

ВЛИЯНИЕ ГЛИПРОЛИНОВ НА УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНЫХ КАСПАЗ В УСЛОВИЯХ «СОЦИАЛЬНОГО» СТРЕССА

© Ясенявская А.Л.¹, Цибизова А.А.¹, Андреева Л.А.², Мясоедов Н.Ф.²,
Башкина О.А.¹, Самоотруева М.А.¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет
(Астраханский ГМУ)

Россия, 414000, Астраханская обл., г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра
«Курчатовский институт» (ИМГ НИЦ «Курчатовский институт»)

Россия, 123182, г. Москва, пл. академика Курчатова, 2

Цель исследования: изучить влияние глипролинов на уровень инициирующей и эффекторной каспаз в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса.

Материалы и методы. Исследование проводили на 90 белых крысах-самцах 6-месячного возраста. Все манипуляции с животными осуществляли в соответствии с международными и отечественными требованиями по работе с лабораторными животными. При моделировании «социального» стресса были сформированы группы животных с агрессивным и субмиссивным типом поведения. Лабораторные животные с учетом типов поведения были разделены на группы (n=10): группа интактных самцов (контроль); группа животных, подвергавшихся воздействию «социального» стресса в течение 20 дней (стресс); группы особей, получавших внутривентриально Селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu в дозах 100 мкг/кг/сут с 1-го дня стрессорного воздействия курсом 20 дней. Влияние нейропептидов на активность процессов апоптоза оценивали путем определения уровня инициирующей и эффекторной каспаз (каспазы-8 и каспазы-3) (ELISA Kit for Caspase-8 и ELISA Kit for Caspase-3; США) сыворотки крови белых крыс методом иммуноферментного анализа.

Результаты. По результатам проведенного исследования было установлено, что в условиях «социального» стресса наблюдалось усиление апоптотических процессов, сопровождающихся статистически значимым увеличением в сыворотке крови белых крыс уровня каспазы-3 более чем в 1,5 раза ($p < 0,05$) и каспазы-8 в среднем в 2,5 раза ($p < 0,05$). Введение изучаемых соединений Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu на фоне стресса способствовало снижению уровней исследуемых показателей: каспазы-3 – в среднем в 1,6 ($p < 0,05$), 1,4 ($p < 0,05$) и 1,2 ($p > 0,05$) раза соответственно, каспазы-8 – в 2,1 ($p < 0,05$), 2,2 ($p < 0,05$) и 1,3 ($p > 0,05$) раза соответственно по сравнению с группой стрессированных животных. Указанные молекулы-маркеры апоптоза могут служить мишенями действия стресспротекторных препаратов нейропептидной структуры.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование установило наличие у Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu в условиях стрессогенного воздействия антиапоптотической активности за счет ингибирования каспаза-зависимого каскада реакций апоптоза.

Ключевые слова: глипролины; нейропептиды; «социальный» стресс; апоптоз; каспазы.

Ясенявская Анна Леонидовна – канд. мед. наук, доцент, рук. Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский ГМУ, г. Астрахань. ORCID iD: 0000-0003-2998-2864. E-mail: yasen_9@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Цибизова Александра Александровна – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский ГМУ, г. Астрахань. ORCID iD: 0000-0002-9994-4751. E-mail: sasha3633@yandex.ru

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

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

Башкина Ольга Александровна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский ГМУ, г. Астрахань. ORCID iD: 0000-0003-4168-4851. E-mail: bashkina1@mail.ru

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

Изучение воздействия стресса, в том числе и социального, на различные патологические процессы в организме на сегодняшний день является актуальной проблемой. Доказано, что стрессовое воздействие различного генеза вызывает дисфункцию многих систем организма [8, 11, 19, 22]. Проведено множество исследований, подтверждающих тот факт, что влияние стрессовых факторов способно привести к раз-

витию эндокринных, иммунных, антиоксидантных, метаболических и других видов расстройств, приводящих к нарушению гомеостаза, что в свою очередь может явиться причиной нарушения молекулярно-клеточных механизмов апоптоза [3, 21, 23]. В настоящее время оценку апоптотических процессов проводят путем определения концентрации каспаз как инициаторных, так и эффекторных [1]. Каспазы, ак-

тивируя друг друга, запускают каспазный каскад. В исследованиях большое внимание уделяется изучению каспазы-3 и каспазы-8, что позволяет определить рецепторный путь инициации запрограммированной клеточной гибели [13, 16, 20]. Установленный процесс инициации каспазой-8 эффекторной каспазы-3 характерен для развития апоптоза в лимфоидных и эндотелиальных клетках, что, в свою очередь, способствует развитию иммунной дисфункции, а также патологии сердечно-сосудистой, мочевыделительной и др. систем [15, 18]. Следует отметить, что при воздействии на организм стрессогенных факторов наблюдается активация апоптотических процессов, в том числе и каспаза-3-зависимого апоптоза [10, 12]. Наряду с каспазой-3 рядом зарубежных ученых доказано, что в реализации патологических состояний, наблюдаемых при воздействии хронического стресса, одну из главных ролей играет каспаза-8 [28, 29]. На этом фоне все более актуальной становится проблема фармакологической регуляции и коррекции данных изменений. Интерес в этом направлении представляют нейропептидные соединения, играющие роль регуляторных молекул, которые вырабатываются практически всеми системами организма, что и определяет их широкую фармакологическую активность [2, 9, 24, 25, 27]. Установлено, что нейропептиды способны оказывать метаболическую и антиоксидантную активность, а также участвовать в процессах индукции различных трофических факторов и цитокинов, регуляции апоптотических процессов [5, 6, 14, 26].

В качестве перспективных средств коррекции нарушений механизмов апоптоза особый интерес представляют глипролины: Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu, синтезированные в Институте молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Цель исследования: изучить влияние глипролинов на уровень иницирующей и эффекторной каспаз в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на 90 белых крысах-самцах 6-месячного возраста, полученных из вивария лаборатории физиологии, морфологии, генетики и биомедицины ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет» (Россия, Астрахань).

При моделировании «социального» стресса придерживались условий, когда при проживании животных обеспечивался сенсорный кон-

такт с последующим формированием агрессивного и субмиссивного типа поведения [3, 7, 17]. Данная модель стрессогенного воздействия широко используется в эксперименте с целью изучения различных аспектов влияния хронического опыта агрессии на физиологические функции, поведение и состояние животных, и относится к высокопродуктивным в плане получения новых и оригинальных данных и возможностей их интерпретации, что позволяет говорить о релевантности данного состояния животных тому, что наблюдается у людей.

С целью формирования «социального» стресса животных попарно размещали в клетках, разделенных прозрачной перегородкой, обеспечивающей сенсорный контакт в условиях отсутствия физического контакта. Ежедневно на 10 мин перегородку снимали и наблюдали за межсамцовыми конфронтациями, в результате чего были сформированы группы крыс с агрессивным (агрессор) и субмиссивным (жертва) типами поведения. Агрессивность крыс оценивалась по наличию вертикальных и боковых стоек и атаки, а субмиссивность – по наличию неподвижности, обнюхивания, аутогруминга, вертикальных «защитных» стоек.

Лабораторные животные с учетом агрессивного и субмиссивного типов поведения были разделены на группы (n=10):

- группа интактных самцов (контроль);
- группа животных, подвергавшиеся воздействию «социального» стресса в течение 20 дней (стресс);
- группа особей, получавших внутривентриально Селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) в дозе 100 мкг/кг/сут с 1-го дня стрессорного воздействия курсом 20 дней;
- группа крыс, получавших внутривентриально Pro-Gly-Pro в дозе 100 мкг/кг/сут с 1-го дня стрессорного воздействия курсом 20 дней;
- группа животных, получавших внутривентриально Pro-Gly-Pro-Leu в дозе 100 мкг/кг/сут с 1-го дня стрессорного воздействия курсом 20 дней.

Влияние нейропептидов на активность процессов апоптоза оценивали путем определения уровней иницирующей и эффекторной каспаз (каспазы-8 и каспазы-3) (ELISA Kit for Caspase-8 и ELISA Kit for Caspase-3; CIIA) сыворотки крови белых крыс методом иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистического пакета Excel и программного обеспечения BIostat, с использованием t-критерия Стьюдента. Нормальность распределения данных оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, отражающие влияние глипролинов на активность процессов апоптоза, оценивали путем определения уровня каспазы-3 и каспазы-8 в сыворотке крови белых крыс в условиях «социального» стресса, представлены на рисунках 1 и 2.

В группах экспериментальных животных с агрессивным типом поведения были отмечены следующие изменения: уровень каспазы-3 в группе «социальный» стресс увеличился в 1,8 ($p_1 < 0,05$) раза в сравнении с контролем; глипролиновые соединения Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu способствовали снижению уровня исследуемого маркера в сравнении с группой «социальный» стресс в 1,6 ($p_2 < 0,05$); 1,5 ($p_2 < 0,05$) и 1,3 ($p_2 > 0,05$) раза соответственно. При введении изучаемых нейропептидов было отмечено изменение уровня каспазы-8: в группе «социального» стресса отмечено увеличение в 2,6 ($p_1 < 0,05$) раза

по отношению к контрольной группе; Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu способствовали снижению уровней показателя в 2,2 ($p_2 < 0,05$); 1,7 ($p_2 > 0,05$) и 1,5 ($p_2 > 0,05$) раза соответственно в сравнении с группой стрессированных животных (рис. 1).

В группах животных с субмиссивным типом поведения при определении уровня каспазы-3 отмечались следующие изменения: у крыс группы «социальный» стресс данный показатель увеличился в 1,6 ($p_1 < 0,05$) раза по отношению к контрольной группе; в условиях введения исследуемых соединений отмечалась тенденция к снижению данного маркера в 1,5 ($p_1 < 0,05$), 1,2 ($p_2 > 0,05$) и 1,1 ($p_2 > 0,05$) раза соответственно; уровень каспазы-8 увеличился в 2,4 ($p_1 < 0,05$) раза по отношению к интактным животным; введение глипролиновых нейропептидов Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu способствовало снижению уровня изучаемого маркера в 1,9 ($p_1 < 0,05$), 2,4 ($p_1 < 0,05$) и 1,3 раза ($p_2 > 0,05$) соответственно по сравнению со стрессированными крысами (рисунок 2).

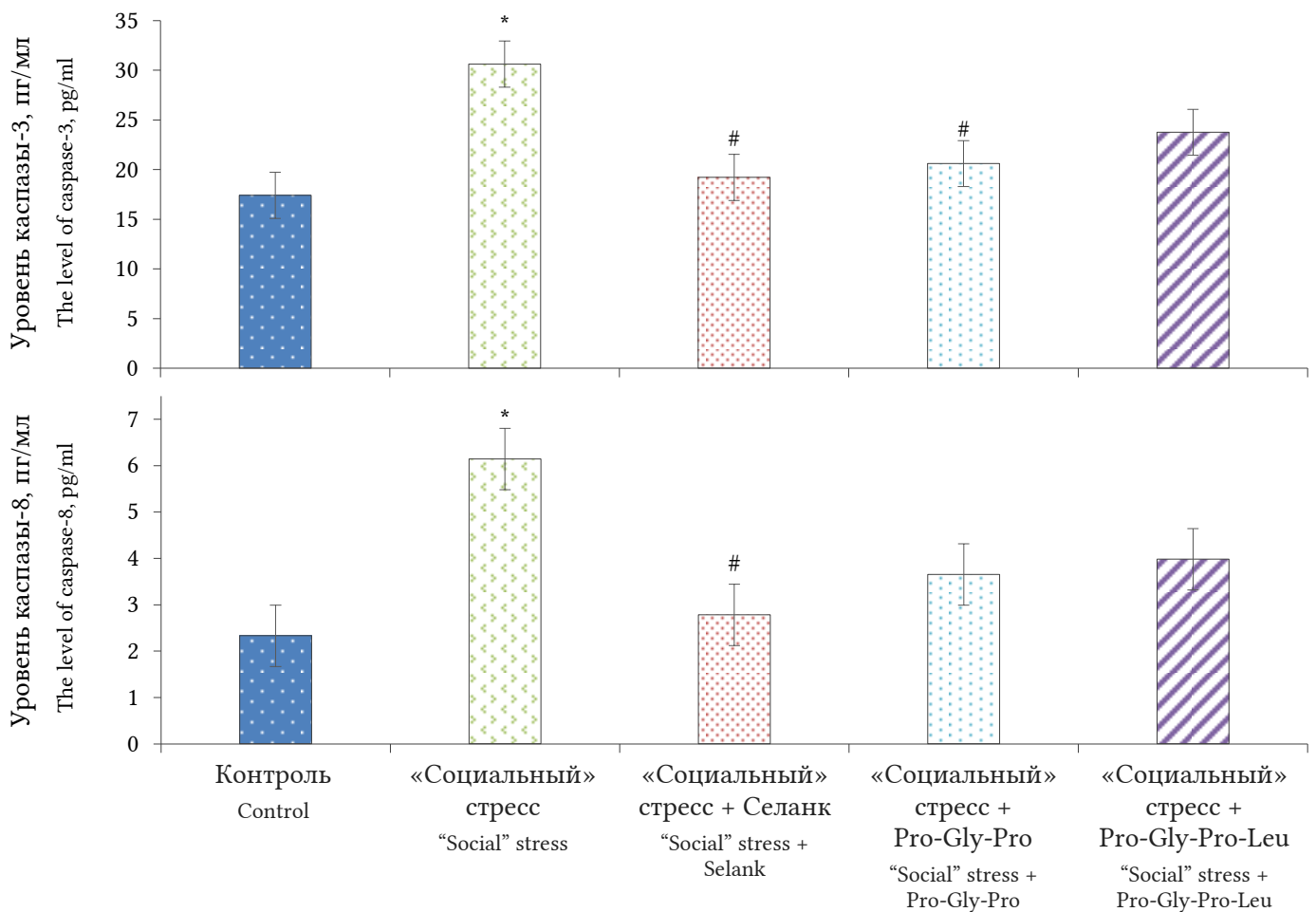


Рис. 1. Уровень каспаз-3 и -8 сыворотки крови белых крыс с агрессивным типом поведения в условиях «социального» стресса под влиянием глипролинов.

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

Fig. 1. Serum caspase-3 and -8 levels in white rats with aggressive behaviour under "social" stress as influenced by glyprolines.

Note: * – $p < 0.05$ – relative to the control; # – $p < 0.05$ – relative to the "social" stress group.

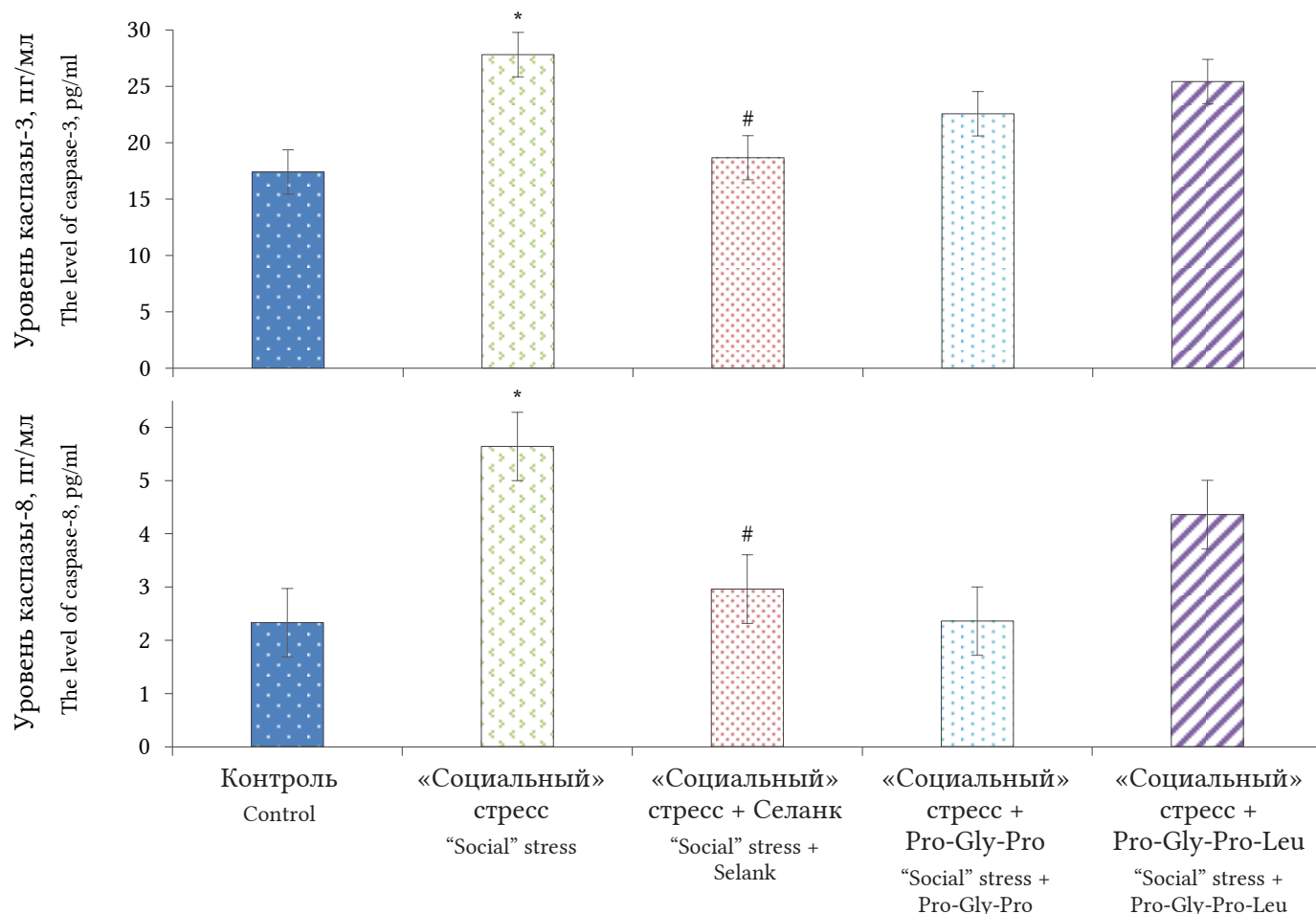


Рис. 2. Уровень каспаз-3 и -8 сыворотки крови белых крыс с субмиссивным типом поведения в условиях «социального» стресса под влиянием глипролинов.

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

Fig. 2. Serum caspase-3 and -8 levels in white rats with submissive behaviours under “social” stress as influenced by glyprolines.
Note: * – $p < 0.05$ – relative to the control; # – $p < 0.05$ – relative to the “social” stress group.

По результатам проведенного исследования было установлено, что в условиях «социального» стресса наблюдалось усиление апоптотических процессов, сопровождающихся увеличением уровней каспазы-3 и каспазы-8 сыворотки крови белых крыс. Введение изучаемых соединений на фоне стресса способствовало снижению уровня исследуемых показателей, что вероятнее всего связано с наличием у глипролинов антиапоптотического действия за счет ингибирования каспазозависимого каскада реакций апоптоза, в результате которого происходит разрушение клеточных структур путем гидролиза ядерной ламина, расщепления адгезивных белков, разрушения цитоскелета.

В случае каспазозависимого пути сигналом к началу апоптотических реакций являются гипоксия, поражения стрессогенными, физическими или химическими агентами, нарушения сигналинга клеточного цикла и т.д. [6, 9]. Данный путь, наряду с каспазами, реализуется с участием рецепторов клеточной гибели, к которым относится фактор некроза опухолей. Ра-

нее было доказано наличие антиоксидантного действия и способность нейропептидов влиять на уровень про- и противовоспалительных цитокинов [20, 23, 24]. Установлено, что нейропептидные соединения в условиях «социального» стресса вызывают выраженное ингибирование процессов свободнорадикального окисления и снижают концентрацию провоспалительных цитокинов, таких как $IL-1\beta$, $IL-6$ и $TNF-\alpha$ [20, 21, 26]. На основании полученных данных можно сделать вывод о наличии у глипролинов антиапоптотического действия за счет влияния на уровень каспаз, концентрацию провоспалительных цитокинов и ингибирование процессов перекисного окисления липидов.

Таким образом, эффекторная каспаза-3 и инициирующая каспаза-8 активно изучаются как мишени при различных патологических состояниях, в которых запускаются процессы программированной гибели клеток. Экспрессия каспаз -3 и -8 является показателем цитотоксичности апоптотического стимула, что делает эти маркеры важной частью исследований, касаю-

щихся активации процессов запрограммированной гибели клеток. Указанные молекулы-маркеры внешнего и внутреннего путей апоптоза могут служить мишенями действия стресспротекторных препаратов нейропептидной структуры. Проведенное исследование установило наличие у Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu в условиях стрессогенного воздействия антиапоптотической активности за счет ингибирования каспазазависимого каскада реакций апоптоза.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все исследования одобрены локальным этическим комитетом Астраханского государственного медицинского университета (протокол заключения № 8 от 24 ноября 2015 года) и выполнены в соответствии с Приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и требованиями Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Ясенявская А.Л. – анализ и интерпретация данных, подготовка чернового варианта статьи; написание статьи; Цибизова А.А. – анализ и интерпретация данных; подготовка чернового варианта статьи, написание статьи; Андреева Л.А. – анализ и интерпретация данных; написание статьи; Мясоедов Н.Ф. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи; Башкина О.А. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; Самотруева М.А. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дятлова А.С., Дудков А.В., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Молекулярные маркеры каспазазависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения. *Успехи современной биологии*. 2018;138(2):126–137. DOI: 10.7868/S0042132418020023 [Dyatlova A.S., Dudkov A.V., Linkova N.S., Khavinson V.H. Molecular Markers of Caspase-Dependent and Mitochondrial Apoptosis: Role in the Development of Pathology and Cellular Senescence. *Biol Bull* Rev. 2018;138(2):472–481. DOI: 10.1134/S2079086418060038]
2. Канунникова Н.П. Нейропротекторные свойства нейропептидов. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017;15(5):492–498 [Kanunnikova N.P. Neuroprotective properties of neuropeptides. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2017;15(5):492–498 (in Russ.)]. DOI: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-492-498
3. Кудрявцева Н.Н. Серотонергический контроль агрессивного поведения: новые подходы – новые интерпретации (обзор). *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2015;65(5):546 [Kudryavtseva N.N. Serotonergic control of aggressive behavior: novel approaches – new interpretations (review). *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova*. 2015;65(5):546 (in Russ.)]. DOI: 10.7868/S0044467715050081
4. Майборода А.А. Апоптоз – гены и белки. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013;118(3):130–135 [Majboroda A.A. Apoptosis – genes and proteins. *Siberian medical journal (Irkutsk)*. 2013;118(3):130–135 (in Russ.)]
5. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Влияние семакса на уровень интерлейкина-1β в условиях «социального» стресса. *Медицинский академический журнал*. 2019;9(S):192–194 [Yasenyavskaya A.L., Samotrueva M.A., Myasoedov N.F., Andreeva L.A. The effect of semax on the level of interleukin-1β in conditions of “social” stress. *Meditinskiy akademicheskii zhurnal*. 2019;9(S):192–194 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/MAJ191S1192-194
6. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Цибизова А.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Влияние глипролинов на перекисное окисление липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга в условиях «социального» стресса. *Астраханский медицинский журнал*. 2020;15(3):79–85 [Yasenyavskaya A.L., Samotrueva M.A., Tsibizova A.A., Myasoedov N.F., Andreeva L.A. The effect of glyprolins on lipid peroxidation in the hypothalamic and prefrontal regions of the brain under conditions of “social” stress. *Astrakhan Medical Journal*. 2020;15(3):79–85 (in Russ.)]. DOI: 10.17021/2020.15.3.79.85
7. Avgustinovich D.F., Kovalenko I.L., Kudryavtseva N.N. A model of anxious depression: persistence of behavioral pathology. *Neurosci and Behav Physiol*. 2005;35(9):917–924. DOI: 10.1007/s11055-005-0146-6
8. Benham G., Charak R. Stress and sleep remain significant predictors of health after controlling for negative affect. *Stress Health*. 2019;35(1):59–68. DOI: 10.1002/smi.2840
9. Carr R., Frings S. Neuropeptides in sensory signal processing. *Cell Tissue Res*. 2019;375(1):217–225. DOI: 10.1007/s00441-018-2946-3
10. Cmielova J., Havelek R., Soukup T., Jiroutová A., Visek B., Suchánek J., Vavrova J., Mokry J. et al. Gamma radiation induces senescence in human adult mesenchymal stem cells from bone marrow and peri-

- odontal ligaments. *Int J Radiat Biol.* 2012;88(5):393–404. DOI: 10.3109/09553002.2012.666001
11. Cohen S., Gianaros P.J., Manuck S.B. A Stage Model of Stress and Disease. *Perspect Psychol Sci.* 2016;11(4):456–463. DOI: 10.1177/1745691616646305
 12. D'Arcy M.S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int.* 2019;43(6):582–592. DOI: 10.1002/cbin.11137
 13. D'Sa-Eipper C., Roth K.A. Caspase regulation of neuronal progenitor cell apoptosis. *Dev Neurosci.* 2000;22(1-2):116–124. DOI: 10.1159/000017433
 14. Fricker L.D. Carboxypeptidase E and the Identification of Novel Neuropeptides as Potential Therapeutic Targets. *Adv Pharmacol.* 2018;(82):85–102. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.09.001
 15. Furusawa Y., Iizumi T., Fujiwara Y., Zhao Q.L., Tabuchi Y., Nomura T., Kondo T. Inhibition of checkpoint kinase 1 abrogates G2/M checkpoint activation and promotes apoptosis under heat stress. *Apoptosis.* 2012;17(1):102–112. DOI: 10.1007/s10495-011-0660-7
 16. Jacotot É. Inhibition des caspases – De la biologie et thanatologie cellulaires au développement clinique de candidats médicaments. *Med Sci (Paris).* 2020;36(12):1143–1154. [Jacotot É. Caspase inhibition: From cellular biology and thanatology to potential clinical agents. *Med Sci (Paris).* 2020;36(12):1143–1154. (in French)]. DOI: 10.1051/medsci/2020222.
 17. Koolhaas J.M., de Boer S.F., Buwalda B., Meerlo P. Social stress models in rodents: Towards enhanced validity. *Neurobiol Stress.* 2016;(6):104–112. DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.09.003
 18. Kumar S. Caspase function in programmed cell death. *Cell Death Differ.* 2007;14(1):32–43. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402060
 19. Magariños A.M., Schaafsma S.M., Pfaff D.W. Impacts of stress on reproductive and social behaviors. *Front Neuroendocrinol.* 2018;(49):86–90. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.01.002
 20. Muñoz-Pinedo C., López-Rivas A. A role for caspase-8 and TRAIL-R2/DR5 in ER-stress-induced apoptosis. *Cell Death Differ.* 2018;25(1):226. DOI: 10.1038/cdd.2017.155
 21. Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals – A review. *Braz J Biol.* 2021;81(4):1133–1143. DOI: 10.1590/1519-6984.228437
 22. O'Connor D.B., Thayer J.F., Vedhara K. Stress and Health: A Review of Psychobiological Processes. *Annu Rev Psychol.* 2021;(72):663–688. DOI: 10.1146/annurev-psych-062520-122331
 23. Park C., Rosenblatt J.D., Brietzke E., Pan Z., Lee Y., Cao B., Zuckerman H., Kalantarova A. et al. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;(102):139–152. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.010
 24. Samotrujeva M.A., Yasyavskaya A.L., Murtaliev V.K., Bashkina O.A., Myasoedov N.F., Andreeva L.A., Karaulov A.V. Experimental Substantiation of Application of Semax as a Modulator of Immune Reaction on the Model of "Social" Stress. *Bull Exp Biol Med.* 2019;166(6):754–758. DOI: 10.1007/s10517-019-04434-y
 25. Tajti J., Szok D., Majláth Z., Tuka B., Csáti A., Vécsei L. Migraine and neuropeptides. *Neuropeptides.* 2015;(52):19–30. DOI: 10.1016/j.npep.2015.03.006
 26. Thiele T.E. Neuropeptides and Addiction: An Introduction. *Int Rev Neurobiol.* 2017;(136):1–3. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.07.001
 27. Vyunova T.V., Andreeva L.A., Shevchenko K.V., Myasoedov N.F. An integrated approach to study the molecular aspects of regulatory peptides biological mechanism. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2019;62(12):812–822. DOI: 10.1002/jlcr.3785
 28. Xu X., Lai Y., Hua Z.C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep.* 2019;39(1):BSR20180992. DOI: 10.1042/BSR20180992
 29. Yang L., Zhao Y., Wang Y., Liu L., Zhang X., Li B., Cui R. The Effects of Psychological Stress on Depression. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(4):494–504. DOI: 10.2174/1570159x1304150831150507

Поступила в редакцию 15.09.2021

Подписана в печать 23.10.2021

Для цитирования: Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Башкина О.А., Сомотруева М.А. Влияние глипролинов на уровень сывороточных каспаз в условиях «социального» стресса. *Человек и его здоровье.* 2021;24(2):46–52. DOI: 10.21626/vestnik/2021-2/06

EFFECT OF GLYPROLINES ON SERUM CASPASE LEVELS UNDER “SOCIAL” STRESS

© Yasyavskaya A.L.¹, Tsybizova A.A.¹, Andreeva L.A.², Myasoedov N.F.², Bashkina O.A.¹, Samotrujeva M.A.¹

¹ Astrakhan State Medical University (Astrakhan SMU)

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

² Institute of Molecular Genetics of the National Research Center “Kurchatov Institute”
(IMG NRC “Kurchatov Institute”)

2, Academician Kurchatov Sq., Moscow, 123182, Russian Federation

Objective. To investigate the effect of glyprolines on the levels of initiating and effector caspases in the serum of white rats under “social” stress.

Materials and methods. The study was conducted on 90 white male rats of 6 months of age. All manipulations with animals were carried out in accordance with international and domestic requirements for working with laboratory animals. When modeling "social" stress, groups of animals with aggressive and submissive behavior were formed. Laboratory animals, taking into account the types of behavior, were divided into groups (n=10): a group of intact males (control); a group of animals exposed to "social" stress for 20 days (stress); groups of individuals who received intraperitoneal Selank (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu at doses of 100 mcg/kg / day from the 1st day of stress exposure within a 20-day course. The effect of neuropeptides on the activity of apoptosis processes was evaluated by determining the level of initiating and effector caspases (caspase-8 and caspase-3) (ELISA Kit for Caspase-8 and ELISA Kit for Caspase-3; USA) in the blood serum of white rats by enzyme immunoassay.

Results. According to the results of the study, it was found that under conditions of "social" stress, an increase in apoptotic processes was observed, accompanied by an increase in the level of caspase-3 and caspase-8 in the blood serum of white rats. The introduction of the studied compounds against the background of stress contributed to a decrease in the level of the studied indicators, which is most likely due to the presence of antiapoptotic action in glyprolins due to inhibition of the caspase-dependent cascade of apoptosis reactions, as a result of which the destruction of cellular structures occurs by hydrolysis of nuclear lamina, cleavage of adhesive proteins, destruction of the cytoskeleton.

Conclusion. Thus, the conducted study established the presence of Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Selank), Pro-Gly-Pro and Pro-Gly-Pro-Leu under conditions of stress-induced antiapoptotic activity due to inhibition of the caspase-dependent cascade of apoptosis reactions.

Keywords: glyprolins; neuropeptides; "social" stress; apoptosis; caspases.

Yasenyavskaya Anna L. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Research Center, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan SMU, Astrakhan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2998-2864. E-mail: yasen_9@mail.ru (correspondence author)

Tsybizova Alexandra A. – Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan SMU, Astrakhan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9994-4751. E-mail: sasha3633@yandex.ru

Andreeva Lyudmila A. – Cand. Sci. (Chem.), Head of the Regulatory Peptides Sector of the Department of Physiologically Active Substances Chemistry, IMG NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3927-8590. E-mail: landr@img.ras.ru

Myasoedov Nikolay F. – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Chemistry of Physiologically Active Substances, IMG NRC "Kurchatov Institute" Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1294-102X. E-mail: nfm@img.ras.ru

Bashkina Olga A. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan SMU, Astrakhan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4168-4851. E-mail: bashkina1@mail.ru

Samotrueva Marina A. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan SMU, Astrakhan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5336-4455. E-mail: ms1506@mail.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 work was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research, RFBR grant No. 19-04-00461.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

All studies were approved by the local ethical committee of Astrakhan State Medical University (report of opinion no. 8 of November 24, 2015) and implemented in accordance with the Order of the Ministry of Health of Russia no. 199n of 01.04.2016 «On approval of rules of good laboratory practice» and the requirements of the Directive of the European Parliament and the

Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes (2010/63/EU).

AUTHORS CONTRIBUTION

Yasenyavskaya A.L. – analysis and interpretation of data, preparation of a draft version of the article; writing the article; Tsybizova A.A. – data analysis and interpretation; preparation of a draft version of the article, writing the article; Andreeva L.A. – data analysis and interpretation; writing the article; Myasoedov N.F. – development of the concept and design, final approval for the publication of the manuscript; Bashkina O.A. – development of the concept and design, justification of the manuscript or verification of critical intellectual content; Samotrueva M.A. – development of the concept and design, final approval for the publication of the manuscript.

Received 15.09.2021

Accepted 23.10.2021

For citation: Yasenyavskaya A.L., Tsybizova A.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Bashkina O.A., Samotrueva M.A. Effect of glyprolins on serum caspase levels under "social" stress. *Humans and their Health*. 2021;24(2):46–52. DOI: 10.21626/vestnik/2021-2/06