I.A., Ponomareva-Stepnaya M.A., Andreeva L.A., Kaplan A.Y., Koshelev V.B., Ryasina T.V. Nootropic analogue of adrenocorticotropin 4-10-semax (the experience of design and investigation over 15 years). *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 1997;47(2):429-30]
22. Dolotov O.V., Andreeva L.A., Novosadova E.V., Myasoedov N.F., Grivennikov I.A., Eremin K.O., Raevskii K.S. Semax prevents the death of tyrosine hydroxylase-positive neurons in a mixed neuroglial cell culture derived from the embryonic rat mesencephalon in a model of 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity. *Neurochemical Journal*. 2015;9(4):295-298. DOI: 10.1134/S1819712415040066
23. Dolotov O.V., Karpenko E.A., Inozemtseva L.S., Seredenina T.S., Levitskaya N.G., Dubynina E.V., Novosadova E.V., Andreeva L.A. et al. Semax, an analog of ACTH(4-10) with cognitive effects, regulates BDNF and TRKB expression in the rat hippocampus. *Brain Res*. 2006;1117(1):54-60. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.07.108
24. Eremin K.O., Kudrin V.S., Rayevsky K.S., Saransaari P., Oja S.S., Grivennikov I.A., Myasoedov N.F., Rayevsky K.S. Semax, an ACTH(4-10) analogue with nootropic properties, activates dopaminergic and serotonergic brain systems in rodents. *Neurochemical Journal*. 2005;30(12):1493-1500. DOI: 10.1007/s11064-005-8826-8

Поступила в редакцию 13.03.2019

Подписана в печать 20.06.2019

Для цитирования: Ясенявская А.Л., Сомотруева М.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Стресс-протекторное и иммуномодулирующее действие Семакса в условиях экспериментального информационного стресса. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(2):57-65. DOI: 10.21626/vestnik/2019-2/06.

STRESS-PROTECTIVE AND IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF SEMAX UNDER EXPERIMENTAL INFORMATIONAL STRESS

© *Yasenyavskaya A.L.¹, Samotrueva M.A.¹, Myasoedov N.F.², Andreeva L.A.²*

¹ **Astrakhan State Medical University (ASMU)**

121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russian Federation

² **Institute of Molecular Genetics of Russian Academy of Sciences (IMG RAS)**

2, Academician I.V. Kurchatov sq., Moscow, 123182, Russian Federation

Objective: to study the stress-protective and immunomodulatory effects of Semax under conditions of informational stress.

Materials and methods. The study deals with stress-protective and immunocorrective effects of Semax (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) under conditions of experimental informational stress which was performed on white non-linear male rats. The formation of a stress reaction under the conditions of informational impact was confirmed by the presence of a stress triad, including adrenal hypertrophy, a decrease in the number of eosinophils in the peripheral blood and the presence of erosive-ulcerative lesions of the gastric mucosa. In addition, to assess the reactivity of the organism, the adaptation intensity index according to L.Kh. Garkavi was used as an indicator of the balance of the response of blood cells to the stress factor. Functional activity of the immune system of laboratory animals was assessed on the basis of standard immunopharmacological tests: delayed-type hypersensitivity reaction (DTH), direct agglutination test (DAT), latex test for studying the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils, evaluation of changes in the leukocyte formula.

Results. It has been established that under conditions of information stress, changes in the immune response are multidirectional that confirms the theory of "immune imbalance" under the action of stress factors. As a result of studying the influence of Semax under conditions of informational stress, it was found that the drug manifested itself as an effective stress protector and immunocorrector, reducing stress-reactive manifestations, restoring cellular and humoral immunogenesis, as well as neutrophil phagocytic activity.

Conclusion. This study expands the scientific research base in the field of immune reaction under stress-induced conditions, with the aim of further developing a pharmacological strategy for correcting the revealed violations by means of substances of a neuropeptide structure.

Keywords: informational stress; Semax; delayed-type hypersensitivity (DTH) reactions; direct agglutination test (DAT); phagocytic index (PhI); phagocytic number (PhN).

Yasenyavskaya Anna L. – PhD in Medicine, Associate Professor of Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, ASMU, Astrakhan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5039-5384. E-mail: yasen_9@mail.ru (correspondence author)

Samotrueva Marina A. – DM, Associate Professor, Head of Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, ASMU, Astrakhan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5336-4455. E-mail: ms1506@mail.ru

Myasoedov Nikolai F. – Doctor in Chemistry, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Physiologically Active Substances Chemistry, IMG RAS, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1294-102X. E-mail: nfm@img.ras.ru

Andreeva Lyudmila A. – PhD in Chemistry, Head of Regulatory Peptides Sector of Department of Physiologically Active Substances Chemistry, IMG RAS, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3927-8590. E-mail: landr@img.ras.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Astrakhan State Medical University (protocol No 8 of November 24, 2015).

Received 13.03.2019

Accepted 20.06.2019

For citation: Yasenyavskaya A.L., Samotrueva M.A., Myasoedov N.F., Andreeva L.A. Stress-protective and immunomodulatory effects of Semax under experimental informational stress. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(2):57-65. DOI: 10.21626/vestnik/2019-2/06.