

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.2:612.8:612.017

<https://doi.org/10.17021/2712-8164-2026-2-14-24>

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

(медицинские науки)

ПЕПТИДНАЯ КОРРЕКЦИЯ ЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА В ГИППОКАМПЕ КРЫС ПРИ «СОЦИАЛЬНОМ» СТРЕССЕ

Вероника Хамидуллаевна Мурталиева¹, Анна Леонидовна Ясенявская¹,
Марина Александровна Самотруева¹, Людмила Александровна Андреева²,
Николай Федорович Мясоедов²

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Курчатовский институт, Москва, Россия

Аннотация. На модели «социального» стресса у крыс проведен сравнительный анализ влияния двух производных тафтсина – Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк) и Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro – на уровень про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α) в гиппокампе головного мозга крыс. Моделирование хронического «социального» стресса у крыс сопровождалось выраженной дисрегуляцией цитокинового профиля в гиппокампе: концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) превышали контрольные значения в 2,0–3,8 раза ($p < 0,001$), тогда как уровни противовоспалительных медиаторов (ИЛ-4, ИЛ-10) снижались на 32–37 % ($p < 0,001$). Профилактическое применение пептида Селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) достоверно ограничивало стресс-индуцированное нарастание провоспалительных цитокинов и восстанавливало уровни противовоспалительных медиаторов как у агрессивных, так и у субмиссивных особей. При этом снижение концентраций провоспалительных цитокинов достигало 33–45 % ($p < 0,001$), а прирост противовоспалительных – 30–42 % ($p < 0,05$) относительно стрессовой группы, что подтверждает его умеренную иммуномодулирующую и протективную активность в условиях «социального» стресса. Пептидное соединение Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro продемонстрировало более выраженную эффективность по сравнению с Селанком: у агрессивных животных – снижение уровня провоспалительных цитокинов на 45–56 %, у субмиссивных – на 50–60 % ($p < 0,001$). Одновременно отмечался более существенный прирост противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 на 58–63 %, ИЛ-10 на 43–50 % относительно стрессовой группы ($p < 0,001$), что свидетельствует о способности пептидных соединений стабилизировать цитокиновый баланс. Полученные данные обосновывают перспективность дальнейшего изучения Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro как потенциального терапевтического агента для коррекции стресс-индуцированных нейровоспалительных состояний. Ввиду его способности более эффективно, чем Селанк, подавлять провоспалительную активность и усиливать противовоспалительный ответ, целесообразно проведение дальнейших детальных исследований, включая оценку долгосрочных эффектов, фармакокинетики и возможных молекулярных мишеней действия пептида.

Ключевые слова: «социальный» стресс, нейровоспаление, цитокины, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-10, тафтсин, Селанк, производные тафтсина, нейроиммуномодуляция, гиппокамп, крысы

Для цитирования: Мурталиева В. Х., Ясенявская А. Л., Самотруева М. А., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф. Пептидная коррекция цитокинового дисбаланса в гиппокампе крыс при «социальном» стрессе // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2026. Т. 7, № 2. С. 14–24. <https://doi.org/10.17021/2712-8164-2026-2-14-24>.

PEPTIDE-MEDIATED CORRECTION OF CYTOKINE IMBALANCE IN THE RAT HIPPOCAMPUS INDUCED BY SOCIAL STRESS

Veronika Kh. Murtalieva¹, Anna L. Yasenyavskaya¹,
Marina A. Samotrueva¹, Lyudmila A. Andreeva²,
Nikolay F. Myasoedov²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Kurchatov Institute, Moscow, Russia

Abstract. A comparative analysis of the effects of two tuftsin derivatives, Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Selank) and Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, on the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α) in the hippocampus of the rat brain was performed using a model of “social” stress in rats. Modeling of chronic social stress in rats was accompanied by pronounced dysregulation of the cytokine profile in the hippocampus: concentrations of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) exceeded control values by 2.0–3.8 times ($p < 0.001$), while the levels of anti-inflammatory mediators (IL-4, IL-10) decreased by 32–37 % ($p < 0.001$). Prophylactic administration of the Selank peptide (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) significantly limited the stress-induced increase in proinflammatory cytokines and restored the levels of anti-inflammatory mediators in both aggressive and submissive animals. The decrease in proinflammatory cytokine concentrations reached 33–45 % ($p < 0.001$), and the increase in anti-inflammatory cytokines was 30–42 % ($p < 0.05$) relative to the stress group, confirming its moderate immunomodulatory and protective activity under conditions of “social” stress. Peptide Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro demonstrated greater efficacy compared to Selank: in aggressive animals, it reduced proinflammatory cytokine levels by 45–56 %, and in submissive animals by 50–60 % ($p < 0.001$). Simultaneously, a more significant increase in anti-inflammatory cytokines was observed: IL-4 by 58–63 % and IL-10 by 43–50 % relative to the stress group ($p < 0.001$), indicating its enhanced ability to stabilize cytokine balance. These data support further study of Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro as a potential therapeutic agent for the correction of stress-induced neuroinflammatory conditions. Given its ability to suppress proinflammatory activity and enhance the anti-inflammatory response more effectively than Selank, further preclinical studies are warranted, including an assessment of the peptide's long-term effects, pharmacokinetics, and potential molecular targets.

Key words: “social” stress, neuroinflammation, cytokines, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-4, IL-10, tuftsin, Selank, tuftsin derivatives, neuroimmunomodulation, hippocampus, rats

For citation: Murtalieva V. Kh., Yasenyavskaya A. L., Samotrueva M. A., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. Peptide-mediated correction of cytokine imbalance in the rat hippocampus induced by social stress. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2026; 7 (2): 14–24. <https://doi.org/10.17021/2712-8164-2026-2-14-24> (In Russ.).

Введение. В современных условиях нарастающей социальной нагрузки расстройства, ассоциированные с хроническим стрессом, приобретают характер значимой медико-социальной проблемы: они не только существенно снижают качество жизни пациентов, но и обуславливают высокую нагрузку на систему здравоохранения, формируя значительную долю обращений как к специалистам узкого профиля, так и к врачам общей практики. Многочисленные исследования подтверждают, что длительное воздействие стрессогенных факторов запускает каскад патофизиологических изменений, затрагивающих как нейроэндокринную, так и иммунную регуляцию, причем эти системы тесно взаимодействуют, усиливая взаимные дисрегуляторные эффекты [1]. Центральным звеном стресс-индуцированных нарушений выступает устойчивая гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, сопровождающаяся избыточной секрецией глюкокортикоидов. В высоких концентрациях эти гормоны оказывают цитотоксическое действие, преимущественно в отношении структур лимбической системы – гиппокампа, префронтальной коры и миндалевидного тела, что коррелирует с развитием когнитивных, эмоциональных и поведенческих расстройств. Параллельно формируется состояние нейровоспаления, опосредованное активацией микроглии, инфильтрацией периферических иммунных клеток через частично нарушенный гематоэнцефалический барьер, а также дисбалансом цитокиновой сети в центральной нервной системе [1, 2].

Особое значение в патогенезе стресс-ассоциированных состояний имеет сдвиг цитокинового профиля в сторону провоспалительного ответа: отмечается повышенная экспрессия интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) на фоне снижения продукции противовоспалительных медиаторов – ИЛ-4 и ИЛ-10. Следствием описанного дисбаланса становится, во-первых,

закрепление хронического воспалительного фона в тканях мозга, а во-вторых, нарастание нейродегенеративных явлений. Указанные процессы, будучи взаимосвязанными, образуют замкнутый круг, где стресс индуцирует воспаление, а воспаление усиливает нейрональное повреждение [3, 4].

Среди соединений, способных влиять на нейроиммунный баланс при стрессе, особого внимания заслуживают регуляторные пептиды. Эти эндогенные молекулы малого размера сочетают ряд преимуществ: они проходят через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), проявляют высокую избирательность к рецепторам-мишеням и характеризуются благоприятным профилем безопасности. Перечисленные свойства делают их удобными инструментами для воздействия на цитокиновый профиль и снижения воспалительной нагрузки в мозге [5, 6]. В отличие от традиционной психофармакологии, ориентированной преимущественно на моноаминергическую передачу, пептидные препараты нацелены на более ранние патогенетические звенья, что обосновывает интерес к ним как к основе новых терапевтических стратегий.

Одним из наиболее изученных иммуномодулирующих пептидов остаётся тафтсин – тетрапептид последовательности Thr-Lys-Pro-Arg, открытый в 1970-х гг. и с тех пор привлекающий внимание исследователей [7]. Его биологическая активность реализуется через активацию врождённого иммунитета: он усиливает фагоцитоз, стимулирует хемотаксис и генерацию активных форм кислорода, а также влияет на цитокиновый профиль [8]. В последнее время появились данные о его взаимодействии с нейропилином-1 на макрофагах и микроглии, что связывают с индукцией противовоспалительного M2-фенотипа [8, 9].

Клиническое применение нативного тафтсина сдерживается его протеолитической нестабильностью: в организме пептид разрушается в течение нескольких минут. Столь малый период полураспада исключает достижение стабильных терапевтических концентраций, что делает актуальной разработку синтетических аналогов с повышенной устойчивостью к метаболизму и оптимизированной фармакокинетикой.

Учитывая высокую чувствительность гиппокампа к стрессорным воздействиям и его ключевую роль в регуляции нейроиммунных процессов, особый интерес представляет оценка модулирующего влияния пептидных соединений на локальный цитокиновый профиль в этой структуре мозга. В рамках настоящего исследования фокус сделан на сравнительном изучении двух производных тафтсина: Селанка (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) и его N-концевого метилированного аналога (Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro). Предполагается, что введение остатка метионина на N-конец пептида может не только повысить резистентность молекулы к действию аминопептидаз, но и улучшить её способность преодолевать гематоэнцефалический барьер, а также усилить аффинность к рецепторам Nrр1 и иммунным рецепторам клеток макрофагально-микроглиального ряда.

Несмотря на накопленные данные о иммуномодулирующих эффектах тафтсина и его производных, сведения о влиянии именно этих двух соединений на цитокиновый профиль головного мозга в условиях «социального» стресса остаются скудными и разрозненными. Существующие работы либо сосредоточены на периферических эффектах, либо выполнены с использованием иных моделей стрессорного воздействия [3, 6]. При этом прямое сопоставление действия Селанка и его Met-производного на уровни ключевых провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в структурах головного мозга до настоящего времени не проводилось, что и определяет актуальность планируемого исследования.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего экспериментального исследования явилось изучение и сравнительный анализ влияния двух производных тафтсина – Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк) и Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro – на уровень про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, TNF- α) в гиппокампе головного мозга крыс в условиях хронического «социального» стресса.

Материалы и методы. В исследовании использовали 70 белых крыс-самцов в возрасте 6–7 месяцев массой 250–280 г, полученных из экспериментально-биологической клиники (виварий) Научно-исследовательского центра федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России). Животные содержались в стандартных условиях при температуре 22 ± 2 °C, получали стандартный корм и воду на протяжении всего эксперимента. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 21.11.2016 г.) и соответствовал требованиям Приказа Минздрава России № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Модель «социального» стресса реализовывали посредством ежедневных парных конфронтаций в течение 20 дней [10]. Для этого крыс помещали по две особи в клетки, разделенные перфорированной перегородкой, которая обеспечивала интенсивный сенсорный контакт – визуальный, слуховой и обонятельный – в течение 10 мин. Затем перегородку убирали для непосредственной конфронтации. Животное, потерпевшее поражение, ежедневно пересаживали в клетку к другому побежденному самцу, а победителя оставляли в своем отсеке, что позволяло стабилизировать иерархические роли и формировать устойчивые паттерны доминирования и подчинения.

Поведенческий статус животных (агрессор – агрессивный тип поведения или жертва – субмиссивный тип поведения) определяли на основании объективных критериев, регистрируемых ежедневно одним наблюдателем в слепом режиме относительно фармакологической принадлежности животного. К признакам, характерным для агрессоров, относили вертикальные и боковые стойки («угроза»), прямые атаки (укусы), преследования и агрессивный груминг. Для жертв были типичны локомоции, аутогруминг, обнюхивания, движения на месте, а также вертикальные «защитные» стойки.

Поведенческий паттерн каждого животного классифицировали как агрессивный (агрессор) или субмиссивный (жертва). У агрессоров доминировали угрожающие позы (вертикальные и боковые стойки), прямые атаки с укусами, преследование и агрессивный груминг. Жертвы, напротив, демонстрировали локомоторную активность, аутостимуляцию (аутогруминг), ориентировочное поведение (обнюхивания), двигательную активность без перемещения, а также вертикальные стойки оборонительного типа.

Всех животных распределили на три основные группы. Контрольную группу составили десять особей, содержащихся в стандартных условиях без стрессорного воздействия и без введения фармакологических веществ. В группу «социального» стресса включили 20 крыс, подвергнутых моделированию стресса в течение 20 дней без фармакологической коррекции; внутри этой группы на основании поведенческих критериев выделяли подгруппы агрессоров ($n = 10$) и жертв ($n = 10$). Третью группу – фармакологической коррекции на фоне стресса – составили 40 животных, которым на протяжении 20 дней параллельно с моделированием стресса внутрибрюшинно вводили пептидные соединения в дозе 100 мкг/кг/сут. Доза была выбрана на основании предварительного дозозависимого исследования (25, 50, 100 и 200 мкг/кг/сут), в ходе которого наиболее выраженный психомодулирующий эффект наблюдали при дозах 100 и 200 мкг/кг/сут; в качестве экспериментальной использовали наименьшую из эффективных доз – 100 мкг/кг/сут.

Рандомизацию в подгруппы с введением пептидных соединений проводили после формирования поведенческих ролей. В рамках группы фармакологической коррекции сформировали две подгруппы по 20 особей: одна получала Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), другая Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Met-производное). В каждой из этих подгрупп выделяли по десять агрессоров и десять жертв на основании тех же поведенческих критериев. Таким образом, в эксперименте сформировали семь подгрупп по десять особей в каждой: контроль; стресс (агрессоры); стресс (жертвы); стресс + Селанк (агрессоры); стресс + Селанк (жертвы); стресс + Met-производное (агрессоры); стресс + Met-производное (жертвы).

Пептидные соединения были синтезированы методами классической пептидной химии в растворе и очищены с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии, их чистота составила: 99,3 % для Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк) и 97,73 % для Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro. Пептиды предоставлены федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»» (НИЦ «Курчатовский институт»).

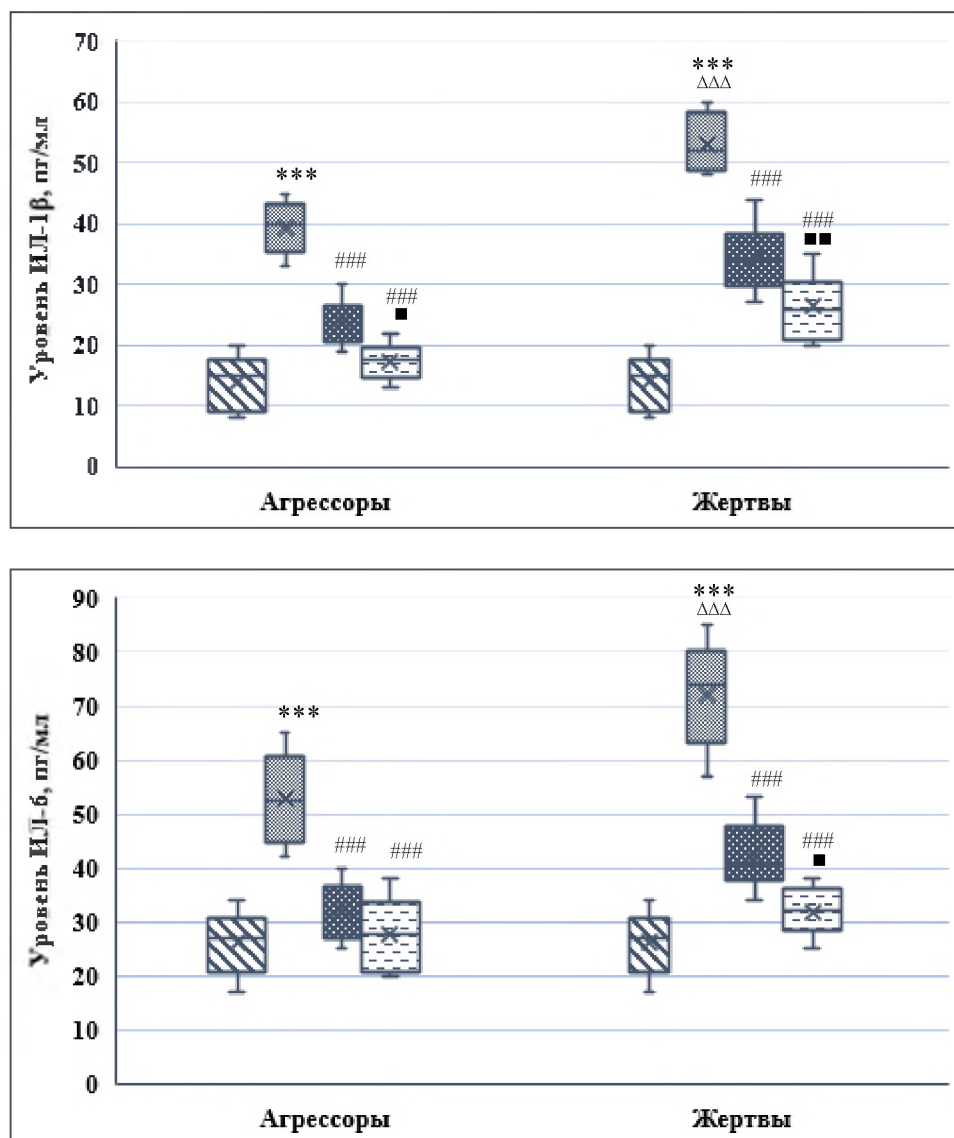
Эвтаназию животных осуществляли декапитацией с использованием гильотины в утренние часы (09:00–10:00) в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными (приказ Минздрава России № 199н). Головной мозг извлекали, на льду под бинокулярной лупой выделяли гиппокамп по анатомическим ориентирам (рострально – по границе с перегородкой и сводом, дорсально – по положению под мозолистым телом, каудально – по переходу в субикулум и парагиппокампальную извилину). Ткань аккуратно отделяли от прилежащих структур, взвешивали и немедленно использовали для пробоподготовки.

Образцы гомогенизировали в лизирующем буфере (50 mM Tris-HCl, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 1 % Triton X-100) с помощью механического гомогенизатора до получения однородной суспензии без видимых фрагментов ткани. Гомогенаты центрифугировали (12 000g, 15 мин, 4 °C), супернатант аликвотировали и хранили при минус 80 °C без повторных циклов замораживания-оттаивания.

Содержание цитокинов в гомогенатах ткани гиппокампа оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов ELISA Kit (США) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Multiscan FC». Результаты выражали в пг/мг общего белка.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения JASP 0.97. Использовали методы описательной статистики с определением средних значений параметров и стандартных ошибок средних ($M \pm SEM$). Принадлежность выборок к нормальному распределению определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка, оценку равенства дисперсий – с помощью критерия Левене. Оценку различий между группами выполняли при помощи двухфакторного дисперсионного анализа с последующим проведением апостериорного теста (поправки Бонферрони). Значение $p < 0,05$ указывало на статистическую значимость.

Результаты и их обсуждение. В гиппокампе крыс, подвергнутых воздействию «социального» стресса, выявлено достоверное повышение концентраций комплекса провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α . В группе особей с субмиссивным типом поведения уровень всех исследованных провоспалительных медиаторов возрастал в среднем в 3,2 раза относительно контрольных значений. В группе животных с агрессивным фенотипом прирост концентраций указанных цитокинов составлял в среднем 2,4 раза. Результаты анализа подтвердили высокую степень достоверности наблюдаемых эффектов: превышение контрольных уровней по всем цитокинам в обеих экспериментальных группах достигало уровня значимости $p < 0,001$. Сравнение двух групп – агрессоров и жертв – показало достоверные различия по уровням провоспалительных цитокинов. Наиболее выраженными они оказались для ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($p < 0,001$ в обоих случаях), несколько менее – для ФНО- α ($p = 0,003$) (рис. 1).



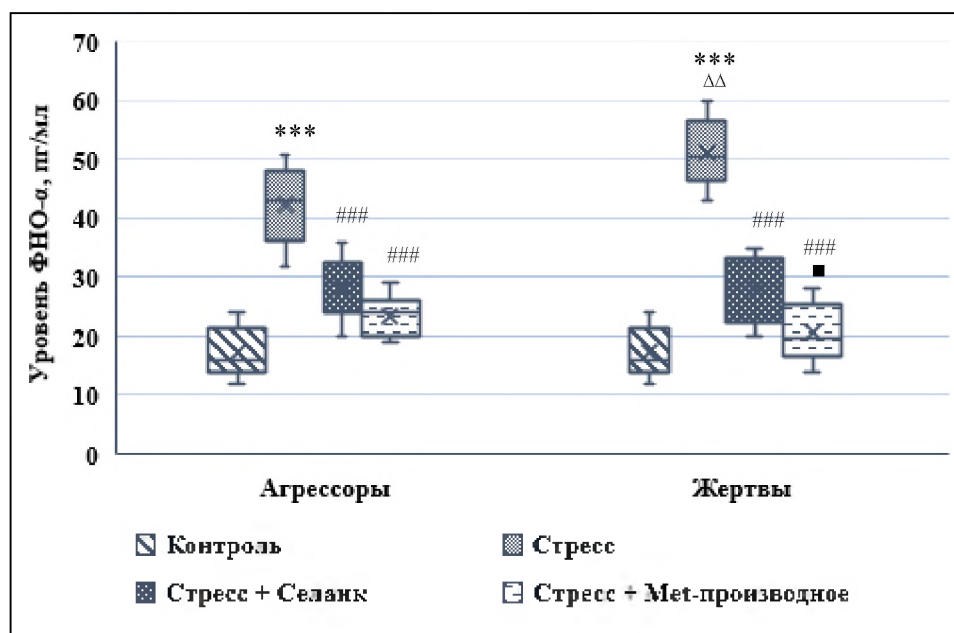


Рисунок 1. Влияние производных тафтсина на уровень провоспалительных цитокинов в головном мозге крыс в условиях формирования «социального» стресса ($n = 10$)

Примечание: *** $p < 0,001$ – статистически значимые различия по сравнению с показателем контрольной группы; ### $p < 0,001$ – статистически значимые различия по сравнению с показателем группы «социальный» стресс; $\Delta\Delta p < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$ – статистически значимые различия по сравнению с показателем группы «социальный» стресс (агрессоры); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – статистически значимые различия по сравнению с показателем групп, получавших Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк)

Figure 1. The effect of tuftsins derivatives on the level of proinflammatory cytokines in the brain of rats under conditions of “social” stress formation ($n = 10$)

Note: *** $p < 0.001$ – statistically significant differences compared to the control group; ### $p < 0.001$ – statistically significant differences compared to the “social” stress group; $\Delta\Delta p < 0.01$; $\Delta\Delta\Delta p < 0.001$ – statistically significant differences compared to the “social” stress group (aggressors); * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ – statistically significant differences compared to the groups receiving Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Selank)

Профилактическое введение Селанка предотвращало стресс-индуцированный подъём провоспалительных цитокинов в гиппокампе. У агрессивных особей снижение составило 40 % для ИЛ-1 β , 39 % для ИЛ-6 и 33 % для ФНО- α ($p < 0,001$ во всех случаях). У субмиссивных животных эффект был сопоставимым: ИЛ-1 β уменьшался на 35 %, ИЛ-6 – на 42 %, ФНО- α – на 45 % ($p < 0,001$). Введение Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro достоверно снижало уровень провоспалительных цитокинов в гиппокампе у животных обоих фенотипов ($p < 0,001$). У агрессивных особей концентрация ИЛ-1 β уменьшалась на 56 %, ИЛ-6 – на 47 %, ФНО- α – на 45 %. У субмиссивных животных эффект был сопоставимым или более выраженным: 50, 56 и 60 % соответственно (рис. 1).

Пептидное соединение Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro статистически значимо превосходило Селанк по противовоспалительной эффективности ($p \leq 0,05$). У субмиссивных животных применение исследуемого пептида обеспечивало снижение концентрации ИЛ-1 β на 23 % по сравнению с группой, получавшей Селанк ($p = 0,003$); у агрессивных особей аналогичный показатель достигал 27 % ($p = 0,049$). Более выраженный эффект пептида Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro по сравнению с Селанком отмечался и в отношении других медиаторов: различия в концентрации ИЛ-6 составили 24 % ($p = 0,031$) у животных-жертв, а в уровне ФНО- α – 26 % ($p = 0,046$) у субмиссивных особей.

«Социальный» стресс сопровождался достоверным снижением уровня противовоспалительных цитокинов у животных обоих типов поведения. У агрессоров концентрация ИЛ-4 снижалась на 35 %, ИЛ-10 – на 32 % ($p < 0,001$). У особей с субмиссивным типом поведения эти показатели достигали 37 и 36 % соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, угнетение противовоспалительного ответа было выражено в равной степени независимо от поведенческого статуса. Применение Селанка оказывало модулирующее действие на динамику цитокинов: у агрессивных особей концентрация ИЛ-4 превышала показатели стрессовой группы на 42 % ($p < 0,001$), а уровень ИЛ-10 – на 35 % ($p < 0,001$). В подгруппе субмиссивных животных под влиянием Селанка прирост концентрации ИЛ-4 достигал 36 %

($p = 0,003$), а ИЛ-10 – 30 % ($p = 0,011$). В группе, получавшей Мет-пептид, наблюдался более выраженный эффект в отношении восстановления уровней цитокинов. Так, концентрация ИЛ-4 относительно стрессовой группы возрастала на 58 % ($p < 0,001$) у агрессивных и на 63 % ($p < 0,001$) у субмиссивных особей. Для ИЛ-10 соответствующие показатели составили 43 % ($p < 0,001$) и 50 % ($p < 0,001$) (рис. 2).

При попарном сравнении групп, получавших Селанк и Мет-пептид, выявлены статистически значимые различия в приросте концентраций цитокинов у субмиссивных животных ($p < 0,05$). Так, превышение уровня ИЛ-4 в группе Мет-пептида относительно группы Селанка составило 21 % ($p = 0,049$), а для ИЛ-10 – 19 % ($p = 0,040$) (рис. 2).

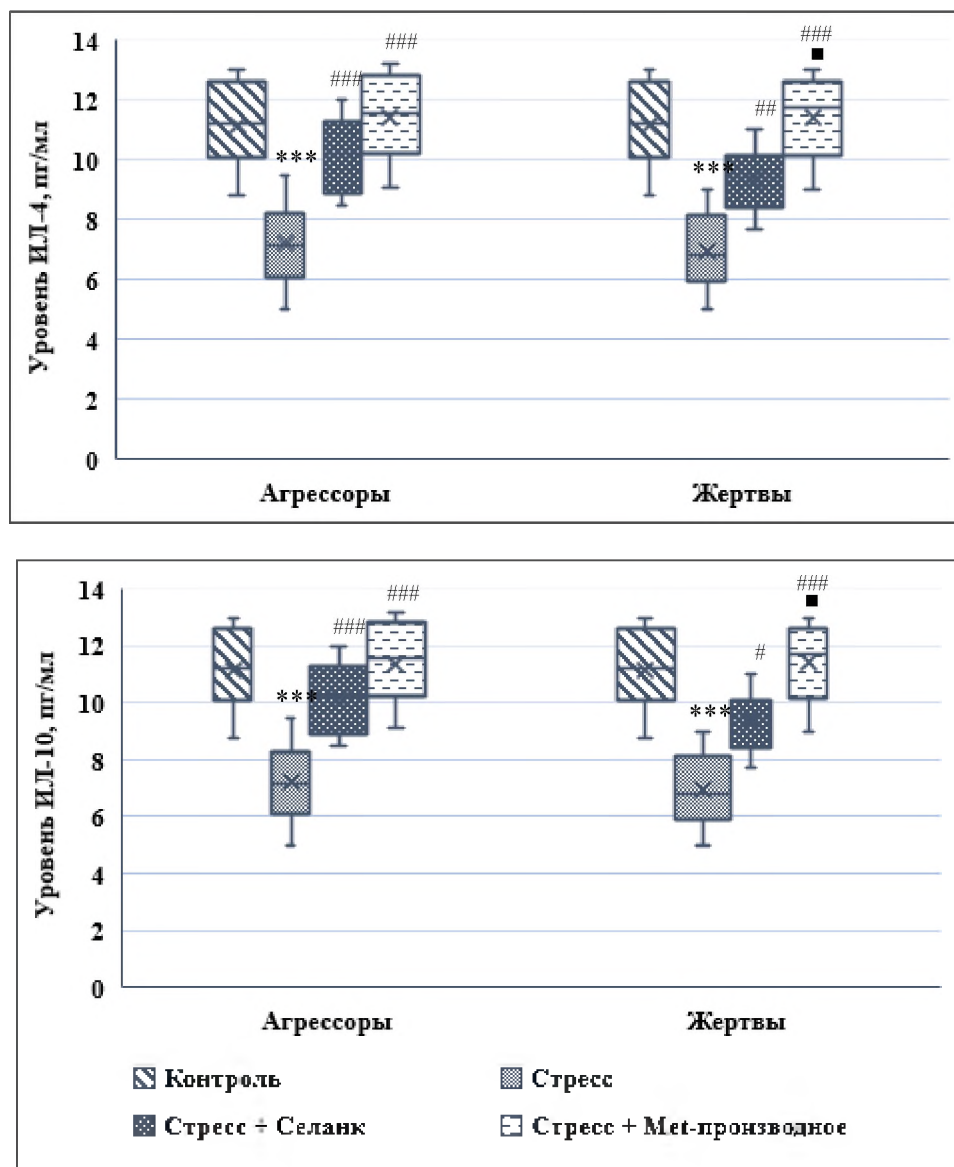


Рисунок 2. Влияние производных тафтсина на уровень противовоспалительных цитокинов в головном мозге крыс в условиях формирования «социального» стресса ($n = 10$)

Примечание: *** $p < 0,001$ – статистически значимые различия по сравнению с показателем контрольной группы; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$ – статистически значимые различия по сравнению с показателем группы «социальный» стресс; * $p < 0,05$ – статистически значимые различия по сравнению с показателем групп, получавших Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк)

Figure 2. The effect of tuftsin derivatives on the level of anti-inflammatory cytokines in the brain of rats under conditions of “social” stress formation ($n = 10$)

Note: *** $p < 0,001$ – statistically significant differences compared to the control group; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$ – statistically significant differences compared to the social stress group; * $p < 0,05$ – statistically significant differences compared to the groups receiving Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Selank)

Полученные результаты демонстрируют, что в условиях 20-дневной модели «социального» стресса у крыс формируется выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в гиппокампе: отмечается статистически значимое повышение уровней провоспалительных медиаторов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и снижение концентрации противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10). Такая картина согласуется с современными представлениями о роли нейроиммунных механизмов в патогенезе стресс-индуцированных состояний: активация микроглии и астроцитов в гиппокампе приводит к избыточной продукции провоспалительных цитокинов, что коррелирует с нарушениями когнитивных функций, тревожно-депрессивным поведением и снижением нейрогенеза [11]. Тот факт, что рост концентраций всех трех цитокинов в группе жертв достигал 3,2-кратного увеличения (против 2,4-кратного у агрессоров), позволяет рассматривать субмиссивное поведение как фактор, потенцирующий нейровоспалительный ответ. Более выраженный характер этих изменений у жертв может быть обусловлен как повышенной чувствительностью к стрессогенным стимулам, так и относительной недостаточностью противовоспалительных регуляторных механизмов [12].

Пептид Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro в дозе 100 мкг/кг/сут статистически значимо превосходит Селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) по способности модулировать цитокиновый профиль в гиппокампе в условиях «социального» стресса. Это проявляется как в более выраженной индукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), так и в более эффективном подавлении провоспалительной активности (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α). Прежде всего, Met-пептид демонстрирует более выраженную способность ограничивать стресс-индуцированное нарастание провоспалительных цитокинов – эффект, подтвержденный статистически значимыми различиями ($p \leq 0,05$). В частности, у субмиссивных животных применение Met-пептида обеспечивало снижение концентрации ИЛ-1 β на 23 % по сравнению с группой, получавшей Селанк ($p = 0,003$); у агрессивных особей аналогичный показатель достигал 27 % ($p = 0,049$). Такая дифференцированная эффективность в разных поведенческих подгруппах свидетельствует о широкой применимости действия Met-пептида вне зависимости от исходного стрессового фенотипа особи. Статистически значимое превосходство Met-пептида ($p \leq 0,05$) указывает на то, что добавление метионина не является нейтральной структурной заменой, а напрямую влияет на биологическую активность молекулы.

Преимущества Met-пептида прослеживаются и в отношении других провоспалительных медиаторов. Так, различия в концентрации ИЛ-6 составили 24 % ($p = 0,031$) у животных-жертв, а в уровне ФНО- α – 26 % ($p = 0,046$) у субмиссивных особей. Эти данные указывают на способность Met-пептида воздействовать на несколько звеньев провоспалительного каскада одновременно, обеспечивая более комплексную регуляцию иммунного ответа по сравнению с Селанком.

Не менее важным преимуществом является более высокая индукция противовоспалительных цитокинов под действием Met-пептида. В условиях стресса наблюдалось снижение уровней ИЛ-4 и ИЛ-10 – ключевых противовоспалительных цитокинов, участвующих в разрешении нейровоспаления и поддержании гомеостаза центральной нервной системы (ЦНС). Оба пептида препятствовали этому снижению, однако Met-пептид обеспечивал более высокие абсолютные значения ИЛ-4 и ИЛ-10 как у агрессоров, так и у субмиссивных особей. При попарном сравнении выявлено статистически значимое превышение уровня ИЛ-4 в группе Met-пептида относительно группы Селанка на 21 % ($p = 0,049$), а для ИЛ-10 – на 19 % ($p = 0,040$). Усиление продукции именно этих медиаторов имеет принципиальное значение, поскольку ИЛ-4 и ИЛ-10 способны подавлять активность провоспалительных путей (в том числе через ингибирование NF- κ B и модуляцию поляризации микроглии), тем самым формируя устойчивый противовес воспалительной реакции [13].

Более высокая эффективность Met-аналога, вероятно, обусловлена совокупностью фармакокинетических и фармакодинамических факторов. Добавление N-концевого метионина защищает пептид от деградации аминопептидазами – основными ферментами, ответственными за быстрый гидролиз коротких пептидов в крови и интерстиции. Известно, что период полураспада нативных пептидов (например, тафтсина и Селанка) составляет минуты, тогда как Met-аналоги, вероятно, сохраняются в организме значительно дольше, обеспечивая более продолжительное воздействие на мишени, включая рецепторы Nrp1 [14].

Ключевым механизмом, объясняющим более выраженный противовоспалительный эффект Met-пептида, может служить антиоксидантная активность метионина. Остаток метионина способен нейтрализовать активные формы кислорода (АФК) за счёт окисления своей тиоэфирной группы, тем самым снижая окислительный стресс в гиппокампе – один из основных триггеров нейровоспаления.

Это согласуется с данными литературы, показывающими, что окислительный стресс активирует сигнальные пути (в частности, NF- κ B), которые усиливают транскрипцию генов провоспалительных цитокинов [15].

Повышенная липофильность Met-пептида за счет гидрофобного метионинового остатка может облегчать его транспорт через ГЭБ, в том числе посредством взаимодействия с L-системой транспорта нейтральных аминокислот (LAT1). Это приводит к более высокой концентрации пептида в ткани головного мозга и, как следствие, к усилению иммуномодулирующего эффекта. Не исключено также, что Met-пептид обладает большей аффинностью к рецепторам Nrp1 по сравнению с Селанком: гидрофобный метиониновый остаток способен формировать дополнительные взаимодействия с карманом связывания лиганда, что усиливает сигнальную активность. В поддержку этой гипотезы свидетельствуют данные о том, что замена N-концевого остатка на более гидрофобный в ряде пептидных лигандов Nrp1 увеличивает их активность в 3–5 раз [16].

Таким образом, совокупный профиль действия пептида Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro – одновременное подавление провоспалительных и усиление противовоспалительных сигналов – отражает его более сбалансированный и мощный иммуномодулирующий потенциал по сравнению с Селанком. Это делает Met-пептид перспективным объектом для дальнейшего изучения в качестве терапевтического агента при стресс-ассоциированных состояниях, характеризующихся дисрегуляцией цитокинового баланса.

Выводы:

1. Моделирование хронического «социального» стресса у крыс сопровождалось выраженной дисрегуляцией цитокинового профиля в гиппокампе: концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) превышали контрольные значения в 2,0–3,8 раза ($p < 0,001$), тогда как уровни противовоспалительных медиаторов (ИЛ-4, ИЛ-10) снижались на 32–37 % ($p < 0,001$). Полученные данные подтверждают формирование локального нейровоспалительного ответа как одного из ключевых патофизиологических механизмов стресс-индуцированных нарушений.

2. Профилактическое применение пептида Селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) достоверно ограничивало стресс-индуцированное нарастание провоспалительных цитокинов и восстанавливало уровни противовоспалительных медиаторов как у агрессивных, так и у субмиссивных особей. При этом снижение концентраций провоспалительных цитокинов достигало 33–45 %, а прирост противовоспалительных – 30–42 % относительно стрессовой группы ($p < 0,05$), что подтверждает его умеренную иммуномодулирующую и протективную активность в условиях «социального» стресса.

3. Пептидное соединение Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro продемонстрировало выраженную эффективность по сравнению с Селанком: у агрессивных животных – снижение уровня провоспалительных цитокинов на 45–56 %, у субмиссивных – на 50–60 % ($p < 0,001$). Одновременно отмечался более существенный прирост противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4 – на 58–63 %, ИЛ-10 – на 43–50 % относительно стрессовой группы ($p < 0,001$), что свидетельствует о его повышенной способности стабилизировать цитокиновый баланс.

4. Полученные данные обосновывают перспективность дальнейшего изучения пептидного соединения Met-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro как потенциального терапевтического агента для коррекции стресс-индуцированных нейровоспалительных состояний. Ввиду его способности более эффективно, чем Селанк, подавлять провоспалительную активность и усиливать противовоспалительный ответ, целесообразно проведение дальнейших детальных исследований, включая оценку долгосрочных эффектов, фармакокинетики и определение возможных молекулярных мишеней действия пептида.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Frank M. G., Weber M. D., Watkins L. R., Maier S. F. Stress-induced neuroinflammatory priming: a liability factor in the etiology of psychiatric disorders // *Neurobiology of Stress*. 2016. Vol. 4. P. 62–70.
2. Hassamal S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories // *Frontiers in Psychiatry*. 2023. Vol. 14. P. 1130989.
3. McKim D. B., Weber M. D., Niraula A., Sawicki C. M., Liu X., Jarrett B. L., Ramirez-Chan K., Wang Y., Roeth R. M., Sucalito A. D., Sobol C. G., Quan N., Sheridan J. F., Godbout J. P. Microglial recruitment of IL-1 β -producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety // *Molecular Psychiatry*. 2018. Vol. 23, no. 6. P. 1421–1431.
4. Niraula A., Witcher K. G., Sheridan J. F., Godbout J. P. Interleukin-6 induced by social stress promotes a unique transcriptional signature in the monocytes that facilitate anxiety // *Biological Psychiatry*. 2019. Vol. 85, no. 8. P. 679–689.
5. Королева С. В., Мясоедов Н. Ф. Физиологические эффекты селанка и его фрагментов // *Известия Российской академии наук. Сер. Биологическая*. 2019. № 4. С. 429–438.
6. Kolomin T., Mikhalskaia P., Sedelnikova A. Changes in expression of chemokines, cytokines and their receptors under the action of selank and its fragments // *Journal of Clinical Physiology and Pathology*. 2023. Vol. 2, no. 2. P. 16–18.
7. Najjar V. A., Nishioka K. 'Tuftsin': a natural phagocytosis stimulating peptide // *Nature*. 1970. Vol. 228, no. 5272. P. 672–673.
8. Nissen J. C., Tsirka S. E. Tuftsin-driven experimental autoimmune encephalomyelitis recovery requires neuropilin-1 // *Glia*. 2016. Vol. 64, no. 6. P. 923–936.
9. Novikova N. S., Diatlova A. S., Derevtsova K. Z., Korneva E. A., Viktorovna T. V., Ostrinki Y., Abraham L., Segal S. Q. Y., Churilov L. P., Blank M., Shoenfeld Y., Aharoni R., Amital H. Tuftsin-phosphorylcholine attenuate experimental autoimmune encephalomyelitis // *Journal of Neuroimmunology*. 2019. Vol. 337. P. 577070.
10. Kudryavtseva N. N. Positive fighting experience, addiction-like state, and relapse: Retrospective analysis of experimental studies // *Aggression and Violent Behavior*. 2020. Vol. 52. P. 101403.
11. McEwen B. S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain // *Physiological Reviews*. 2007. Vol. 87, no. 3. P. 873–904.
12. Herman J. P., McKlveen J. M., Ghosal S., Kopp B., Wulsin A., Makinson R., Scheimann J., Myers B. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response // *Comprehensive Physiology*. 2016. Vol. 6, no. 2. P. 603–621.
13. Rothwell N. J., Luheshi G. N. Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target // *Trends in Neurosciences*. 2000. Vol. 23, no. 12. P. 618–625.
14. Siebert A., Gensicka-Kowalewska M., Cholewinski G., Dzierzbicka K. Tuftsin-properties and analogs // *Current Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 24, no. 34. P. 3711–3727.
15. McEwen B. S., Gray J. D., Nasca C. 60 years of neuroendocrinology: redefining neuroendocrinology: stress, sex and cognitive and emotional regulation // *Journal of Endocrinology*. 2015. Vol. 226, no. 2. P. T67–T83.
16. Vander Kooi C. W., Jusino M. A., Perman B., Neau D. B., Bellamy H. D., Leahy D. J. Structural basis for ligand and heparin binding to neuropilin B domains // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007. Vol. 104, no. 15. P. 6152–6157.

References

1. Frank M. G., Weber M. D., Watkins L. R., Maier S. F. Stress-induced neuroinflammatory priming: a liability factor in the etiology of psychiatric disorders. *Neurobiology of Stress*. 2016; 4: 62–70. doi: 10.1016/j.ynstr.2015.12.004.
2. Hassamal S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. *Frontiers in Psychiatry*. 2023; 14: 1130989. doi: 10.3389/fpsy.2023.1130989.
3. McKim D. B., Weber M. D., Niraula A., Sawicki C. M., Liu X., Jarrett B. L., Ramirez-Chan K., Wang Y., Roeth R. M., Sucalito A. D., Sobol C. G., Quan N., Sheridan J. F., Godbout J. P. Microglial recruitment of IL-1 β -producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety. *Molecular Psychiatry*. 2018; 23 (6): 1421–1431. doi: 10.1038/mp.2017.64.
4. Niraula A., Witcher K. G., Sheridan J. F., Godbout J. P. Interleukin-6 induced by social stress promotes a unique transcriptional signature in the monocytes that facilitate anxiety. *Biological Psychiatry*. 2019; 85 (8): 679–689. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.09.030.
5. Koroleva S. V., Myasoedov N. F. Physiological effects of Selank and its fragments. *Izvestiya Rossijskoj akademii nauk. Seriya biologicheskaya = Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Biological Series*. 2019; 4: 429–438 (In Russ.).
6. Kolomin T., Mikhalskaia P., Sedelnikova A. Changes in expression of chemokines, cytokines and their receptors under the action of selank and its fragments. *Journal of Clinical Physiology and Pathology*. 2023; 2 (2): 16–18. doi: JCPP.2023-2-2.16-18.
7. Najjar V. A., Nishioka K. 'Tuftsin': a natural phagocytosis stimulating peptide. *Nature*. 1970; 228 (5272): 672–673.

8. Nissen J. C., Tsirka S. E. Tuftsin-driven experimental autoimmune encephalomyelitis recovery requires neuropilin-1. *Glia*. 2016; 64 (6): 923–936. doi: 10.1002/glia.22972.
9. Novikova N. S., Diatlova A. S., Derevtsova K. Z., Korneva E. A., Viktorovna T. V., Ostrinki Y., Abraham L., Segal S. Q. Y., Churilov L. P., Blank M., Shoenfeld Y., Aharoni R., Amital H. Tuftsin-phosphorylcholine attenuate experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*. 2019; 337: 577070. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.577070.
10. Kudryavtseva N. N. Positive fighting experience, addiction-like state, and relapse: Retrospective analysis of experimental studies. *Aggression and Violent Behavior*. 2020; 52: 101403. doi: 10.1016/j.avb.2020.101403.
11. McEwen B. S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*. 2007; 87 (3): 873–904. doi: 10.1152/physrev.00041.200.
12. Herman J. P., McKlveen J. M., Ghosal S., Kopp B., Wulsin A., Makinson R., Scheimann J., Myers B. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Comprehensive Physiology*. 2016; 6 (2): 603–621. doi: 10.1002/j.2040-4603.2016.tb00694.x.
13. Rothwell N. J., Luheshi G. N. Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target. *Trends in Neurosciences*. 2000; 23 (12): 618–625. doi: 10.1016/S0166-2236(00)01661-1.
14. Siebert A., Gensicka-Kowalewska M., Cholewinski G., Dzierzbicka K. Tuftsin-properties and analogs. *Current Medicinal Chemistry*. 2017; 24 (34): 3711–3727. doi: 10.2174/0929867324666170725140826.
15. McEwen B. S., Gray J. D., Nasca C. 60 years of neuroendocrinology: redefining neuroendocrinology: stress, sex and cognitive and emotional regulation. *Journal of Endocrinology*. 2015; 226 (2): T67–T83. doi: 10.1530/JOE-15-0121.
16. Vander Kooi C. W., Jusino M. A., Perman B., Neau D. B., Bellamy H. D., Leahy D. J. Structural basis for ligand and heparin binding to neuropilin B domains. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104 (15): 6152–6157. doi: 10.1073/pnas.0700043104.

Информация об авторах

В. Х. Мурталиева, ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-0860-4952, e-mail: vmurtaliyeva@mail.ru;

А. Л. Ясенявская, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru;

М. А. Самофруева, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru;

Л. А. Андреева, заместитель заведующего лабораторией молекулярной фармакологии пептидов, Курчатовский институт, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru;

Н. Ф. Мясоедов, доктор химических наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной фармакологии пептидов, Курчатовский институт, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru.

Information about the authors

V. Kh. Murtaliyeva, Assistant Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-0860-4952, e-mail: vmurtaliyeva@mail.ru;

A. L. Yasyenyavskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru;

M. A. Samotrueva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru;

L. A. Andreeva, Deputy Head of the Laboratory, National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru;

N. F. Myasoedov, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory, National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru.

Статья поступила в редакцию 17.04.2026; одобрена после рецензирования 08.06.2026; принята к публикации 22.06.2026.

The article was submitted 17.04.2026; approved after reviewing 08.06.2026; accepted for publication 22.06.2026.