

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.345-008.87:616.85:615.246

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-30-37

**МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ
ПРИ КОРРЕКЦИИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОГО ДИСБИОЗА
С ПОМОЩЬЮ ПЕПТИДА Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro**

Марина Сергеевна Кривошлыкова¹, Ольга Анатольевна Медведева¹,
Игорь Иванович Бобынцев¹, Александра Юрьевна Мухина¹,
Антон Олегович Ворвуль¹, Алина Владимировна Шевченко¹,
Людмила Александровна Андреева², Николай Федорович Мясоедов²

¹Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

²Курчатовский институт, Москва, Россия

Аннотация. Стресс способен нарушать двунаправленную коммуникацию в рамках оси «микробиота – кишечник – мозг», в том числе влияя на микробиологический ландшафт и морфофункциональное состояние слизистой оболочки толстой кишки. В связи с этим представляет интерес сочетанное воздействие лекарственных препаратов как на купирование стресса, так и на микроэкологическое состояние кишечника. Исследована способность пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (тафтцин-пгп) корректировать состояние стресс-индуцированного дисбиоза при интраперитонеальном введении. Отмеченное в исследовании увеличение удельного содержания, частоты встречаемости и относительного среднего значения условно-патогенных бактерий у контрольных стрессированных животных на фоне снижения количества и доли облигатных бактерий свидетельствует об активной колонизации ими слизистой оболочки толстой кишки. Применение тафтцина-пгп дозозависимо изменяло качественный и количественный состав микробиоты исследуемого биотопа. При этом наиболее выраженное положительное влияние на признаки стресс-индуцированного дисбиоза оказало введение пептида в дозе 250 мкг/кг.

Ключевые слова: микробиота, микробиоценоз, стресс, кишечно-мозговая ось, регуляторные пептиды, селанк, тафтцин

Для цитирования: Кривошлыкова М. С., Медведева О. А., Бобынцев И. И., Мухина А. Ю., Ворвуль А. О., Шевченко А. В., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф. Микроэкологическое состояние толстой кишки при коррекции стресс-индуцированного дисбиоза с помощью пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 3. С. 30–37. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-30-37.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**MICROECOLOGICAL STATE OF THE GUT AFTER CORRECTION
OF STRESS-INDUCED DYSBIOSIS BY PEPTIDE Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro**

Marina S. Krivoshlykova¹, Olga A. Medvedeva¹, Igor' I. Bobyntsev¹,
Aleksandra Yu. Mukhina¹, Anton O. Vorvul'¹, Alina V. Shevchenko¹,
Lyuidmila A. Andreeva², Nikolay F. Myasoedov²

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia

²Kurchatov Institute, Moscow, Russia

Abstract. Stress can disrupt bidirectional communication within the framework of the microbiota-gut-brain axis, including affecting the microbiological landscape and morphofunctional state of the mucous

membrane of the colon. In this work we studied the ability of the peptide Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (tuftsin-pgp) to correct the state of stress-induced dysbiosis in doses of 80, 250 and 750 µg/kg. The increase in the specific content, frequency of occurrence and relative average value of opportunistic bacteria of control stressed animals noted in the study with a decrease in the number and proportion of obligate bacteria indicated active colonization of the mucous membrane of the colon by them. Administration of tuftsin-pgp dose-dependently changed the qualitative and quantitative composition of the studied biotope microbiota. We found out that the most pronounced positive effect on the signs of stress-induced dysbiosis was the administration of the peptide at a dose of 250 µg/kg.

Key words: microbiota, microbiocenosis, stress, gut-brain axis, regulatory peptides, Selank, tuftsin

For citation Krivoslykova M. S., Medvedeva O. A., Bobyntsev I. I., Mukhina A. Yu., Vorvul A. O., Shevchenko A. V., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. Microecological state of the gut after correction of stress-induced dysbiosis by peptide Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (3): 30–37. doi: 10.17021/1992-6499-2024-3-30-37 (In Russ.).

Введение. Известно, что стрессорное воздействие приводит к нарушению двунаправленной коммуникации в рамках оси «микробиота – кишечник – мозг» и способно влиять на микробиологический ландшафт и морфофункциональное состояние слизистой оболочки толстой кишки [1, 2]. Поэтому представляется актуальным исследование сочетанного воздействия лекарственных препаратов как на механизмы развития стресса, так и на микрoэкологическое состояние кишечника. К числу анксиолитиков, сопоставимых по эффективности с бензодиазепинами, относится гепатапептид Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (тафтцин-пгп), зарегистрированный под названием Селанк (регистрационное удостоверение № ЛСР-003338/09). Наряду с другими нейропептидами тафтцин-пгп лишен нежелательных эффектов и оказывает противотревожное воздействие даже при однократном применении в минимальных дозах и может представлять собой патогенетически обоснованный метод корригирования дисбиоза, вызванного стрессорным воздействием [3–5].

Ранее были изучены стресс-лимитирующие возможности тафтцина-пгп при его профилактическом применении в условиях иммобилизационного стресса [6, 7].

Цель: оценить микрoэкологическое состояние толстой кишки при коррекции стресс-индуцированного дисбиоза тафтцина-пгп.

Материалы и методы. Экспериментальные работы выполнены на 45 крысах-самцах Вистар ($m = 200–230$ г), полученных из SPF-вивария Института цитологии и генетики СО РАН Животных содержали при 12-часовом цикле освещения (08:00–20:00 – свет, 20:00–08:00 – темнота) с неограниченным доступом к воде и пище [8].

Дизайн исследования представлен пятью группами животных: крысы первой группы ($n = 9$) не подвергались стрессорному воздействию и в течение 14 дней получали физиологический раствор внутрибрюшинно («Интактные животные»). В остальных группах у животных вызывали стресс-индуцированный дисбиоз на протяжении 14 дней. Затем на фоне продолжающегося стрессорного воздействия крысам второй группы ($n = 9$) ввели 0,9 % раствор NaCl («Контроль (стресс)»), а крысы из 3 ($n = 9$), 4 ($n = 9$) и 5 ($n = 9$) групп получали тафтцин-пгп интраперитонеально в дозах 80, 250 и 750 мкг/кг массы тела соответственно – соответственно группы «Стресс + тафтцин-пгп в дозе 80 мкг/кг», «Стресс + тафтцин-пгп в дозе 250 мкг/кг», «Стресс + тафтцин-пгп в дозе 750 мкг/кг». По завершении 28 дней с начала эксперимента крыс подвергали эвтаназии под легким эфирным наркозом, проводя забор крови из правого желудочка сердца. Модель стрессорного воздействия подразумевала помещение экспериментальных животных в тесные прозрачные вентилируемые боксы на 2 ч ежедневно. Животные подвергались стрессу в течение 28 дней (тафтцин-пгп/физиологический раствор вводили с 15 по 28 дни) [6, 8, 9].

Все исследования проводили с соблюдением принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях и в соответствии с решением регионального этического комитета при Курском государственном медицинском университете (протокол № 8 от 06.12.2019 г.) [8].

Пептид тафтцин-пгп, синтезированный в Научно-исследовательском центре «Курчатовский институт», растворяли в 0,9 % растворе NaCl и вводили внутрибрюшинно за 15 мин до стрессорного воздействия в объеме из расчета 1 мл/кг массы тела. Контрольные животные получали эквивалентные объемы 0,9 % раствора NaCl [8].

Для оценки состояния пристеночной микробиоты применяли метод Л. И. Кафарской и В. М. Коршунова [10]. Родовую/видовую принадлежность выделенных микроорганизмов определяли на масс-спектрометре “Maldi Biotyper Microflex” (“Bruker”, США). Количественную оценку микробиоты проводили, рассчитывая десятичный логарифм количества колониеобразующих единиц (КОЕ) каждого

микроорганизма на грамм аутоптата толстой кишки (lgKOE/г). Дополнительно оценивали микрoэкологическое состояние биотопа с помощью расчета частоты встречаемости (доля крыс, у которых идентифицирован соответствующий представитель микробиоты) и относительного среднего (доля идентифицированного представителя микробиоты в структуре микробиоценоза) [11].

Статистическую обработку полученных данных проводили в “STATISTICA 13” (“TIBCO”, США). Так как гипотеза о нормальности распределения (по критерию Шапиро – Уилка) была отклонена для всех исследуемых показателей, для сравнения двух групп применяли U-критерий Манна – Уитни, четырех групп – критерий Краскела – Уоллиса с апостериорным тестом Данна. Для оценки частот использовали точный критерий Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В микробиоте толстой кишки у крыс, подвергшихся стрессу и получавших 0,9 % раствор NaCl, наблюдалось уменьшение численности облигатных лактобацилл на 25 %, бифидобактерий – на 35,5 %, *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью (НФА) – на 40,5 % по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$). В то же время содержание *E. coli* со сниженной ферментативной активностью (СФА) увеличилось на 49,7 % ($p < 0,05$; рис. 1). Также было зафиксировано увеличение численности грамотрицательных бактерий: *Enterobacter* – на 63,5 %, *Proteus* – на 75 %, *Morganella* – на 62 % ($p < 0,05$). В условиях стресса также наблюдалось увеличение грамположительных факультативных микроорганизмов – коагулазоотрицательных стафилококков на 56 %, а также появление в микробиоте *Staphylococcus aureus*, который отсутствовал у нестрессированных животных. Кроме того, в составе микробного сообщества поверхности слизистой оболочки толстого кишечника стрессированных крыс количество грибов рода *Candida* увеличилось в среднем на 51,3 % ($p < 0,05$).

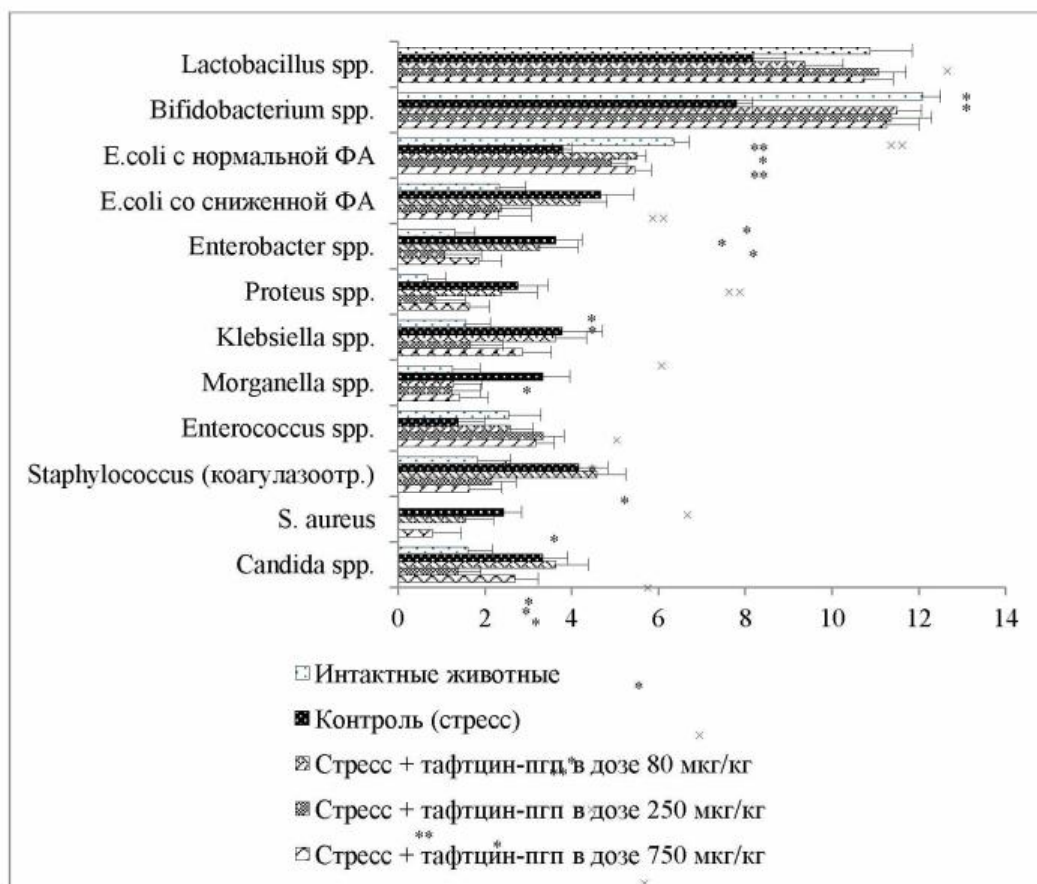


Рисунок 1. Состав микробного сообщества поверхности слизистой оболочки толстого кишечника крыс при коррекции стресс-индуцированного дисбиоза с помощью тафтцина-пгп (lg КОЕ/г; $M \pm m$): $\times p < 0,05$ по сравнению с группой «Интактные животные» (по U-критерию Манна – Уитни); $*p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль (стресс)» (по критерию Краскела – Уоллиса с post hoc тестом Данна)

Figure 1. Composition of of representatives of the microbial community of the surface of the mucous membrane of the colon of the rats after correction of stress-induced dysbiosis by tuftsin-pgp (lg CFU/g; $M \pm m$): $\times p < 0,05$ compared to the group “Intact animals” (Mann – Whitney U-test); $*p < 0,05$ compared to the group “Control (stress)” (Kruskell-Wallis test with Dunn’s post hoc test)

Применение пептида тафтцин-пгп в минимальной дозе (80 мкг/кг) привело к статистически значимому увеличению удельного содержания бифидобактерий на 32,3 % и кишечной палочки с нормальной ФА на 31,2 %, а также к сокращению количества морганелл на 61,1 % ($p < 0,05$).

Коррекция стресс-индуцированного дисбиоза с помощью нейропептида в дозе 250 мкг/кг обусловила увеличение числа представителей родов *Lactobacillus* на 26,1 %, *Bifidobacterium* – на 31,5 %, а также *E. coli* НФА – на 23,1 % на фоне уменьшения количества эшерихий СФА на 48,9 % по сравнению с нестрессированными крысами ($p < 0,05$). Оценка состава факультативных представителей микробиоценоза установила снижение удельного содержания бактерий, идентифицированных как *Enterobacter* (на 66 %), *Proteus* (на 68,3 %), *Klebsiella* (на 55,3 %), *Morganella* (на 62,3 %) и *Staphylococcus* (коагулазоотрицательные) (на 47,9 %), а также грибов рода *Candida* на 58,3 % ($p < 0,05$) по сравнению с нестрессированными животными. При этом бактерии вида *S. aureus* в данной опытной группе не выявлены.

Показано, что тафтцин-пгп в максимальной экспериментальной дозе приводил к увеличению содержания *Lactobacillus spp.* (на 23,9 %), *Bifidobacterium spp.* (на 30,8 %), *E. coli* НФА (на 30,6 %), а также сокращение числа *E. coli* СФА на 50 % по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Зарегистрировано уменьшение количества условно-патогенных морганелл на 57,1 %, коагулазоотрицательных и золотистого стафилококков на 60,2 и 66,6 % соответственно ($p < 0,05$). Численность энтерококков при этом возросла на 65,4 % и составила $\lg 3,19 \pm 0,62$ против $\lg 1,39 \pm 0,48$ в стрессированном контроле ($p < 0,05$). Полученные для протея, клебсиелл, энтеробактера и грибов рода *Candida* значения определяемого показателя оказались незначимыми, однако следует отметить их увеличение в опытной группе.

Анализ частоты встречаемости (ЧВ) представителей микробиоценоза толстой кишки показал, что условия стрессорного воздействия не оказали влияния на значения определяемого показателя для облигатных лактобацилл, бифидобактерий и эшерихий с нормальной ФА (рис. 2).

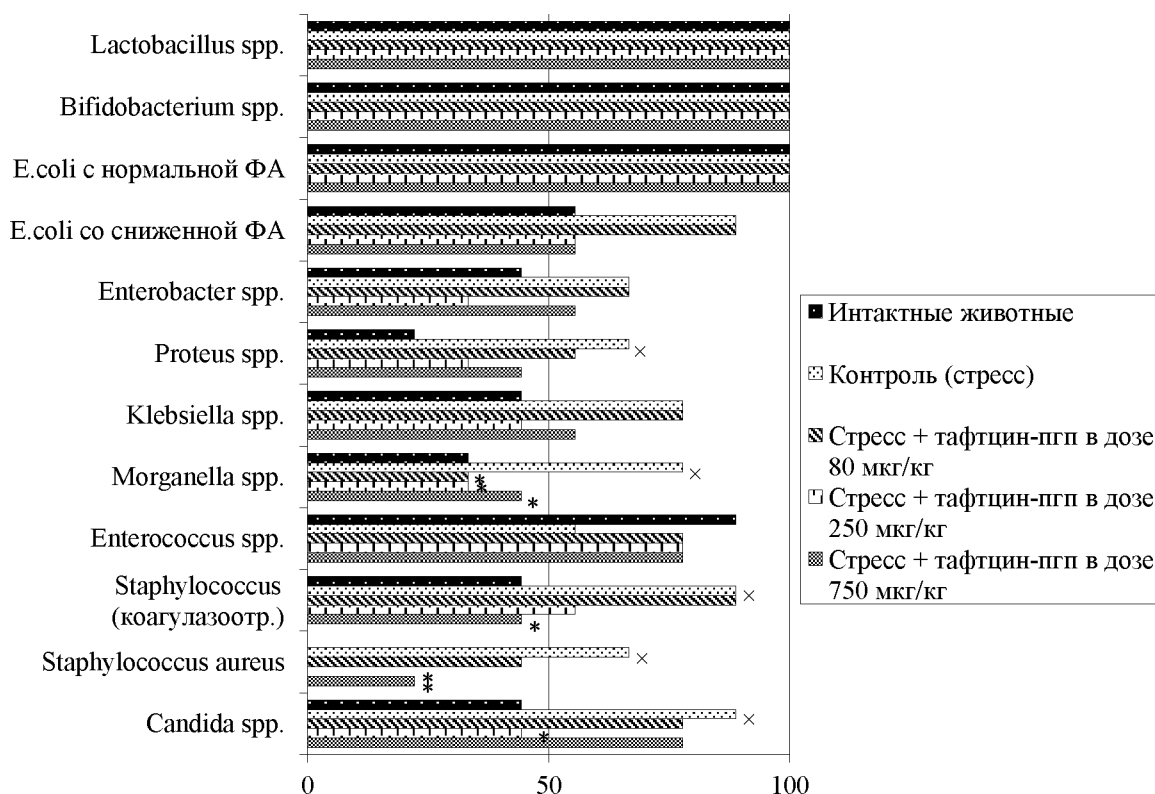


Рисунок 2. Частота встречаемости представителей микробного сообщества поверхности слизистой оболочки толстого кишечника крыс в условиях стресса и при применении тафтцин-пгп (%; $P \pm m_p$): $\times p < 0,05$ по сравнению с группой «Интактные животные» (по точному критерию Фишера); $* p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль (стресс)» (по точному критерию Фишера)

Figure 2. The frequency of occurrence of representatives of the microbial community of the surface of the mucous membrane of the colon of rats under stress and when using tuftsinn-pgp (%; $P \pm m_p$): $\times p < 0,05$ compared to the group “Intact animals” (Fisher’s exact test); $* p < 0,05$ compared to the group “Control (stress)” (Fisher’s exact test)

ЧВ грамотрицательных условно-патогенных протеев и морганелл увеличилась на 44,5 % по сравнению с группой интактных животных, как и грамположительных коагулазоотрицательных стафилококков. При этом золотистый стафилококк зарегистрирован только в группе стрессированного контроля.

Тафтцин-пгп в минимальной экспериментальной дозе (80 мкг/кг) приводил к значимому снижению ЧВ морганелл по сравнению с контролем.

Применение исследуемого пептида в дозе 250 мкг/кг приводило к достоверному снижению ЧВ *Morganella spp.* и грибов рода *Candida* ($p < 0,05$), при этом *S. aureus* не был обнаружен ни у одного животного из данной опытной группы (ЧВ = 0 ± 0 %).

Введение наибольшей дозы нейропептида (750 мкг/кг) привело к статистически значимому уменьшению ЧВ грамположительных представителей факультативной микробиоты толстой кишки – коагулазоотрицательных и золотистых стафилококков ($p < 0,05$).

Все экспериментальные группы животных характеризовались преобладанием типичных симбионтов толстой кишки – лактобацилл и бифидобактерий. Следует отметить, что стрессорное воздействие привело к сокращению их относительного среднего наряду с кишечной палочкой НФА, тогда как доля эшерихий СФА, напротив, возросла по сравнению с интактными крысами (рис. 3).

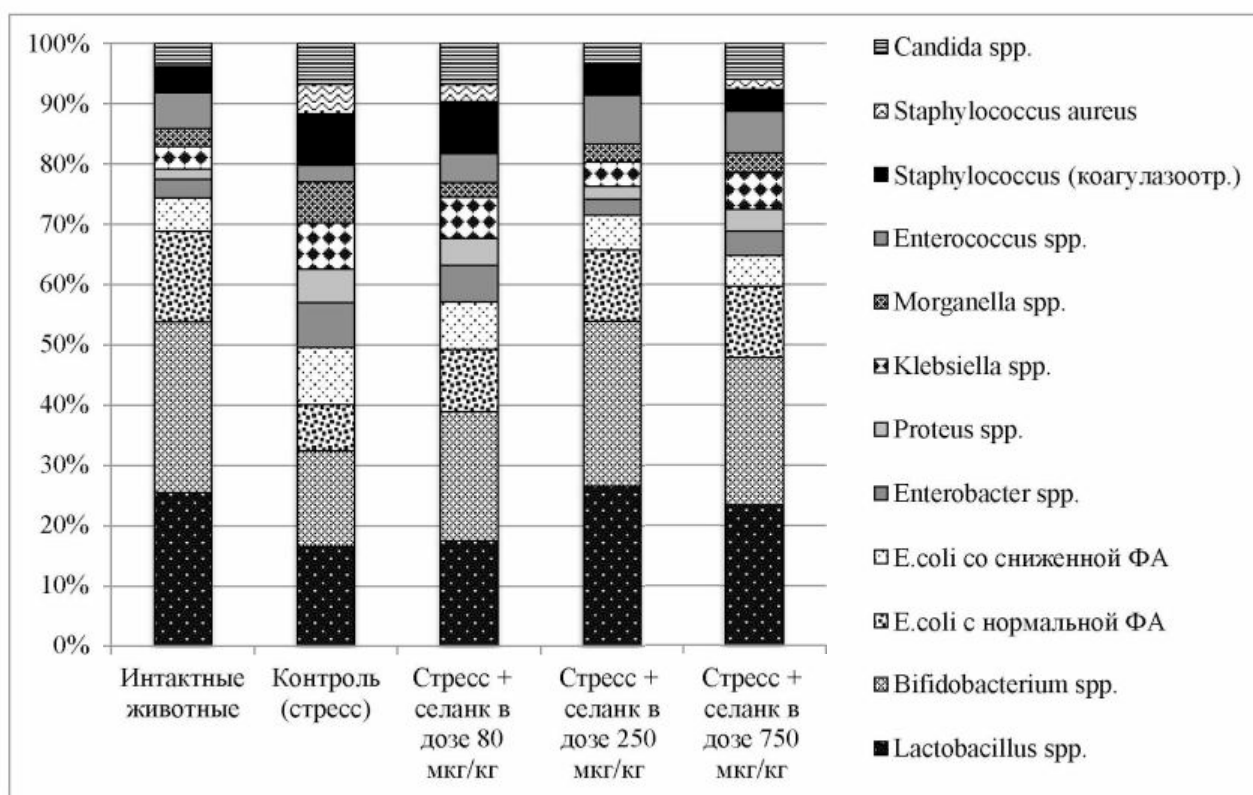


Рисунок 3. Структура микробного сообщества поверхности слизистой оболочки толстого кишечника при коррекции стресс-индуцированного дисбиоза с помощью тафтцина-пгп, %

Figure 3. The structure of the microbial community of the surface of the mucous membrane of the large intestine in the correction of stress-induced dysbiosis after correction of stress-induced dysbiosis by tuftsin-pgp

В структуре микробного сообщества поверхности слизистой оболочки толстого кишечника группы наблюдалось увеличение доли условно-патогенных микроорганизмов, включая *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Morganella spp.*, коагулазоотрицательные стафилококки и грибы рода *Candida*, а также появление *S. aureus*, не идентифицированного у нестрессированных крыс.

В минимальной дозе нейропептид приводил к небольшому увеличению доли облигатных бактерий, однако доля факультативных микроорганизмов оставалась близкой к показателям стрессированного контроля.

В экспериментальной группе стрессированных животных, получавших тафтцин-пгп в дозе 250 мкг/кг, показатели долевого отношения представителей микробиоты слизистого слоя толстой кишки были наиболее близки к значениям группы интактных крыс. Увеличение содержания

облигатных симбионтов в биотопе привело к снижению доли условно-патогенных микроорганизмов, за исключением бактерий рода *Enterococcus*.

Подобная динамика также была зафиксирована при применении тафтцина-пгп в максимальной использованной в эксперименте дозе (750 мкг/кг). Однако менее выраженное, чем в предыдущей группе увеличение относительного среднего лактобацилл и бифидобактерий сопровождалось сохранением доли клебсиелл и коагулазоотрицательных стафилококков, соответствующей стрессированному контролю.

Полученные экспериментальные данные демонстрируют корригирующее влияние тафтцина-пгп в отношении дисбиоза, развившегося в рамках использованной в эксперименте модели стресса. Выявленные эффекты пептида могут быть реализованы как через центральные, так и через локальные механизмы его действия, иллюстрируя двунаправленность коммуникации между кишечником, его микробиотой и центральной нервной системой. Нейротропное действие тафтцина-пгп связывают с его способностью продлевать полураспад опиоидов, а также с регуляцией гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)-ергической системы внутриклеточно и через рецепторы [3, 12]. Периферические механизмы действия пептида на микрoэкологическое состояние кишечника могут быть связаны с его иммуномодулирующими эффектами за счет снижения экспрессии генов интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6 и митоген-активируемой протеинкиназы, а также регуляции цитокинового баланса Th₁/Th₂ лимфоцитов [13–15]. Кроме того, значимую роль может играть способность тафтцина-пгп стимулировать фагоцитоз и снижать воспалительную инфильтрацию тканей [16, 17].

Заключение. Анализ полученных данных позволил определить характер и степень нарушений микрoэкологии кишечника крыс Вистар в условиях стресс-индуцированного дисбиоза и при его коррекции с помощью тафтцина-пгп. Отмеченное в исследовании увеличение удельного содержания, частоты встречаемости и относительного среднего значения условно-патогенных бактерий на фоне снижения количества и доли облигатных бактерий свидетельствует об активной колонизации ими слизистой оболочки толстой кишки при стрессе. Применение тафтцина-пгп дозозависимо изменяло качественный и количественный состав микробиоты исследуемого биотопа. При этом наиболее выраженное положительное влияние на признаки стресс-индуцированного дисбиоза оказало введение пептида в дозе 250 мкг/кг.

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. Foster J. A., McVey Neufeld K. A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression // Trends in Neurosciences. 2013. Vol. 36. P. 305–312.
2. Sudo N. Effects of gut microbiota on stress response and behavioral phenotype of the host // Brain Nerve. 2016. Vol. 68, no. 6. P. 595–605.
3. Козловский И. И., Андреева Л. А., Козловская М. М., Надорова А. В., Колик Л. Г. О роли опиоидной системы в формировании особенностей анксиолитического действия пептидного препарата селанка // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 75, № 2. С. 10–13.
4. Петровский А. К., Петровская А. Ю., Косенко М. В., Андреева Л. А., Смирнов Н. А., Федоров В. Н. Адаптогенная активность семакса и селанка: экспериментальное исследование // Медицинский альманах. 2017. № 1. С. 114–118.
5. Хавинсон В. Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее // Клиническая медицина. 2020. Т. 98, № 3. С. 165–177.
6. Мухина А. Ю., Медведева О. А., Свищева М. В., Шевченко А. В., Ефремова Н. Н., Бобынцев И. И., Калущий П. В. Оценка состояния микробиоценоза толстой кишки экспериментальных животных в условиях иммобилизационного стресса // Астраханский медицинский журнал. 2019. № 1. С. 54–60.

7. Mukhina A. Y., Medvedeva O. A., Svishcheva M. V., Shevchenko A. V., Efremova N. N., Bobyntsev I. I., Kalutskii P. V., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. State of Colon Microbiota in Rats during Chronic Restraint Stress and Selank Treatment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019. Vol. 167, no. 2. P. 226–228.
8. Бобынцев И. И., Кривошлыкова М. С., Медведева О. А., Ворвуль А. О., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф. Состояние функций нервной системы крыс Вистар при применении пептида тафтцин-пгп (селанк) в условиях иммобилизационного стресса // *Человек и его здоровье*. 2023. Т. 26, № 3. С. 58–68.
9. Kim Mun Hee, Yea Hyun Leem. Chronic exercise improves repeated restraint stress-induced anxiety and depression through 5HT1A receptor and cAMP signaling in hippocampus // *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*. 2014. Vol. 18, no. 1. P. 97–104.
10. Ефимов Б. А., Кафарская Л. И., Коршунов В. М. Современные методы оценки качественных и количественных показателей микрофлоры кишечника и влагалища // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2002. № 4. С. 72–78.
11. Мэгарран Э. Экологическое разнообразие и его измерение. Москва: Мир, 1992. 184 с.
12. Вьюнова Т. В., Андреева Л. А., Шевченко К. В., Шевченко В. П., Мясоедов Н. Ф. Пептидная регуляция специфического лиганд-рецепторного взаимодействия ГАМК с плазматическими мембранами нервных клеток // *Нейрохимия*. 2014. Т. 31, № 4. С. 300–306.
13. Андреева Л. А., Мезенцева М. В., Наровлянский А. Н., Нагаев И. Ю., Шаповал И. М., Щербенко В. Э., Руссу Л. И., Мясоедов Н. Ф. Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противoinфекционной и иммуномодулирующей активностью // *Инфекция и иммунитет*. 2011. Т. 1, № 2. С. 171–176.
14. Коломин Т. А., Агапова Т. Ю., Агниулли Я. В., Шрам С. И., Шадрин М. И., Сломинский П. А., Лимборская С. А., Мясоедов Н. Ф. Изменение транскрипционного профиля гиппокампа в ответ на введение аналога тафтцина селанка // *Журнал высшей нервной деятельности имени И. П. Павлова*. 2013. Т. 63, № 3. С. 365–373.
15. Учакина О. Н., Учакин П. Н., Мясоедов Н. Ф., Андреева Л. А., Щербенко В. Э., Мезенцева М. В., Габаева М. В., Соколов О. Ю., Зозуля А. А., Ершов Ф. И. Иммуномодулирующее действие селанка у больных с тревожно-астеническими расстройствами // *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2008. Т. 108, № 5. С. 71–75.
16. Григорьев С. Е. Коррекция синдрома постспленэктомического гипоспленизма тафтцинсодержащими препаратами в раннем послеоперационном периоде (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2013. 139 с.
17. Васильева Л. С., Молоков В. Д., Иванова Н. И., Иванов К. Б. Эффекты местного применения анксиолитика в комплексном лечении экспериментального пародонтита // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014. Т. 126, № 3. С. 55–58.

References

1. Foster J. A., McVey Neufeld K. A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*. 2013; 36: 305–312.
2. Sudo N. Effects of gut microbiota on stress response and behavioral phenotype of the host. *Brain Nerve*. 2016, 68 (6): 595–605.
3. Kozlovskiy I. I., Andreeva L. A., Kozlovskaya M. M., Nadorova A. V., Kolik L. G. On the role of the opioid system in the further anxiolytic effect of the peptide drug Selank. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012, 75 (2): 10–13 (In Russ.).
4. Petrovskiy A. K., Petrovskaya A. Yu., Kosenko M. V., Andreeva L. A., Smirnov N. A., Fedorov V. N. Adaptogenic activity of Semax and Selank: experimental study. *Meditinskii al'manakh = Medical AI-Manakh*. 2017; 1: 114–118 (In Russ.).
5. Khavinson V. Kh. Peptide medicines: past, present, future. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020; 98 (3): 165–177 (In Russ.).
6. Mukhina A. Yu., Medvedeva O. A., Svishcheva M. V., Shevchenko A. V., Efremova N. N., Bobyntsev I. I., Kalutskiy P. V. Assessment of the state of microbiocenosis of the large intestine of experimental animals under conditions of immobilization stress. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2019; 1: 54–60 (In Russ.).
7. Mukhina A. Y., Medvedeva O. A., Svishcheva M. V., Shevchenko A. V., Efremova N. N., Bobyntsev I. I., Kalutskii P. V., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. State of Colon Microbiota in Rats during Chronic Restraint Stress and Selank Treatment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019; 167 (2): 226–228.
8. Bobyntsev I. I., Krivoslykova M. S., Medvedeva O. A., Vorvul A. O., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. State of nervous system functions of Wistar rats when using peptide taftsin-PGP (selank) in restraint stress. *Humans and Their Health*. 2023; 26 (3): 58–68.
9. Kim Mun Hee, Yea Hyun Leem. Chronic exercise improves repeated restraint stress-induced anxiety and depression through 5HT1A receptor and cAMP signaling in hippocampus. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*. 2014; 18 (1): 97–104.
10. Efimov B. A., Kafarskaia L. I., Korshunov V. M. Study of the parietal microflora in the rat intestine. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology*. 2002; 4: 72–78 (In Russ.).

11. Magurran E. *Ekologicheskoe raznoobrazie i ego izmerenie = Ecological diversity and its measurement*. Moscow: Mir; 1992: 184 p. (In Russ.).
12. V'yunova T. V., Andreeva L. A., Shevchenko K. V., Shevchenko V. P., Myasoedov N. F. Peptide regulation of specific ligand-receptor interaction of GABA with the plasma membranes of nerve cells. *Neyrokimiya = Neurochemistry*. 2014; 31 (4): 300–306 (In Russ.).
13. Andreeva L. A., Mezentseva M. V., Narovlianskiy A. N., Nagaev I. J., Shapoval I. M., Scherbenko V. E., Russu L. I., Miasoedov N. F. The perspectives of development of new peptide preparations for clinical use which have anti-infection and immune-modulating activity. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2011, 1 (2): 171–176 (In Russ.).
14. Kolomin T. A., Agapova T. Yu., Agniullin Ya. V., Shram S. I., Shadrina M. I., Slominskiy P. A., Limborskaia S. A., Myasoedov I. F. Transcriptome alteration in hippocampus under the treatment of tuftsin analog Selank. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatelnosti imeni I. P. Pavlova = Journal of Higher Nervous Activity named after I. P. Pavlov*. 2013; 63 (3): 365–374 (In Russ.).
15. Uchakina O. N., Uchakin P. N., Miasoedov N. F., Andreeva L. A., Scherbenko V. E., Mezentseva M. V., Gabaeva M. V., Sokolov O. Yu., Zozulia A. A., Ershov F. I. Immunomodulatory effects of selank in patients with anxiety-asthenic disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova = Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2008, 108 (5): 71–75 (In Russ.).
16. Grigor'ev S. E. *Korreksiya sindroma postsplenektomicheskogo giposplenizma taftsinsoderzhashchimi preparatami v ranнем po-sleoperatsionnom periode (eksperimentalnoe issledovanie) = Correction of Postsplenectomy Hyposplenism Syndrome with Tuftsin-Containing Drugs in the Early Postoperative Period (Experimental Study)*. Dissertation of Candidate of Medical Sciences. Tomsk; 2013: 139 p. (In Russ.).
17. Vasil'eva L. S., Molokov V. D., Ivanova N. I., Ivanov K. B. Effects of local application of anxiolytic in the complex treatment of experimental periodontitis. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014; 126 (3): 55–58 (In Russ.).

Информация об авторах

М. С. Кривошлыкова, ассистент кафедры фармакологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: lew_marina@mail.ru;

О. А. Медведева, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, заведующая лабораторией микробиологии и магнитобиологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: olgafrida@rambler.ru;

И. И. Бобынцев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, директор, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: bobig@mail.ru;

А. Ю. Мухина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, старший научный сотрудник, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: 111ms@mail.ru;

А. О. Ворвуль, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии, старший научный сотрудник, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: vorvul1996@mail.ru;

А. В. Шевченко, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: alina7227@mail.ru;

Л. А. Андреева, кандидат химических наук, заместитель заведующего лабораторией молекулярной фармакологии пептидов, Курчатовский институт, Москва, Россия, e-mail: landr@img.ras.ru;

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

Information about the authors

M. S. Krivoshtlykova, Assistant, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: lew_marina@mail.ru;

O.A. Medvedeva, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: olgafrida@rambler.ru;

I. I. Bobyntsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Director, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: bobig@mail.ru;

A. Yu. Mukhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Senior Researcher, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: 111ms@mail.ru;

A. O. Vorvul, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Senior Researcher, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: vorvul1996@mail.ru;

A. V. Shevchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: alina7227@mail.ru;

L. A. Andreeva, Cand. Sci. (Chem.), Deputy Head of the Laboratory, Kurchatov Institute, Moscow, Russia, e-mail: landr@img.ras.ru;

Статья поступила в редакцию 28.11.2023; одобрена после рецензирования 03.07.2024; принята к публикации 10.07.2024.

The article was submitted 28.11.2023; approved after reviewing 03.07.2024; accepted for publication 10.07.2024.

N. F. Myasoedov, Dr. Sci. (Chem.), Academician of RAS, Head of the Laboratory, Kurchatov Institute, Moscow, Russia, e-mail: nfm@img.ras.ru.