

10. Rozhkova I. S., Fel'dman B. V. Oksidativnyy stress i apoptoz v timuse pri khronicheskoy intoksikatsii i vvedenii antioksidantov [Oxidative stress and apoptosis in timus of rats at chronic intoxication and introduction of antioxidants]. *Sciences of Europe*, 2016, no. 1–2 (1), pp. 82–86.
11. Ryabchenko N. I., Dzikovskaya L. A., Izmesh'eva O. S., Zhavoronkov L. P. Vliyaniye ekspozitsii zhivotnykh v kislorodnoy atmosfere s umerennym davleniyem na perekisnoye okisleniye lipidov i uroven' antioksidantnoy zashchity organizma [Effects of Exposure of Animals to Oxygen Atmosphere at Low Pressure on Lipid Peroxidation and Antioxidant Defense]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2018, vol. 165, no. 5, pp. 583–586.
12. Ryabykina N. V. Issledovaniye vliyaniye stressa i antioksidantov na uroven' apoptoza elementov krovi na etapakh ontogeneza u laboratornykh zhivotnykh [Study of the effect of stress and antioxidants on the level of apoptosis of blood elements at the stages of ontogenesis in laboratory animals]. *Molodoy uchenyy* [Young Scientist], 2018, no. 49, pp. 63–67.
13. Stal'naya I. D., Garishvilli T. G. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty [Method for the determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid]. *Sovremennyye metody v biokhimmii* [Modern methods in biochemistry]. Ed. V. N. Orekhovich. Moscow, Meditsina [Medicine], 1977, pp. 66–68.
14. Khodos M. Ya., Kazakov Ya. E., Vidrevich M. B., Braynina Kh. Z. Okislitel'nyy stress i ego rol' v patogeneze [Oxidative stress and its role in pathogenesis]. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki* [Journal of Ural Medical Academic Science], 2017, vol. 14, no. 4, pp. 381–398.
15. Tsvetkova L. N., Atyakshin D. A., Lobeyeva N. V. Rol' faktora nekroza opukholi al'fa v razvitii oksidativnogo stressa i vospaleniya [Role of tumor necrosis factor- α in the development of oxidative stress and inflammation]. *Nauchno-meditsinskiy vestnik tsentral'nogo chernozem'ya* [Scientific and Medical Bulletin of the Central Black Earth Region], 2015, no. 61, pp. 20–24.
16. Adams J. M., Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science*, 1998, vol. 281, pp. 1322–1326.
17. Kumari S. R., Alvarez-Gonzalez R. Expression of c-jun and c-fos in apoptotic cells after DNA. *Cancer Investigation*, 2000, vol. 18, no. 8, pp. 715–721.
18. Nakazawa T., Miyanoki Y., Urano Y., Uehara M., Saito Y., Noguchi N. Effect of vitamin E on 24(S)-hydroxycholesterol-induced necroptosis-like cell death and apoptosis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2017, vol. 169, pp. 69–76.
19. Rati Selvaraju T., Khaza'ai H., Vidyadaran S., Sokhini Abd Mutalib M., Ramachandran V., Hamdan Y. Cytoprotective Effect of Tocotrienol-Rich Fraction and α -Tocopherol Vitamin E Isoforms Against Glutamate-Induced Cell Death in Neuronal Cells. *Int. J. Vitam Nutr Res.*, 2014, vol. 84, no. 3–4, pp. 140–151.
20. Teply D. L. Neurophysiological effects of vitamin E. Astrakhan, Publishing House "Astrakhan University", 2010, 249 p.
21. Trinei M., Giorgio M., Cicalese A., Barozzi S., Ventura A., Migliaccio E., Milia E., Padura I. M., Raker V. A., Maccarana M., Petronilli V., Minucci S., Bernardi P., Lanfrancone L., Pelicci P. G. A p53-p66Shc signalling pathway controls intracellular redox status, levels of oxidation-damaged DNA and oxidative stress-induced apoptosis. *Oncogene*, 2002, vol. 21, no. 24, pp. 3872–3878.

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 616.45-001.1/3:616.89-008.447

DOI 10.17021/2019.14.3.94.103

© А.Л. Ясенявская, В.Х. Мурталиева,

Л.А. Андреева, М.А. Самотруева, Н.Ф. Мясоедов, 2019

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДОВ АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro И АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ¹

Ясенявская Анна Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-188-04-10, e-mail: yasen_9@mail.ru.

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант РФФИ № 19-04-00461.

Мурталиева Вероника Хамидуллаевна, ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-937-827-12-24, e-mail: andresheva@mail.ru.

Андреева Людмила Александровна, руководитель сектора, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук, Россия, 123182, г. Москва, пл. академика Курчатова, д. 2, тел.: (499) 196-02-16, e-mail: landr@img.ras.ru.

Самотруева Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

Мясоедов Николай Федорович, академик РАН, профессор, руководитель отдела Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук, Россия, 123182, г. Москва, пл. академика Курчатова, д. 2, тел.: 8 (499) 196-00-01, e-mail: nfm@img.ras.ru.

Важнейшим направлением развития физиологии и фармакологии является изучение влияния различных стрессогенных факторов на защитные свойства организма и разработка способов фармакологической коррекции нарушенных в условиях стресса функций организма. Актуальным является поиск потенциальных лекарственных средств, характеризующихся высокой степенью безопасности и оказывающих корригирующее действие в условиях измененных функций организма, в частности иммунной системы. Пептидные соединения из группы регуляторных нейропептидов (АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro) были выбраны с целью возможной коррекции нарушений, возникших со стороны иммунной системы в условиях стресса. Эксперимент проводили с использованием нелинейных крыс-самцов. В качестве экспериментальной депрессии использовали модель «социального» стресса – сенсорный контакт. Лабораторных животных помещали в экспериментальные клетки по две особи, между которыми находилась перегородка с отверстиями, позволяющая осуществлять только сенсорный контакт. На протяжении всего эксперимента ежедневно перегородку убрали на 10 минут, что приводило в подавляющем большинстве к агонистическим столкновениям. В результате животные были разделены на группы с альтернативными типами поведения: субмиссивным типом – в случае поражений (жертва), и агрессивным – в случае повторного опыта побед (победитель, агрессор). Функциональную активность иммунной системы изучали с помощью стандартных иммунофармакологических методов: реакции гиперчувствительности замедленного типа, реакции прямой гемагглютинации, латексного теста по изучению фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови и оценки лейкоцитарной формулы. При изучении особенностей иммунного реагирования в условиях «социального» стресса у животных, подверженных депрессии, отмечается подавление активности клеточного звена иммуногенеза, гуморальной иммунореактивности, а также снижение общего числа лейкоцитов на фоне увеличения показателей фагоцитоза. Изучаемые представители регуляторных пептидов – АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro – устраняют формирующиеся изменения иммунной реактивности, что указывает на наличие у данных веществ иммуномодулирующих свойств.

Ключевые слова: «социальный» стресс; сенсорный контакт; АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro, реакция гиперчувствительности замедленного типа, реакция прямой гемагглютинации, фагоцитарная активность, лейкоцитарная формула.

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

Yasenyavskaya Anna L., Cand. Sci. (Med.), Associate professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-188-04-10; e-mail: yasen_9@mail.ru.

Murtaliev Veronika Kh., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-937-827-12-24, e-mail: andresheva@mail.ru.

Andreeva Lyudmila A., Sector Leader, Institute of Molecular Genetics of the Russian Academy of Sciences, Academician Kurchatov Square, 2, Moscow, 123182, Russia, tel.: 8 (499) 196-02-16, e-mail: landr@img.ras.ru.

Samotrueva Marina A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-865-11-78; e-mail: ms1506@mail.ru.

Myasoedov Nikolay F. Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Department Head, Institute of Molecular Genetics of the Russian Academy of Sciences, Academician Kurchatov Square, 2, Moscow, 123182, Russia, tel.: 8 (499) 196-00-01, e-mail: nfm@img.ras.ru.

The most important direction of development of physiology and pharmacology is the study of the influence of various stressogenic factors on the protective properties of the body and the development of methods for pharmacological correction of body functions disturbed under stress conditions. It is relevant to search for potential medicines that are characterized by a high degree of safety and have a correcting effect in the face of altered body functions, in particular the immune system. Peptide compounds from the group of regulatory neuropeptides (ACTH (4-7)-Pro-Gly-Pro (Semax) and ACTH (6-9)-Pro-Gly-Pro) were selected with the aim of possible correction of disorders that have arisen from the immune system in stress conditions. The experiment was conducted using non-linear male rats. As an experimental depression, we used the model of "social" stress – sensory contact. Laboratory animals were placed in experimental cells in two individuals, between which was a partition with holes, allowing only sensory contact. Throughout the experiment, the septum was removed daily for 10 min, which overwhelmingly led to agonistic collisions. Groups of animals were formed with alternative types of behavior: submissive type in the case of defeat (victim) and aggressive type in the case of repeated experience of victories (winner, aggressor). Functional activity of the immune system of laboratory animals was assessed on the basis of standard immunopharmacological tests: delayed-type hypersensitivity reaction, direct agglutination test, latex test for studying the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils, evaluation of changes in the leukocytic formula. When studying the characteristics of the immune response under conditions of "social" stress, in animals susceptible to depression, there is a suppression of the activity of the cellular component of immunogenesis, humoral immunoreactivity, as well as a decrease in the total number of leukocytes, against the background of an increase of the phagocytic activity. The studied representatives of regulatory peptides – ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro eliminate the emerging changes in immune reactivity, which indicates the presence of immunomodulating properties of these substances.

Key words: «social» stress, sensory contact, ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro (Semax), ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro, delayed-type hypersensitivity reactions, direct agglutination test, phagocytic activity, leukocytic formula.

Введение. По мнению многих исследователей, иммунитет рассматривается как наиболее значимая константа внутренней среды организма, по изменениям которой можно судить о компенсаторных возможностях организма в условиях воздействия различными стрессогенными факторами. На данный момент проблема изучения развивающихся защитных реакций организма при стрессе становится все более актуальной. Несмотря на тот факт, что стресс не рассматривается в качестве самостоятельной отдельной патологии, стрессорная реакция является неотъемлемой частью развития любого патологического процесса, вызывая изменения функциональной активности клеток любой системы, в частности иммунной [3, 5, 7, 9, 11, 12, 17, 24, 28]. Это обстоятельство предопределяет необходимость разработки подходов к предупреждению и коррекции последствий воздействия стресса на состояние иммунной системы, которая, в свою очередь, служит индикаторной системой в неблагоприятных условиях для организма. Изменение иммунореактивности в условиях стрессогенного воздействия на организм как установленный факт делает актуальным поиск соединений, обладающих широким спектром действия, в частности иммуномодулирующей активностью [14, 16, 18, 19, 26, 29].

Сегодня среди иммунокорректирующих средств значительное внимание уделяется соединениям пептидной природы, которые обладают тропностью к иммунной системе [1, 2, 14, 20]. Учитывая особенности механизма фармакологического действия, низкую токсичность, а также широкий спектр показаний к применению весьма привлекательными в этом аспекте являются АКТГ/МСГ-подобные пептиды, объединяемые термином меланокортины. В качестве таких средств особый интерес представляют аналоги различных фрагментов адренкортикотропного гормона (АКТГ) – АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro, синтезированные Институтом молекулярной генетики Российской академии наук [1, 6].

Несмотря на продолжительный 20-летний опыт применения АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) в клинической медицине, исследования, направленные на получение научно-экспериментальных данных о спектре его фармакологического действия, а также на изучение свойств новых фрагментов АКТГ, активно продолжаются.

Цель: изучение иммуномодулирующего действия АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях экспериментальной депрессии.

Материалы и методы исследования. В качестве экспериментальных животных использованы белые нелинейные крысы-самцы (6–8 месячного возраста). Крыс на протяжении всего эксперимента

содержали в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с требованиями Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU), правилами, принятыми «Международной конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986), Приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и протоколу Этического комитета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России № 8 от 24.10.2015 [8, 22].

Стрессорная реакция, как было указано выше, является неотъемлемой частью любого патологического процесса, поэтому использование стресса в условиях научного эксперимента позволяет в определенной степени воспроизвести модель любой формы патологии. Для формирования депрессии у самцов крыс использовали модель «социального» стресса – сенсорный контакт. Основным методическим приемом данной модели является постоянное проживание партнеров в условиях сенсорного контакта, который способствует формированию у лабораторных животных субмиссивного и агрессивного типов поведения. Данная экспериментальная модель нашла широкое применение в научно-исследовательской деятельности с целью изучения патогенетических аспектов влияния опыта агрессии на поведенческие особенности животных, различные физиологические функции, нейрохимические реакции мозга и является высокопродуктивной в плане получения и интерпретации новых оригинальных данных, позволяющих говорить о релевантности состояния агрессивных животных тому, что наблюдается у людей. Животных помещали в экспериментальные клетки по две особи, между которыми находилась перегородка с отверстиями, позволяющая осуществлять только сенсорный контакт: видеть, слышать, воспринимать запахи друг друга, но препятствующая физическому взаимодействию. Каждый день перегородку снимали на 10 минут, что приводило в подавляющем большинстве к агонистическим столкновениям (конфронтациям). В ходе эксперимента сформировались группы животных с альтернативными типами поведения: субмиссивным типом – в случае поражений (жертва) и агрессивным типом – в случае повторного опыта побед (победитель, агрессор) [10, 15, 21, 23, 25, 27].

Лабораторные животные были разделены на группы по 10 особей: группа, состоявшая из контрольных животных, находившихся по одному в клетках на протяжении последних 5 дней эксперимента и получавших в эквивалентном объеме воду для инъекций; группа животных с агрессивным и субмиссивным типами поведения, сформировавшимися в условиях экспериментальной депрессии в течение 20 дней, а также две группы животных, которым в условиях развившейся депрессии внутривенно вводили АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг) и АКТГ (6-9)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг) 1 раз в сутки в условиях стрессорного воздействия в течение 20 дней.

Выбор иммунофармакологических методов для оценки функциональной активности иммунной системы животных основан на стандартах, указанных в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств»: реакция гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) с определением индекса реакции, реакция прямой гемагглютинации (РПГА) с определением титра антител, латексный тест по изучению фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, а также оценка показателей лейкоцитарной формулы. При формировании специфического иммунного ответа в экспериментальных условиях у лабораторных животных при постановке РГЗТ и РПГА в качестве антигенного стимула применяли корпускулярный Т-зависимый антиген – эритроциты барана [13].

Экспериментальные данные прошли обработку с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 («Microsoft», США), BIOSTAT 2008 Professional 5.8.4.3. («AnalystSoft Inc.», США) с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони [4]. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Как видно из представленных в таблице 1 результатов, межсамцовые конфронтации в течение 20 дней вызывали подавление клеточно-опосредованной РГЗТ в обеих группах: у агрессивных – почти на 50 % ($p < 0,01$), у субмиссивных животных – более чем на 30 % ($p < 0,05$). В отношении гуморального звена иммунитета также отмечалось снижение титра антител: у животных с агрессивным типом поведения – более чем на 80 % ($p < 0,001$), у особей с субмиссивным – более чем на 50 % ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными показателями (табл. 1).

Таблица 1

Влияние нейропептидов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на формирование РГЗТ и РПГА в условиях экспериментальной депрессии

Экспериментальные группы (n = 10)	Показатели (M ± m)	
	Индекс РГЗТ, %	Титр антител в РПГА, log2
Животные с агрессивным типом поведения		
Контроль	30,83 ± 3,52	224,77 ± 23,27
Экспериментальная депрессия	16,57 ± 1,75**	40,46 ± 5,81***
АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	25,20 ± 2,46 [#]	152,60 ± 18,62 ^{###}
АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	28,89 ± 2,57 ^{##}	178,90 ± 21,82 ^{###}
Животные с субмиссивным типом поведения		
Контроль	30,83 ± 3,52	224,77 ± 23,27
Экспериментальная депрессия	20,78 ± 2,54*	103,55 ± 11,64***
АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	27,40 ± 2,76	148,21 ± 18,81 [#]
АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	30,26 ± 2,66 [#]	189,01 ± 21,81 ^{##}

Примечание: сравнение с группой «контроль»: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; сравнение с группой «стресс»: [#] – $p < 0,05$, ^{##} – $p < 0,01$, ^{###} – $p < 0,001$ (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)

В условиях введения АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro животным, подвергавшимся воздействию «социального» стресса, наблюдалось повышение индекса РГЗТ у агрессоров более чем на 50 % ($p < 0,05$) и 70 % ($p < 0,01$), в группе жертв – на 30 % ($p > 0,05$) и 45 % ($p < 0,05$), соответственно. Что касается образования антиэритроцитарных антител в РПГА, то введение АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro у самцов-агрессоров способствовало стимуляции антителообразования в среднем в 4 раза ($p < 0,001$). У субмиссивных животных эти вещества также оказали стимулирующее воздействие на образование антител, уровень которых возрос под влиянием АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro более чем на 40 % ($p < 0,05$), под влиянием АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro титр антител превысил показатели более чем на 80 % ($p < 0,01$) по сравнению с животными, подвергавшимися воздействию стресса (табл. 1).

При изучении показателей фагоцитарной активности в условиях экспериментальной депрессии установлено, что данное воздействие на крыс, вне зависимости от типа поведения, сопровождалось увеличением числа частиц латекса, поглощенного фагоцитом, на 20 % у агрессоров ($p > 0,05$) и на 30 % – у жертв ($p < 0,05$), количества нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, – на 40 % у агрессоров и на 20 % – у жертв ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Влияние нейропептидов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях экспериментальной депрессии

Экспериментальные группы (n = 10)	Показатели (M ± m)	
	Число частиц латекса, поглощенного фагоцитом	Количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, (%)
Животные с агрессивным типом поведения		
Контроль	17,7 ± 1,68	53,3 ± 3,66
Экспериментальная депрессия	21,0 ± 1,85	74,3 ± 7,37*
АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	16,8 ± 1,23	53,2 ± 4,63 [#]
АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	16,7 ± 1,16	60,7 ± 4,37
Животные с субмиссивным типом поведения		
Контроль	17,7 ± 1,68	53,3 ± 3,66
Экспериментальная депрессия	22,9 ± 1,61*	63,7 ± 4,73
АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	10,8 ± 1,30 ^{###}	44,6 ± 4,53 [#]
АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	16,9 ± 1,50 [#]	43,4 ± 4,94 [#]

Примечание: сравнение с группой «контроль»: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; сравнение с группой «стресс»: [#] – $p < 0,05$, ^{##} – $p < 0,01$, ^{###} – $p < 0,001$ (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)

Производя оценку изменений со стороны показателей фагоцитоза в группе крыс, которым на фоне экспериментальной депрессии внутрибрюшинно вводили АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro, установили, что введение данных соединений приводит к восстановлению параметров неспецифической иммунореактивности. У агрессивных животных изучаемые вещества способствовали снижению числа частиц латекса, поглощенного фагоцитом на 20 % ($p > 0,05$), достоверные изменения количества нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, наблюдались под действием Семакса практически на 30 % ($p < 0,05$).

Введение АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro животным-жертвам при экспериментальной депрессии также способствовало восстановлению показателей активности фагоцитоза, что сопровождалось снижением числа частиц латекса, поглощенного фагоцитом более чем на 50 % и на 30 % ($p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно), количества нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, – в среднем на 30 % ($p < 0,05$) по отношению к группе «стресс» (табл. 2).

На фоне «социального» стресса происходит статистически значимое снижение общего количества лейкоцитов в крови у опытных крыс по сравнению с контрольной группой в среднем на 30 % ($p < 0,05$). Кроме того, у стрессированных животных отмечали снижение процентного содержания эозинофилов: на 30 % ($p < 0,05$) у агрессоров и более чем на 40 % ($p < 0,01$) у жертв. Следует отметить статистически значимое увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов на 55 % ($p < 0,01$) и почти 90 % ($p < 0,01$) у агрессоров и жертв ($p < 0,01$), а также сегментоядерных нейтрофилов – более чем в 2 раза в обеих опытных группах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) (табл. 3).

Таблица 3

Влияние нейропептидов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на показатели лейкоцитарной формулы в условиях экспериментальной депрессии

Показатели (M ± m)	Экспериментальные группы (n = 10)			
	Контроль	Экспериментальная депрессия	АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия
Животные с агрессивным типом поведения				
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	11,7 ± 0,93	8,3 ± 0,82*	12,5 ± 1,04 ^{##}	10,6 ± 0,62 [#]
Эозинофилы, %	2,8 ± 0,33	2,0 ± 0,21*	2,8 ± 0,24 [#]	2,9 ± 0,15 ^{##}
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,2 ± 0,23	3,4 ± 0,25**	2,3 ± 0,30 [#]	1,9 ± 0,37 ^{##}
Сегментоядерные нейтрофилы, %	12,7 ± 1,59	26,7 ± 1,81***	13,3 ± 2,0 ^{###}	14,3 ± 1,36 ^{###}
Лимфоциты, %	81,5 ± 5,95	67,1 ± 4,27	80,8 ± 4,9	80,3 ± 5,11
Моноциты, %	0,83 ± 0,15	0,71 ± 0,10	0,81 ± 0,10	0,85 ± 0,14
Животные с субмиссивным типом поведения				
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	11,7 ± 0,93	8,4 ± 0,77*	11,6 ± 1,01 [#]	11,1 ± 1,06 [#]
Эозинофилы, %	2,8 ± 0,33	1,6 ± 0,11 ^{##}	2,3 ± 0,31 [#]	2,2 ± 0,20 [#]
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,2 ± 0,23	4,1 ± 0,40**	2,0 ± 0,24 ^{###}	2,1 ± 0,45 ^{##}
Сегментоядерные нейтрофилы, %	12,7 ± 1,59	27,1 ± 2,11***	16,4 ± 2,1 ^{##}	13,6 ± 1,81 ^{###}
Лимфоциты, %	81,5 ± 5,95	66,4 ± 4,77	78,5 ± 4,4	81,3 ± 5,96
Моноциты, %	0,83 ± 0,15	0,71 ± 0,10	0,82 ± 0,14	0,86 ± 0,11

Примечание: сравнение с группой «контроль»: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; сравнение с группой «стресс»: [#] – $p < 0,05$, ^{##} – $p < 0,01$, ^{###} – $p < 0,001$ (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)

Введение АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на фоне «социального» стресса способствовало восстановлению общего количества лейкоцитов у агрессивных животных на 50 % ($p < 0,01$) и 30 % ($p < 0,05$), соответственно, у субмиссивных – в среднем на 35 % ($p < 0,05$). Указанные вещества также способствовали статистически значимому увеличению эозинофилов в обеих опытных группах в среднем на 40 %. У животных с агрессивным типом поведения введение АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro способствовало снижению палочкоядерных форм нейтрофилов: более чем на 30 % ($p < 0,05$) и почти на 45 % ($p < 0,01$), соответственно;

у субмиссивных животных данные соединения восстановили количество палочкоядерных нейтрофилов в среднем на 50 % ($p < 0,001$ и $p < 0,01$, соответственно). Количество сегментоядерных нейтрофилов после введения АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro у животных-агрессоров достоверно снизилось в среднем на 50 % ($p < 0,001$), у жертв на 40 % ($p < 0,01$) и 50 % ($p < 0,001$), соответственно (табл. 3).

Заключение. При изучении особенностей иммунного реагирования у животных, подверженных экспериментальной депрессии, отмечается подавление активности клеточного звена иммуногенеза, гуморальной иммунореактивности, а также снижение общего числа лейкоцитов на фоне увеличения показателей фагоцитарной активности нейтрофилов.

В результате изучения активности меланокортинов в условиях экспериментальной депрессии было установлено, что АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro обладают иммунотропностью, что подтверждалось восстановлением клеточной и гуморальной реакций иммуногенеза, показателей фагоцитарной активности. Кроме того, изучаемые представители регуляторных пептидов – АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro – оказывают протекторный эффект на лейкоцитарные ростки крови. Полученные данные свидетельствуют о наличии иммуномодулирующих свойств у изучаемых соединений и подчеркивают необходимость дальнейших исследований в этом научном направлении, при этом важно отметить практическую значимость исследований по поиску фармакологических средств коррекции патологических процессов, в развитии которых существенная роль принадлежит стрессорной реакции.

Список литературы

1. Андреева, Л. А. Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противомикробной и иммуномодулирующей активностью / Л. А. Андреева, М. В. Мезенцева, А. Н. Наровлянский, И. Ю. Нагаев, И. М. Шаповал, В. Э. Щербенко, Л. И. Руссу, Н. Ф. Мясоедов // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 171–176.
2. Ашмарин, И. П. Закономерности взаимодействия и функциональный континуум нейропептидов (на пути к единой концепции) : обзор / И. П. Ашмарин, С. В. Королева // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2002. – № 6. – С. 40–48.
3. Булгакова, О. С. Иммунитет и различные стадии стрессорного воздействия / О. С. Булгакова // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 4. – С. 31–35.
4. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
5. Долгова, В. И. Социальный стресс как фактор дезадаптации личности / В. И. Долгова, Е. А. Василенко // Современные наукоемкие технологии. – 2016. – № 8. – С. 303–306.
6. Долотов, О. В. Семакс предотвращает гибель тирозингидроксилаза-положительных нейронов в смешанной нейроглиальной культуре клеток среднего мозга эмбрионов крысы в модели нейротоксического повреждения 6-гидроксидофамином / О. В. Долотов, К. О. Еремин, Л. А. Андреева, Е. В. Новосадова, К. С. Раевский, Н. Ф. Мясоедов, И. А. Гривенников // Нейрохимия. – 2015. – Т. 32, № 4. – С. 317–321.
7. Енгибарян, К. Ж. Особенности клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей раннего возраста с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции / К. Ж. Енгибарян, О. А. Башкина, Е. В. Красилова, Е. Б. Касимова, Д. Ф. Сергиенко // Актуальные вопросы современной медицины : мат-лы Международной конференции Прикаспийских государств (Астрахань, 6–7 октября 2016 г.). – Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 2016. – С. 91–93.
8. Западнюк, И. П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. Д. Западнюк. – Киев : Выща школа, 1983. – 383 с.
9. Касимова, Е. Б. Особенности иммунного статуса и факторы риска хронического течения Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей / Е. Б. Касимова, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов // Новая наука : современное состояние и пути развития. – 2016. – № 8. – С. 16–20.
10. Кудрявцева, Н. Н. Серотонергический контроль агрессивного поведения : новые подходы – новые интерпретации (обзор) / Н. Н. Кудрявцева // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2015. – Т. 65, № 5. – С. 546–563.
11. Магомедов, М. М. Влияние производного Фенотропила РГПУ-154 на некоторые показатели иммунного ответа в условиях экспериментальной депрессии / М. М. Магомедов, М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков // Актуальные вопросы современной медицины : мат-лы международной научно-практической конференции (Екатеринбург, 12 марта 2015 г.) – Екатеринбург : Инновационный центр развития образования и науки, 2015. – С. 87–88.
12. Розанов, В. А. Стресс и психическое здоровье (нейробиологические аспекты) / В. А. Розанов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 79–86.
13. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А. Н. Миронова. – М. : Гриф и К, 2013. – Ч. 1. – 944 с.

14. Самотруева, М. А. Экспериментальное обоснование применения Семакса как модулятора иммунного ответа на модели «социального» стресса / М. А. Самотруева, А. Л. Ясенявская, В. Х. Мурталиева, О. А. Башкина, А. В. Караулов, Н. Ф. Мясоедов, Л. А. Андреева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 166, № 12. – С. 718–722.
15. Самотруева, М. А. Экспериментальные модели поведения / М. А. Самотруева, Д. Л. Теплый, И. Н. Тюренков // Естественные науки. – 2009. – № 2. – С. 140–152.
16. Сережникова, Т. К. Изучение иммуномодулирующих свойств фенотропила на модели информационного стресса / Т. К. Сережникова, М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков, Д. Л. Теплый, Е. Б. Хлебцова, Е. С. Насунова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 110–113.
17. Титов, В. Н. Биологическая функция стресса, врожденный иммунитет, реакция воспаления и артериальная гипертония / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 12. – С. 3–16.
18. Тюренков, И. Н. Фенотропил как модулятор уровня цитокинов в условиях экспериментальной иммунопатологии / И. Н. Тюренков, М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, А. Л. Ясенявская // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 12. – С. 15–17.
19. Федорова, О. В. Постстрессовая модуляция органов иммуногенеза / О. В. Федорова, Н. Г. Краюшкина, Е. Г. Шефер // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 3, № 35. – С. 8–12.
20. Хавинсон, В. Х. Пептидергическая регуляция гомеостаза / В. Х. Хавинсон, И. М. Кветной, И. П. Ашмарин // Успехи современной биологии. – 2002. – Т. 122, № 2. – С. 190–203.
21. Язуина, Н. А. Современные экспериментальные модели депрессии / Н. А. Язуина, Ю. К. Комлева, А. Б. Салмина, М. М. Петрова, Г. А. Морозова, Н. А. Малиновская, Г. Е. Герцог // Биомедицина. – 2013. – № 1. – С. 61–77.
22. Bali, A. Preclinical experimental stress studies : protocols, assessment and comparison / A. Bali, A. S. Jaggi // Eur. J. Pharmacol. – 2015. – Vol. 746. – P. 282–292.
23. Bondar, N. P. Influence of experimental context on the development of anhedonia in male mice exposed to chronic social stress / N. P. Bondar, I. L. Kovalenko, D. F. Avgustinovich, N. N. Kudryavtseva // Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova. – 2008. – Vol. 58, № 2. – P. 238–246.
24. Deak, T. Neuroimmune mechanisms of stress: sex differences, developmental plasticity, and implications for stress-related disease / T. Deak, M. Quinn, J. A. Cidlowski, N. C. Victoria, A. Z. Murphy, J. F. Sheridan // Stress. – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. 367–380.
25. Duman, C. H. Models of Depression / C. H. Duman // Vitamins and Hormones. – 2010. – Vol. 82, № 10. – P.1–21.
26. Guan, S. Z. Chronic unpredictable mild stress impairs erythrocyte immune function and changes T-lymphocyte subsets in a rat model of stress-induced depression / S. Z. Guan, J. W. Liu, E. F. Fang, T. B. Ng, Y. L. Lian, H. Ge // Environ Toxicol Pharmacol. – 2014. – Vol. 37, № 1. – P. 414–422.
27. Kudryavtseva, N. N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice / N. N. Kudryavtseva // Aggress Behav. – 1991. – Vol. 17, № 5. – P. 285–291.
28. Miguel, Z. De. Behavioral coping strategies in response to social stress are associated with distinct neuroendocrine, monoaminergic and immune response profiles in mice / Z. De. Miguel, O. Vegas, L. Garmendia, A. Arregi, G. Beitia, A. Azpiroz // Behav. Brain Res. – 2011. – Vol. 225, № 2. – P. 554–561.
29. Seo, J. S. Cellular and molecular basis for stress-induced depression / J. S. Seo, J. Wei, L. Qin, Y. Kim, Z. Yan, P. Greengard // Mol. Psychiatry. – 2017. – Vol. 22, № 10. – P. 1440–1447.

References

1. Андреева Л. А., Меzentseva М. В., Наровлянский А. Н., Нagaev I. Yu., Шаповал I. М., Шчербенко В. Е., Руссу Л. I., Мясоедов Н. Ф. Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противoinфекционной и иммуномодулирующей активностью [The perspectives of development of new peptide preparations for clinical use which have antiinfection and immune-modulating activity]. Инфекция и иммунитет [Infection and immunity], 2011, vol. 1, no. 2, pp. 171–176.
2. Ашмарин I. П., Королева С. В. Закономерности взаимодействия и функциональный континуум нейропептидов (на пути к единой концепции): обзор [Regularities of interaction and functional continuum of neuropeptides (on the way to a unified concept): overview]. Вестник Российской академии медицинских наук [Annals of the Russian academy of medical sciences], 2002, no. 6, pp. 40–48.
3. Булгакова О. С. Иммунитет и различные стадии стрессорного воздействия [Immunity and various stages of stress exposure]. Успехи современного естествознания [The successes of modern science], 2011, no. 4, pp. 31–35.
4. Glants S. Медико-биологическая статистика [Medicobiological statistics]. Moscow, Practice, 1999, 459 p.
5. Долгова В. I., Василенко Е. А. Социальный стресс как фактор дезадаптации личности [Social stress as a factor of maladaptation of personality]. Современное наукоёмкое технологическое [Modern high technology], 2016, no. 8, pp. 303–306.

6. Dolotov O. V., Eremin K. O., Andreeva L. A., Novosadova E. V., Raevskiy K. S., Myasoedov N. F., Grivennikov I. A. Semaks predotvrashchaet gibel' tirozingidrosilaza-polozhitel'nykh neyronov v smeshannoy neyrogliyal'noy kul'ture kletok srednego mozga embrionov krysy v modeli neyrotoksicheskogo povrezhdeniya 6-gidroksidofaminom [Semax prevents the death of tyrosine hydroxylase-positive neurons in a mixed neuroglial culture of rat embryo midbrain cells in a model of neurotoxic damage with 6-hydroxydopamine]. *Neyrokimiya [Neurochemistry]*, 2015, vol. 32, no. 4, pp. 317–321.
7. Engibaryan K. Zh., Bashkina O. A., Krasilova E. V., Kasymova E. B., Sergienko D. F. Osobennosti kletochnogo i gumoral'nogo zven'ev immuniteta u detey rannego vozrasta s khronicheskoy Epshteyna-Barr virusnoy infektsii [Features of cellular and humoral immunity in young children with chronic Epstein-Barr virus infection]. *Materialy Mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of the International Conference of the Caspian States "Actual Issues of Modern Medicine". Astrakhan, October 6–7, 2016]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 2016, pp. 91–93.
8. Zapadnyuk I. P., Zapadnyuk V. I., Zakhariya E. A., Zapadnyuk B. D. Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, sodержanie, ispol'zovanie v eksperimente [Laboratory animals. Cultivation, maintenance, use in experiment]. Kiev, Vyshcha school, 1983, 383 p.
9. Kasymova E. B., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M. Osobennosti immunnogo statusa i faktory riska khronicheskogo techeniya Epshteyna-Barr virusnoy infektsii u detey [Features of the immune status and risk factors for the chronic course of Epstein-Barr viral infection in children]. *Novaya nauka: Sovremennoe sostoyanie i puti razvitiya [New science: Current status and development paths]*, 2016, no. 8, pp. 16–20.
10. Kudryavtseva N. N. Serotonergicheskiy kontrol' agressivnogo povedeniya: novye podkhody – novye interpretatsii (obzor) [Serotonergic control of aggressive behavior: new approaches - new interpretations (review)]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova [Journal of Higher Nervous Activity. I.P. Pavlova]*, 2015, vol. 65, no. 5, pp. 546–563.
11. Magomedov M. M., Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N. Vliyanie proizvodnogo Fenotropila RGPU-154 na nekotorye pokazateli immunnogo otveta v usloviyakh eksperimental'noy depressii [Influence of the derivative of Phenotropil RGPU-154 on some parameters of the immune response under conditions of experimental depression]. *Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of International Scientific and Practical Conference "Actual issues of modern medicine". (Ekaterinburg, 12 March 2018)], Ekaterinburg, 2015, pp. 87–88.
12. Rozanov V. A. Stress i psikhicheskoe zdorov'e (neyrobiologicheskie aspekty) [Stress and mental health (neurobiological aspects)]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixiatriya [Social and clinical psychiatry]*, 2013, vol. 23, no. 1, pp. 79–86.
13. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya [A guide to preclinical drug research. Part One]. Ed. A.N. Mironov, Moscow, Grief and K, 2013, 944 p.
14. Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Murtaliev V. Kh., Bashkina O. A., Karaulov A. V., Myasoedov N. F., Andreeva L. A. Eksperimental'noe obosnovanie primeneniya Semaksa kak modulyatora immunnogo otveta na modeli "sotsial'nogo" stressa [Experimental justification of the using of semax as a modulator of immune reaction on the model of "social" stress]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of experimental biology and medicine]*, 2018, vol. 166, no. 12, pp. 718–722.
15. Samotrueva M. A., Teplyy D. L., Tyurenkov I. N. Eksperimental'nye modeli povedeniya [Experimental models of behavior]. *Estestvennye nauki [Natural Sciences]*, 2009, no. 2, pp. 140–152.
16. Serezhnikova T. K., Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Teplyy D. L., Khlebtsova E. B., Nasunova E. S. Izuchenie immunomoduliruyushchikh svoystv fenotropila na modeli informatsionnogo stressa [The study of immunomodulating properties of phenotropil on the model of information stress]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2011, vol. 6, no. 1, pp. 110–113.
17. Titov V. N. Biologicheskaya funktsiya stressa, vrozhdennyy immunitet, reaktsiya vospaleniya i arterial'naya gipertoniya [Biological function of a stress, congenital immunity, reaction of an inflammation and arterial hypertension]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]*, 2008, no. 12, pp. 3–16.
18. Tyurenkov I. N., Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L. Fenotropil kak modulyator urovnya tsitokinov v usloviyakh eksperimental'noy immunopatologii [Fenotropil as a modulator of the level of cytokines under experimental immunopathology]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]*, 2015, vol. 78, no. 12, pp. 15–17.
19. Fedorova O. V., Krayushkina N. G., Shefer E. G. Poststressovaya modulyatsiya organov immunogeneza [Post-stress modulation of immunogenesis organs]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of Volgograd State Medical University]*, 2010, vol. 3, no. 35, pp. 8–12.
20. Khavinson V. Kh., Kvetnoy I. M., Ashmarin I. P. Peptidergicheskaya regulyatsiya gomeostaza [Peptidergic regulation of homeostasis]. *Uspekhi sovrem. biologii [Advances in modern biology]*, 2002, vol. 122, no 2, pp. 190–203.
21. Yauzina N. A., Komleva Yu. K., Salmina A. B., Petrova M. M., Morozova G. A., Malinovskaya N. A., Gertsog G. E. Sovremennye eksperimental'nye modeli depressii [Modern experimental models of depression]. *Biomeditsina [Biomedicine]*, 2013, no 1, pp. 61–77.
22. Bali A., Jaggi A. S. Preclinical experimental stress studies: protocols, assessment and comparison. *Eur. J. Pharmacol.*, 2015, vol. 746, pp. 282–292.

23. Bondar N. P., Kovalenko I. L., Avgustinovich D. F., Kudryavtseva N. N. Influence of experimental context on the development of anhedonia in male mice exposed to chronic social stress. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova*, 2008, vol. 58, no. 2, pp. 238–246.
24. Deak T., Quinn M., Cidlowski J. A., Victoria N. C., Murphy A. Z., Sheridan J. F. Neuroimmune mechanisms of stress: sex differences, developmental plasticity, and implications for stress-related disease. *Stress*, 2015, vol. 18, no. 4, pp. 367–380.
25. Duman C. H. Models of Depression. *Vitamins and Hormones*, 2010, vol. 82, no. 10, pp. 1–21.
26. Guan S. Z., Liu J. W., Fang E. F., Ng T. B., Lian Y. L., Ge H. Chronic unpredictable mild stress impairs erythrocyte immune function and changes T-lymphocyte subsets in a rat model of stress-induced depression. *Environ Toxicol Pharmacol.*, 2014, vol. 37, no. 1, pp. 414–422.
27. Kudryavtseva N.N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. *Aggress Behav*, 1991, vol. 17, no. 5, pp 285–291.
28. Miguel Z. De., Vegas O., Garmendia L., Arregi A., Beitia G., Azpiroz A. Behavioral coping strategies in response to social stress are associated with distinct neuroendocrine, monoaminergic and immune response profiles in mice. *Behav Brain Res*, 2011, vol. 225, no. 2, pp. 554–561.
29. Seo J. S., Wei J., Qin L., Kim Y., Yan Z., Greengard P. Cellular and molecular basis for stress-induced depression. *Mol Psychiatry*, 2017, vol. 22, no. 10, pp. 1440–1447.