Изучение иммуотропной активности валинсодержащего нейропептидного соединения глипролинового ряда в условиях «социального» стресса

А.Л. Ясенявская¹, А.А. Цибизова¹, Л.А. Андреева², Н.Ф. Мясоедов², М.А. Самогруева¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 2

Резюме

Цель исследования – изучение иммуотропной активности нейропептидного соединения Pro-Gly-Pro-Val в условиях «социального» стресса. **Материал и методы.** Исследование проведено на 6-месячных нелинейных крысах-самцах в условиях «социального» стресса, который моделировался путем формирования субмиссивного и агрессивного типов поведения животных при постоянном их проживании в условиях сенсорного контакта. Крысы были разделены на группы: животные, получавшие внутривнутрибрюшинно воду для инъекций (контроль); стрессированные животные с агрессивным и субмиссивным типами поведения; стрессированные крысы, которым внутривнутрибрюшинно вводили Pro-Gly-Pro-Val в дозе 100 мкг/кг/сут; стрессированные крысы, которым внутривнутрибрюшинно вводили препарат сравнения имунофан (Arg-Asp-Lys-Val-Tyr-Arg) в средней терапевтической дозе 0,7 мкг/кг/сут. Оценка иммуотропных свойств нейропептидных соединений проводили по следующим показателям: индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа, титр антител реакции прямой гемагглютинации, фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови, показатели лейкоцитарной формулы. **Результаты.** Введение изучаемого соединения Pro-Gly-Pro-Val приводит к коррекции нарушений со стороны иммунной системы, возникающих на фоне воздействия «социального» стресса, а именно к повышению индекса реакции гиперчувствительности замедленного типа и уровня антиэритроцитарных антител, увеличению общего количества лейкоцитов и восстановлению процентного соотношения форменных элементов лейкоцитарной формулы. Полученные данные соотносятся с результатами изучения эффектов зарегистрированного иммуномодулятора имунофана в качестве препарата сравнения в условиях «социального» стресса. **Заключение.** Результаты изучения иммуотропного действия нейропептидного соединения Pro-Gly-Pro-Val в условиях «социального» стресса свидетельствуют о наличии иммунокорректирующей активности, что проявляется восстановлением показателей клеточных и гуморальных реакций, а также форменных элементов лейкоцитарного роста.

Ключевые слова: нейропептиды, иммуотропность, «социальный» стресс, иммунокоррекция, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, фагоцитоз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Ясенявская А.Л., e-mail: yasen_9@mail.ru

Для цитирования: Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Самогруева М.А. Изучение иммуотропной активности валинсодержащего нейропептидного соединения глипролинового ряда в условиях «социального» стресса. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):110–115. doi: 10.18699/SSMJ20230411

Study of immunotropic activity of the valine-containing neuropeptide compound of the glyprolin series under “social” stress

A.L. Yaseniyavskaya¹, A.A. Tsibizova¹, L.A. Andreeva², N.F. Myasoedov², M.A. Samotrueva¹

¹ Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia
414000, Astrakhan, Bakinskaya st., 121

² National Research Center Kurchatov Institute
123182, Moscow, Akademika Kurchatova sq., 2

Abstract

Aim of the study was to investigate the immunotropic activity of neuropeptide compound Pro-Gly-Pro-Val under “social” stress. **Material and methods.** The study was conducted on nonlinear male rats (6 months old) under conditions of “social” stress, modeled by formation of submissive and aggressive types of animal behavior under conditions of constant sensory contact. The rats were divided into groups: Control I, animals housed alone in a cage and receiving water for injection in an equivalent volume; Control II, groups of stressed animals with aggressive and submissive types of behavior; III groups of stressed rats to which Pro-Gly-Pro-Val at a dose of 100 µg/kg/day; IV groups of stressed rats to which immunofan (Arg-Asp-Lys-Val-Tyr-Arg) at an average therapeutic dose of 0.7 µg/kg/day were administered intraperitoneally. The immunotropic properties of the neuropeptide compounds were evaluated according to the following indices: delayed-type hypersensitivity reaction index, direct hemagglutination reaction antibody titer and leukocytic formula values. **Results.** Injection of the tested compound Pro-Gly-Pro-Val under study leads to correction of the immune changes occurring against the background of “social” stress, namely, to an increase in the delayed-type hypersensitivity reaction index and the level of anti-erythrocytic antibodies, to an enhancement in the total leukocyte count and a restoration of the percentage ratio between the form elements of the leukocytic formula. Obtained results correlate with the results of studying the immunotropic action of the comparison preparation immunofan under the conditions of “social” stress. **Conclusions.** The results of the study of the immunotropic action of the neuropeptide compound Pro-Gly-Pro-Val under “social” stress indicate the presence of its immunocorrective activity, which is manifested by the restoration of indices of cellular and humoral reactions and white blood cells.

Key words: neuropeptides, immunotropy, “social” stress, immunocorrection, humoral immunity, cellular immunity, phagocytosis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Yasenyavskaya A.L., e-mail: yasen_9@mail.ru

Citation: Yasenyavskaya A.L., Tsbizova A.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Samotrueva M.A. Study of immunotropic activity of the valine-containing neuropeptide compound of the glyprolin series under “social” stress. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):110–115. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230411

Введение

В настоящее время не оставляет сомнений тот факт, что воздействие стрессовых факторов способствует развитию дисфункциональных изменений иммунной системы [1, 2]. Доказано, что стресс хронического характера воздействует на иммунный ответ посредством изменения секреции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, приводя к таким модификациям иммуносупрессорной направленности, как снижение цитотоксичности естественных клеток-киллеров, увеличение производства провоспалительных цитокинов, снижение процессов фагоцитоза и лейкогенеза и др. [3]. Все вышечисленное определяет актуальность поиска средств коррекции иммунопатологических состояний, основным патогенетическим механизмом развития которых является стрессогенное воздействие [4–7].

Особое внимание в качестве перспективных иммунокорректоров уделяется нейропептидным соединениям глипролинового ряда, которые обладают тропностью к различным системам, в том числе иммунной [8, 9]. Одним из перспективных является регуляторный валинсодержащий нейропептид глипролинового ряда Pro-Gly-Pro-Val, синтезированный в Национальном исследовательском центре «Курчатовский институт».

Следует отметить, что валин наряду с другими аминокислотами участвует в регуляторных механизмах врожденных и адаптивных иммунных ответов, способствует усилению иммунитета за счет увеличения экспрессии Р-дефензина, стимулирующего регуляторную функцию провоспалительных цитокинов и угнетающего действие противовоспалительных цитокинов [10].

Цель настоящего исследования – изучение иммуотропной активности нейропептидного соединения Pro-Gly-Pro-Val в условиях «социального» стресса.

Материал и методы

Исследование проведено на 6-месячных нелинейных крысах-самцах (70 особей). Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с руководством по содержанию и уходу за лабораторными животными и требованиями Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU), и одобрены локальным этическим комитетом Астраханского государственного медицинского университета (протокол заключения № 8 от 24.10.2015). Исследования проводились с использованием модели «социального» стресса, основанной на обеспечении постоянного проживания животных в

условиях сенсорного контакта, в результате чего формировался субмиссивный и агрессивный типы поведения. Крыс помещали в клетки по две особи, которые были отделены друг от друга перегородкой с отверстиями. В таких условиях самцы могли видеть, слышать и воспринимать запахи друг друга, но не имели возможности физически взаимодействовать. Ежедневно перегородку снимали, и в течение 10 минут животные могли взаимодействовать друг с другом, в результате чего между ними наблюдались конфронтации. Моделирование «социального» стресса продолжалось в течение 20 дней. После этого были сформированы группы с субмиссивным (жертвы) (30 особей) и агрессивным (агрессор) типами поведения (30 особей).

Все животные были разделены на группы по 10 особей в каждой: животные, получавшие внутривентрикулярно воду для инъекций (контроль); стрессированные животные с агрессивным и субмиссивным типами поведения; стрессированные крысы, которым внутривентрикулярно вводили Pro-Gly-Pro-Val в дозе 100 мкг/кг/сут в течение 20 дней с 1-го дня стресс-индуцированного воздействия; стрессированные крысы, которым внутривентрикулярно вводили препарат сравнения имунофан (Arg-Asp-Lys-Val-Tyr-Arg) в средней терапевтической дозе 0,7 мкг/кг/сут в течение 20 дней с 1-го дня стресс-индуцированного воздействия.

Исследование иммуотропных свойств нейрорепептидного соединения осуществляли согласно руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств по следующим показателям: индекс реакции гиперчувстви-

тельности замедленного типа (РГЗТ); титр антител реакции прямой гемагглютинации (РПГА); фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови (латексный тест), фагоцитарное число и фагоцитарный индекс; показатели лейкоцитарной формулы. При постановке РГЗТ и РПГА в качестве антигена применяли эритроциты барана.

Статистическую обработку данных осуществляли, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с учетом нормальности распределения рядов, используя критерий Стьюдента и постоянно выбранный уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Моделирование «социального» стресса в течение 20 дней у животных с агрессивным типом поведения способствовало снижению индекса РГЗТ на 46 % ($p < 0,01$) в сравнении с контролем; данный показатель увеличился на 52 % ($p < 0,05$) при введении изучаемого соединения Pro-Gly-Pro-Val и на 77 % ($p < 0,01$) – при введении имунофана по отношению к группе стрессированных животных. У животных с субмиссивным типом поведения в группе «социальный» стресс наблюдалось уменьшение индекса РГЗТ на 33 % ($p < 0,05$) по отношению к контролю; введение Pro-Gly-Pro-Val и имунофана привело к повышению данного показателя в сравнении с группой «социальный» стресс на 26 % ($p > 0,05$) и 44 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1).

Таблица 1. Влияние нейропептидов на индекс РГЗТ, титр антител РПГА и фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях «социального» стресса

Table 1. Effects of neuropeptides on the delayed hypersensitivity reaction index, on the antibody titer of the direct hemagglutination and on neutrophil phagocytic activity under conditions of “social stress”

Показатель	Контроль	«Социальный» стресс	Имунофан + «социальный» стресс	Pro-Gly-Pro-Val + «социальный» стресс
Животные с агрессивным типом поведения				
Индекс РГЗТ, %	30,83±3,52	16,57±1,75**	29,25±3,53##	27,23±2,57##
Титр антител в РПГА, log2	224,77±23,27	40,46±5,81***	223,21±23,54###	181,45±21,27###
Фагоцитарное число	16,7±1,54	22,8±1,85*	16,0±1,13#	16,7±1,17#
Фагоцитарный индекс, %	52,1±3,52	84,3±7,37**	55,2±3,45	59,3±4,54#
Животные с субмиссивным типом поведения				
Индекс РГЗТ, %	30,83±3,52	20,78±2,54*	29,86±2,74#	27,57±2,15#
Титр антител в РПГА, log2	224,77±23,27	103,55±11,64***	211,21±21,47##	181,51±23,27##
Фагоцитарное число	16,7±1,54	23,8±1,72*	16,5±0,97#	18,7±1,73
Фагоцитарный индекс, %	52,1±3,52	72,7±5,72*	51,6±4,13#	55,6±4,43

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и группы «социальный» стресс (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$).

В группе «социальный» стресс у животных с агрессивным типом поведения отмечалось значительное снижение титра антител в РПГА по отношению к контролю (на 82 %, $p < 0,001$); при введении нейропептидного соединения Pro-Gly-Pro-Val и имунофана наблюдалось повышение данного показателя в сравнении со стрессированными животными в 3,8 и 5,5 раза соответственно ($p < 0,001$). У крыс с субмиссивным типом поведения стрессирование привело к уменьшению титра антител по отношению к контролю на 54 % ($p < 0,001$); изучаемое соединение и имунофан способствовали увеличению данного показателя по отношению к группе «социальный» стресс на 53 % ($p < 0,05$) и в 2 раза ($p < 0,01$) соответственно (см. табл. 1).

Моделирование «социального» стресса привело к повышению фагоцитарного числа у животных-агрессоров в сравнении с контролем на 37 % ($p < 0,05$); введение соединения Pro-Gly-Pro-Val способствовало незначительному снижению данного показателя на 22 % ($p > 0,05$) в сравнении с параметрами группы стрессированных животных, под действием имунофана фагоцитарное число уменьшалось на 30 % ($p < 0,05$). В группе животных-жертв «социальный» стресс привел к увеличению фагоцитарного числа на 43 % ($p < 0,05$) по отношению к контролю; на фоне соединения Pro-Gly-Pro-Val изучаемый показатель изменился незначительно по отношению к группе «социальный» стресс (на 19 %, $p > 0,05$), имунофан снизил его на 31 % ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

В условиях стресса количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, повысилось у животных с агрессивным типом поведения на 62 % ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой; введение нейропептидного соединения способствовало статистически незначимому уменьшению данного показателя по отношению к группе «социальный» стресс (на 25 %, $p > 0,05$), препарата сравнения – снижению на 35 % ($p < 0,05$). У животных с субмиссивным типом поведения моделирование «социального» стресса привело к увеличению изучаемого показателя на 42 % ($p < 0,05$) в сравнении с контролем; соединение Pro-Gly-Pro-Val не способствовало достоверному снижению фагоцитарного индекса по отношению к значениям в группе стрессированных животных (на 17 %, $p > 0,05$), а имунофан уменьшил данный показатель на 30 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

Развитие «социального» стресса у животных-агрессоров способствовало снижению общего количества лейкоцитов на 44 % ($p < 0,001$) по отношению к контрольной группе; на фоне введения нейропептидного соединения и имунофана отмечено увеличение данного показателя по сравнению со стрессированными животными на 51 % ($p < 0,01$) и 76 % ($p < 0,05$) соответственно (см. табл. 2). У животных с субмиссивным типом поведения «социальный» стресс спровоцировал уменьшение общего количества лейкоцитов на 51 % ($p < 0,001$) по отношению к контролю; введение соединения Pro-Gly-Pro-Val и имунофана привело к повышению изучаемого показателя на

Таблица 2. Влияние нейропептидов на показатели лейкоцитарной формулы в условиях «социального» стресса

Table 2. Effects of neuropeptides on leukocyte formula parameters under conditions of “social” stress

Показатель	Контроль	«Социальный» стресс	Имунофан + «социальный» стресс	Pro-Gly-Pro-Val + «социальный» стресс
Животные с агрессивным типом поведения				
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	12,7 $\pm$ 0,93	7,1 $\pm$ 0,82 ***	12,5 $\pm$ 1,04##	10,7 $\pm$ 1,07#
Эозинофилы, %	2,8 $\pm$ 0,33	2,0 $\pm$ 0,21*	2,7 $\pm$ 0,24##	2,4 $\pm$ 0,30
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,2 $\pm$ 0,23	3,4 $\pm$ 0,25**	2,3 $\pm$ 0,30#	2,7 $\pm$ 0,42
Сегментоядерные нейтрофилы, %	12,7 $\pm$ 1,59	26,7 $\pm$ 1,81***	13,7 $\pm$ 1,61###	15,1 $\pm$ 1,48###
Лимфоциты, %	81,5 $\pm$ 5,94	67,1 $\pm$ 4,27	80,8 $\pm$ 4,9	87,0 $\pm$ 3,71
Моноциты, %	0,83 $\pm$ 0,15	0,71 $\pm$ 0,10	0,82 $\pm$ 0,10	0,78 $\pm$ 0,10
Животные с субмиссивным типом поведения				
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	12,7 $\pm$ 0,93	6,2 $\pm$ 0,77***	11,9 $\pm$ 0,98###	10,2 $\pm$ 1,03##
Эозинофилы, %	2,8 $\pm$ 0,33	1,6 $\pm$ 0,11**	2,6 $\pm$ 0,23##	2,3 $\pm$ 0,20##
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,2 $\pm$ 0,23	4,1 $\pm$ 0,40**	2,4 $\pm$ 0,30##	2,7 $\pm$ 0,32#
Сегментоядерные нейтрофилы, %	12,7 $\pm$ 1,59	27,1 $\pm$ 2,11***	14,1 $\pm$ 1,52##	17,8 $\pm$ 1,52##
Лимфоциты, %	81,5 $\pm$ 5,95	66,4 $\pm$ 4,77	82,1 $\pm$ 5,74	90,2 $\pm$ 5,61
Моноциты, %	0,83 $\pm$ 0,15	0,69 $\pm$ 0,12	0,82 $\pm$ 0,14	0,80 $\pm$ 0,12

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и группы «социальный» стресс (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$).

65 % ($p < 0,001$) и 92 % ($p < 0,01$) соответственно в сравнении с параметрами в группе «социальный» стресс.

На фоне развившегося «социального» стресса у животных-агрессоров снизилось количество эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов на 29 % ($p < 0,05$), 18 % и 15 % ($p > 0,05$) соответственно в сравнении с контролем, при этом увеличилось количество палочко- и сегментоядерных нейтрофилов на 55 % ($p < 0,01$) и 110 % ($p < 0,001$) соответственно (см. табл. 2). Такая же тенденция отмечалась у животных-жертв: количество эозинофилов и лимфоцитов уменьшилось на 43 % ($p < 0,01$) и 19 % ($p > 0,05$) соответственно, а число палочко- и сегментоядерных нейтрофилов увеличилось на 86 % ($p < 0,01$) и 110 % ($p < 0,001$) соответственно в сравнении с контрольными животными. Введение Pro-Gly-Pro-Val способствовало снижению у агрессивных животных числа сегментоядерных нейтрофилов на 43 % ($p < 0,001$) по отношению к животным с «социальным» стрессом; введение имунофана привело к увеличению уровня эозинофилов на 35 % ($p < 0,01$) и снижению количества палочко- и сегментоядерных нейтрофилов на 32 % ($p < 0,05$) и 49 % ($p < 0,001$) соответственно. У животных с субмиссивным типом поведения отмечались однонаправленные изменения в сравнении со стрессированными животными: Pro-Gly-Pro-Val и имунофан способствовали увеличению количества эозинофилов на 44 и 63 % ($p < 0,01$) и снижению числа палочко- и сегментоядерных нейтрофилов на 34, 34, 42 и 48 % ($p < 0,01$) соответственно по отношению к «социальному» стрессу (см. табл. 2).

Анализ полученных результатов показал, что введение изучаемого валинсодержащего нейропептидного соединения глипролинового ряда Pro-Gly-Pro-Val приводит к восстановлению до контрольных показателей иммунных показателей, изменяющихся на фоне воздействия «социального» стресса, а именно к повышению индекса РГЗТ и уровня антиэритроцитарных антител, повышению общего количества лейкоцитов и восстановлению процентного соотношения их субтипов. Полученные результаты соотносятся с результатами изучения иммунотропного действия препарата сравнения имунофана в условиях «социального» стресса и подтверждаются результатами проведенных нами ранее исследований, в которых установлена такая же тенденция при изучении нейропептидных соединений глипролинового ряда АКТГ_{4,7}-Pro-Gly-Pro и АКТГ_{6,9}-Pro-Gly-Pro на фоне экспериментальной депрессии – доказано их иммунокорректирующее действие на клеточные (индекс РГЗТ) и гуморальные (титр антител реакции прямой гемагглю-

тинации) показатели иммунитета, а также лейкоцитарный росток кроветворения [11, 12].

Предположительно, установленная тенденция в проявлении иммунокорректирующего действия Pro-Gly-Pro-Val, АКТГ_{4,7}-Pro-Gly-Pro и АКТГ_{6,9}-Pro-Gly-Pro определена наличием в их структуре последовательности Pro-Gly-Pro. В опытах на мышах показано, что валин стимулирует антителогенез и фагоцитоз [10]. Иммунотропную активность нейропептидных соединений некоторые авторы связывают с их взаимодействием со специфическими рецепторами на поверхности макрофагов и лимфоцитов с последующей активацией цАМФ-зависимого сигнального пути, в результате чего активируются циклические нуклеотидные ионные каналы, играющие важную роль в процессах хемотаксиса [13]. На сегодняшний день семейство нейропептидов глипролинового ряда активно изучается с позиций влияния на иммунные реакции, что позволяет считать их перспективными фармакологическими агентами при коррекции патологических процессов в иммунной системе и продолжать поиск оптимальных аминокислотных последовательностей. При этом нейропептиды глипролинового ряда, в частности Pro-Gly-Pro-Val, наряду с доказанным иммунотропным действием обладают нейротропными, стресс-протекторными свойствами, что в условиях «социального» стресса определяет их преимущества перед иммуномодуляторами, в частности имунофаном.

Заключение

Изучение иммунотропной активности валинсодержащего нейропептидного соединения глипролинового ряда Pro-Gly-Pro-Val показало наличие у вещества иммунокорректирующего действия в отношении клеточного (РГЗТ) и гуморального (РПА) звеньев иммунитета и форменных элементов лейкоцитарного ростка, что актуализирует необходимость дальнейшего детального изучения иммунных механизмов указанного соединения.

Список литературы / References

1. Bekhbat M., Neigh G.N. Sex differences in the neuroimmune effects of stress: focus on depression and anxiety. *Brain Behav. Immun.* 2018;67:1–12. doi: 10.1016/j.bbi.2017.02.006
2. So J.S. The role of endoplasmic reticulum stress in immune responses. *Mol. Cells.* 2018;41(8):705–716. doi: 10.14348/molcells.2018.0241
3. Antoni M.H., Dhabhar F.S. Effects of psychosocial stress and stress management on immune responses in cancer patients. *Cancer.* 2019;125(9):1417–1431. doi: 10.1002/cncr.31943

4. Takahashi A., Flanigan M.E., McEwen B.S., Russo S.J. Aggression, social stress, and the immune system in human and animal models. *Front. Behav. Neurosci.* 2018;(12):56. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00056
5. Gao X., Cao C., Cheng Y., Zhao D., Wang Z., Yang X., Yang Y., Wu Q., You L., Wang Y., Lin Y., ... Yang Y. Chronic stress contributes to colitis by disrupting gut microbiota and triggering immune system response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018;115(13):2960–2969. doi: 10.1073/pnas.1720696115
6. 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
7. Li C., Kim K. Neuropeptides. In: *WormBook: An online review of the biology of C. elegans* [Internet]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK116087/>
8. Puri S., Kenyon B.M., Hamrah P. Immunomodulatory role of neuropeptides in the cornea. *Biomedicines.* 2022;10(8):1985. doi: 10.3390/biomedicines10081985
9. Mehta D., Granstein R.D. Immunoregulatory effects of neuropeptides on endothelial cells: relevance to dermatological disorders. *Dermatology.* 2019;235(3):175–186. doi: 10.1159/000496538
10. Еримбетов К.Т., Обвинцева О.В., Софронова О.В. Физиологическое значение и метаболические функции лейцина, изолейцина и валина у животных. *Проблемы биологии продуктивных животных.* 2021;(4):40–50. doi: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2021.4.40-50
11. Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х., Андреева Л.А., Самотруева М.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние нейропептидов АКТГ (4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ (6-9)-Pro-Gly-Pro на состояние иммунной системы крыс при экспериментальной депрессии. *Астрах. мед. ж.* 2019;14(3):94–103. doi: 10.17021/2019.14.3.94.103
12. Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х., Андреева Л.А., Самотруева М.А., Мясоедов Н.Ф. Influence of neuropeptides ACTH (4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH (6-9)-Pro-Gly-Pro on the immune system of the rats under the experimental depression. *Astrakanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2019;14(3):94–103. [In Russian]. doi: 10.17021/2019.14.3.94.103
13. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Стресс-протекторное и иммуномодулирующее действие Семакса в условиях экспериментального информационного стресса. *Человек и его здоровье.* 2019;(2):57–65. doi: 10.21626/vestnik/2019-2/06
14. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Stress-protective and immunomodulatory effects of Semax under experimental informational stress. *Chelovek i yego zdorov'ye = Man and His Health.* 2019;(2):57–65. [In Russian]. doi: 10.21626/vestnik/2019-2/06
15. Hiasa S., Fujimori T., Aki S., Ueda H., Tsuboi T., Kitaguchi T. Development of cAMP indicators based on green fluorescent protein to cover a wide range of cAMP concentrations. *RSC Adv.* 2023;13(23):15514–15520. doi: 10.1039/D3RA01390A

Сведения об авторах:

Ясенявская Анна Леонидовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru
Цибизова Александра Александровна, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Андреева Людмила Александровна, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru
Мясоедов Николай Федорович, д.х.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru
Самотруева Марина Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Information about the authors:

Anna L. Yasyenyavskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru
Alexandra A. Tsibizova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Lyudmila A. Andreeva, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru
Nikolai F. Myasoedov, doctor of chemical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru
Marina A. Samotrueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Поступила в редакцию 12.12.2022
После доработки 05.06.2023
Принята к публикации 15.06.2023

Received 12.12.2022
Revision received 05.06.2023
Accepted 15.06.2023