

УДК 616.45-001.1/3:616.89-008.447

DOI 10.17021/2020.15.3.79.85

© А.Л. Ясенявская, М.А. Самокруева, А.А. Цибизова,
Н.Ф. Мясоедов, Л.А. Андреева, 2020

ВЛИЯНИЕ ГЛИПРОЛИНОВ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ И ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ ОБЛАСТЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ «СОЦИАЛЬНОГО» СТРЕССА¹

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.

Самокруева 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.

Цибизова Александра Александровна, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-282-11-08, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Мясоедов Николай Федорович, доктор химических наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела, ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Россия, 123182, г. Москва, пл. академика Курчатова, д. 2, тел.: (499) 196-00-01, e-mail: nfm@img.ras.ru.

Андреева Людмила Александровна, руководитель сектора, ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Россия, 123182, г. Москва, пл. академика Курчатова, д. 2, тел.: (499) 196-02-16, e-mail: landr@img.ras.ru.

Одним из важных направлений развития физиологии и фармакологии является изучение влияния различных стрессогенных факторов и разработка способов фармакологической коррекции нарушенных функций организма в условиях стресса. Актуальным стал поиск потенциальных лекарственных средств, характеризующихся высокой степенью безопасности и оказывающих корригирующее действие в условиях измененных функций организма. В представленном эксперименте проведено исследование влияния нейропептидов, относящихся к группе глипролинов (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu), на интенсивность окислительно-восстановительных реакций в структурах головного мозга в условиях экспериментального «социального» стресса. Эксперимент проводили на нелинейных крысах-самцах, подвергавшихся воздействию «социального» стресса и получавших изучаемые глипролины внутривентрикулярно в дозах 100 мг/кг в течение 20 дней. В ходе эксперимента определяли спектрофотометрическим методом активность каталазы, исходное содержание малонового диальдегида, скорость спонтанного и аскорбатзависимого перекисного окисления липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга. Установлено, что под влиянием Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu наблюдается выраженное ингибирование процессов свободнорадикального окисления в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга, возникших на фоне стрессогенной нагрузки, что проявляется в снижении показателей окислительного процесса.

Ключевые слова: нейропептиды, глипролины, Селанк, «социальный» стресс, антиоксидантная активность.

THE INFLUENCE OF GLYPROLINES ON LIPID PEROXIDATION IN THE HYPOTHALAMIC AND PREFRONTAL AREAS OF THE BRAIN UNDER CONDITIONS OF “SOCIAL” STRESS

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.

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

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.

Tsibizova Aleksandra A., Senior teacher of department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-282-11-08, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Myasoedov Nikolay F., Dr. Sci. (Chem), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Department Head, Institute of molecular genetics National research center "Kurchatov Institute", Academician Kurchatov Square, 2, Moscow, 123182, Russia, tel.: (499) 196-00-01, e-mail: nfm@img.ras.ru.

Andreeva Lyudmila A., Sector Leader, Institute of molecular genetics National research center "Kurchatov Institute", Academician Kurchatov Square, 2, Moscow, 123182, Russia, tel.: (499) 196-02-16, e-mail: landr@img.ras.ru.

One of the important directions in the development of physiology and pharmacology is the study of the influence of various stress factors and the development of methods for pharmacological correction of impaired body functions under stress. The search for potential drugs characterized by a high degree of safety and having a corrective effect in conditions of altered body functions is urgent. In this experiment we studied the effect of neuropeptides belonging to the glyproline group (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Selank), Pro-Gly-Pro and Pro-Gly-Pro-Leu) on the intensity of redox reactions in the structures of the brain under conditions of experimental "social" stress. The experiment was carried out on non-linear male rats, which were exposed to "social" stress for 20 days and received the studied glyprolines intraperitoneally at doses of 100 mg / kg for 20 days. During the experiment the catalase activity, the initial content of malondialdehyde, the rate of spontaneous and ascorbate-dependent lipid peroxidation in the hypothalamic and prefrontal regions of the brain were determined by the spectrophotometric method. It was found that under the influence of Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Selank), Pro-Gly-Pro and Pro-Gly-Pro-Leu, there is a pronounced inhibition of free radical oxidation processes in the hypothalamic and prefrontal regions of the brain that have arisen against the background of stressful load which is manifested by a decrease in the indicators of the oxidative process.

Key words: *neuropeptides, glyprolines, Selank, "social" stress, antioxidant activity.*

Введение. Последние десятилетия отмечены важными достижениями в исследовании процессов свободнорадикального окисления. Доказано, что подобные процессы непрерывно протекают в живых организмах и поддерживаются на определенном уровне, обеспечивая тем самым постоянство внутренней среды и оптимальную скорость метаболизма. Установлено, что изменение скорости свободнорадикального окисления является основой молекулярного механизма повреждения биологических мембран [10, 11]. Дестабилизация прооксидантных и антиоксидантных процессов является патогенетическим звеном развития заболеваний различных систем организма, что наиболее ярко проявляется в развитии аутоиммунных, нейродегенеративных, онкологических и многих других патологических состояний [16, 18, 20]. Доказано, что активация свободнорадикальных процессов в организме напрямую сопряжена с воздействием различных стрессогенных факторов. Научный поиск показал, что любая стрессорная реакция сопровождается увеличением концентрации свободных радикалов, результатом чего является развитие окислительного стресса [7, 9, 19].

С учетом вышеизложенного несомненно необходима потребность поиска средств своевременной коррекции окислительно-восстановительных процессов. Особый интерес в данном направлении вызывают нейропептиды, которые, являясь регуляторными пептидами, обладают неоспоримыми преимуществами, такими как высокая эффективность, безопасность и отсутствие токсичности [1, 5, 14, 15]. Установлено, что данный вид биологически активных соединений участвует в процессах регуляции обмена веществ и поддержании гомеостаза, оказывает воздействие на иммунные процессы и функции высшей нервной системы (память, обучение, сон) и др. [2, 6, 8]. Одним из представителей данной группы является нейропептидный препарат Селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) – синтетический аналог эндогенного пептида тафтцина, который оказывает психоактивирующее действие [3, 4, 12]. Наряду с уже зарегистрированным препаратом Селанк, активно изучаются новые синтезированные соединения из семейства глипролинов (Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu), что определяет необходимость детального исследования их фармакологической активности, в том числе их влияния на процессы свободнорадикального окисления [13, 17].

В связи с этим целью представленной работы стала оценка антиоксидантной активности глипролинов Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (Селанк), Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu в условиях «социального» стресса.

Материалы и методы исследования. Работа проведена на беспородных крысах-самцах, содержащихся в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский

университет» Минздрава России. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (ГОСТ Р 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и протоколу Этического комитета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России № 8 от 24.10.2015 г.

При проведении исследований все крысы были распределены на группы (n = 10): контрольная группа с интактными животными; группа особей, подвергавшихся «социальному» стрессу на протяжении 20 дней; опытные группы животных с «социальным» стрессом, получавшие в течение 20 дней нейропептидные соединения (Селанк, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu, соответственно), которые вводили внутривентрикулярно в дозе 100 мкг/кг.

«Социальный» стресс воспроизводили путем попарного размещения крыс в клетки, где создавались условия для того, чтобы животные могли видеть, слышать и ощущать запахи друг друга, при полном отсутствии физического взаимодействия. Ежедневно на 10 мин перегородку снимали и наблюдали за межсамцовыми конфронтациями, в результате чего далее формировались группы животных с агрессивным и субмиссивным типами поведения.

Интенсивность окислительно-восстановительных процессов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга оценивали, определяя активность каталазы, исходное содержание малонового диальдегида (МДА), скорость спонтанного и аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов (АСК-зависимого ПОЛ), используя метод спектрофотометрии.

Результаты эксперимента, полученные с использованием параметрического метода (определение t-критерия Стьюдента), статистически обрабатывали, применяя программы Microsoft Office Excel 2007 («Microsoft», США) и BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1 («AnalystSoft Inc.», США). Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты изучения воздействия глипролинов на интенсивность окислительно-восстановительных реакций в условиях экспериментального «социального» стресса представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Влияние глипролинов на показатели перекисного окисления и активность каталазы в гипоталамической области головного мозга в условиях «социального стресса»

Экспериментальные группы животных	Уровень ПОЛ			Активность каталазы, %
	Исходный уровень МДА, М ± m, нмоль/г ткани	Скорость спонтанного ПОЛ, М ± m, нмоль/г×ч	Скорость аскорбат-зависимого ПОЛ, М ± m, нмоль/г×ч	
Контроль	26,5 ± 2,1	2,2 ± 0,3	14,6 ± 1,0	5,5 ± 0,5
Животные с агрессивным типом поведения				
«Социальный» стресс	41,1 ± 3,1**	5,0 ± 0,6***	21,5 ± 1,5**	8,4 ± 0,8**
«Социальный» стресс + Селанк (100 мкг/кг/сут)	29,6 ± 2,8 [#]	2,4 ± 0,2 ^{##}	14,0 ± 1,1 ^{###}	5,4 ± 0,6 [#]
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут)	32,8 ± 3,0	3,0 ± 0,3 [#]	14,8 ± 1,4 ^{##}	5,8 ± 0,5 [#]
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro-Leu (100 мкг/кг/сут)	34,5 ± 3,1	3,2 ± 0,4 [#]	17,1 ± 1,6	7,0 ± 0,5*
Животные с субмиссивным типом поведения				
«Социальный» стресс	43,3 ± 3,6***	4,7 ± 0,4***	24,5 ± 2,1**	8,2 ± 0,7**
«Социальный» стресс + Селанк (100 мкг/кг/сут)	28,4 ± 3,5 [#]	2,5 ± 0,3 ^{##}	15,3 ± 1,1 ^{###}	5,8 ± 0,6 [#]
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут)	28,6 ± 3,4 [#]	2,8 ± 0,2 ^{##}	15,1 ± 0,8 ^{###}	6,2 ± 0,6 [#]
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro-Leu (100 мкг/кг/сут)	31,5 ± 2,6 [#]	3,1 ± 0,4 [#]	17,3 ± 1,2 [#]	6,0 ± 0,5 [#]

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно стрессированных животных (t-критерий Стьюдента)

Моделирование «социального» стресса приводило к статистически значимому повышению содержания продуктов перекисного окисления в гипоталамической области головного мозга крыс как в группе крыс-агрессоров, так и у животных-жертв по сравнению с контрольной группой: исходный уровень МДА увеличился на 55 % ($p < 0,01$) и 63 % ($p < 0,001$), соответственно; скорость спонтанного ПОЛ – в более чем 2 раза ($p < 0,001$); скорость АСК-зависимого ПОЛ – в 1,5 раз ($p < 0,01$) и 1,7 раза

($p < 0,01$), соответственно, а активность каталазы повысилась в среднем на 50 % ($p < 0,01$).

В группе животных с агрессивным типом поведения в условиях введения Селанка, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu отмечалось снижение исходного уровня МДА на 28 % ($p < 0,05$), 20 % ($p > 0,05$) и 16 % ($p > 0,05$), соответственно; скорость спонтанного ПОЛ снижалась в сравнении с группой животных с «социальным» стрессом: на 52 % ($p < 0,01$), 40 % ($p < 0,05$), 36 % ($p < 0,05$) соответственно; скорость АСК-зависимого ПОЛ уменьшилась на 35 % ($p < 0,01$), 31 % ($p < 0,05$), 21 % ($p > 0,05$) соответственно; активность каталазы снизилась по сравнению с группой «социального» стресса на 36 % ($p < 0,05$), 31 % ($p < 0,05$) и 17 % ($p > 0,05$), соответственно.

В группе животных с субмиссивным типом поведения наблюдались идентичные статистически значимые изменения. Исходный уровень МДА снижался относительно группы животных с «социальным» стрессом под влиянием Селанка и Pro-Gly-Pro на 34 % ($p < 0,05$), Pro-Gly-Pro-Leu – на 27 % ($p < 0,05$), соответственно. Скорость спонтанного и аскорбат-зависимого ПОЛ на фоне воздействия Селанка уменьшалась на 47 % ($p < 0,01$) и 38 % ($p < 0,01$) по сравнению со стрессированной группой; под влиянием Pro-Gly-Pro данные показатели снизились в среднем на 40 % ($p < 0,01$), а на фоне введения Pro-Gly-Pro-Leu – в среднем на 30 % ($p < 0,05$). Введение глипролиновых соединений привело к статистически значимому снижению активности каталазы более чем на 25 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой стрессированных животных.

Таблица 2

Влияние глипролинов на показатели перекисного окисления и активность каталазы в префронтальной зоне головного мозга в условиях «социального стресса»

Экспериментальные группы животных	Уровень ПОЛ			Активность каталазы, %
	Исходный уровень МДА, М ± m, нмоль/г ткани	Скорость спонтанного ПОЛ, М ± m, нмоль/г×ч	Скорость аскорбат-зависимого ПОЛ, М ± m, нмоль/г×ч	
Контроль	18,2 ± 1,5	4,5 ± 0,4	14,3 ± 1,3	6,5 ± 0,7
Животные с агрессивным типом поведения				
«Социальный» стресс	32,1 ± 3,2**	7,8 ± 0,8**	24,2 ± 2,1**	10,3 ± 1,1*
«Социальный» стресс + Селанк (100 мкг/кг/сут)	21,7 ± 2,5 [#]	5,2 ± 0,7 [#]	15,1 ± 1,4 ^{##}	8,2 ± 1,1
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут)	22,7 ± 3,0 [#]	4,7 ± 0,5 ^{##}	16,4 ± 1,6 [#]	6,9 ± 0,5 [#]
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro-Leu (100 мкг/кг/сут)	20,8 ± 2,2 [#]	4,4 ± 0,6 ^{##}	17,0 ± 1,2 [#]	6,5 ± 0,6 [#]
Животные с субмиссивным типом поведения				
«Социальный» стресс	27,3 ± 2,1**	8,7 ± 0,8***	23,1 ± 1,8**	11,2 ± 1,2**
«Социальный» стресс + Селанк (100 мкг/кг/сут)	19,4 ± 1,6 [#]	4,7 ± 0,5 ^{##}	16,4 ± 1,4 [#]	7,2 ± 0,9 [#]
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут)	21,6 ± 1,8	6,8 ± 0,6	15,7 ± 1,7 [#]	6,9 ± 0,8 [#]
«Социальный» стресс + Pro-Gly-Pro-Leu (100 мкг/кг/сут)	20,5 ± 1,6 [#]	5,4 ± 0,8 [#]	16,8 ± 1,3 [#]	7,7 ± 0,9 [#]

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно стрессированных животных (t-критерий Стьюдента).

При исследовании процессов свободнорадикального окисления в префронтальной зоне головного мозга крыс, подверженных воздействию «социального» стресса, было отмечено повышение продуктов перекисного окисления по сравнению с контролем в группах животных с агрессивным и субмиссивным типами поведения: уровень МДА увеличился в 1,8 раза ($p < 0,01$) и 1,5 раза ($p < 0,01$); скорость спонтанного ПОЛ – в 1,7 ($p < 0,01$) и 1,9 ($p < 0,001$) раза; скорость АСК-зависимого ПОЛ в среднем в 1,7 раза ($p < 0,01$), а активность каталазы – повысилась в 1,6 ($p < 0,05$) и 1,7 раза ($p < 0,01$), соответственно.

В группе животных с агрессивным типом поведения под воздействием Селанка, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu отмечалось изменение всех показателей свободнорадикального окисления по сравнению с группой стрессированных животных: исходный уровень МДА уменьшился на 32 % ($p < 0,05$), 29 % ($p < 0,05$) и 35 % ($p < 0,01$); скорость спонтанного и аскорбат-зависимого ПОЛ снизилась на 33 % ($p < 0,05$), 40 % ($p < 0,01$), 44 % ($p < 0,01$) и 38 % ($p < 0,01$), 32 % ($p < 0,05$); 30 % ($p < 0,05$); активность каталазы снизилась на 20 % ($p > 0,05$), 33 % ($p < 0,05$) и 37 % ($p < 0,05$), соответственно.

Аналогичная тенденция в изменениях показателей процесса свободнорадикального окисления наблюдалась и в группе животных с субмиссивным типом поведения. На фоне введения Селанка отмечено понижение уровня МДА на 29 % ($p < 0,05$), скорости спонтанного и АСК-зависимого ПОЛ на 46 % ($p < 0,01$) и 29 % ($p < 0,05$), соответственно, активности каталазы на 35 % ($p < 0,05$) относительно стрессированных животных. Введение Pro-Gly-Pro привело к снижению перечисленных показателей на 21 % ($p > 0,05$), 22 % ($p > 0,05$), 32 % ($p < 0,05$) и 38 % ($p < 0,05$). Схожие статистически значимые изменения отмечены и при введении Pro-Gly-Pro-Leu: уровень МДА снизился в 1,3 раза ($p < 0,05$); скорость спонтанного и АСК-зависимого ПОЛ – в 1,4 раза ($p < 0,05$) и в 1,3 раза ($p < 0,05$), соответственно; активность каталазы – на 31 % ($p < 0,05$).

Полученные результаты изучения влияния глипролинов на интенсивность окислительно-восстановительных реакций в структурах головного мозга сопоставимы с результатами изучения антиоксидантной активности нейропептидных препаратов, содержащих аминокислоты пролин, глицин и лейцин. Согласно результатам научных исследований аминокислоты служат «ловушками» супероксидного аниона, в их присутствии отмечается ускорение процессов восстановления молекулярного кислорода [3, 14].

Заключение. Принимая во внимание полученные результаты исследования, можно сделать вывод о том, что под влиянием изучаемых нейропептидов (Селанк, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu), относящихся к группе глипролинов, наблюдается выраженное ингибирование процессов свободнорадикального окисления в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга, возникших на фоне стрессогенной нагрузки, что свидетельствует о наличии антиоксидантной активности у исследуемых соединений.

Список литературы

1. Андреева, Л. А. Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противoinфекционной 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. doi: 10.15789/2220-7619-2011-2-171-176.
2. Антипова, Т. А. Нейропротекторные свойства *in vitro* новых замещённых глипролинов / Т. А. Антипова, К. Н. Колясникова, Ю. С. Волкова, П. И. Антипов, Е. А. Кузнецова, С. В. Николаев // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2018. – № 3. – С. 31–36.
3. Бобынцев, И. И. Влияние пептида АКТГ 4-7-ППП на перекисное окисление липидов в печени крыс и активность сывороточных трансаминаз в условиях иммобилизационного стресса / И. И. Бобынцев, А. А. Крюков, О. М. Шепелева, А. В. Иванов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 8. – С. 18–21.
4. Бобынцев, И. И. Влияние селанка на функциональное состояние гепатоцитов крыс при остром и хроническом эмоционально-болевым стрессе / И. И. Бобынцев, Е. В. Фоменко, А. А. Крюков, А. В. Иванов, Л. А. Андреева, Н. Ф. Мясоедов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – № 2. – С. 11–15. doi: 10.1007/s10517-017-3817-8.
5. Вьюнова, Т. В. Синтез и исследования простых глипролинов / Т. В. Вьюнова, Л. А. Андреева, К. В. Шевченко, В. П. Шевченко, Н. Ф. Мясоедов // Нейрохимия. – 2016. – Т. 33, № 3. – С. 230–237.
6. Гусев, Е. И. Эффективность семакса при лечении больных на разных стадиях ишемического инсульта / Е. И. Гусев, М. Ю. Мартынов, Е. В. Костенко, Л. В. Петрова, С. Н. Бобырева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 3–2. – С. 61–68.
7. Касьмова, Е. Б. Свободно-радикальный статус у пациентов с герпесвирусной инфекцией / Е. Б. Касьмова, М. М. Бен, О. А. Башкина // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 55.
8. Самотруева, М. А. Глипролины как модуляторы иммунореактивности в условиях «социального» стресса / М. А. Самотруева, А. Л. Ясенявская, О. А. Башкина, Н. Ф. Мясоедов, Л. А. Андреева // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 224–230. doi: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-224-230.
9. Bali, A. Preclinical experimental stress studies : protocols, assessment and comparison / A. Bali, A. S. Jaggi // European Journal of Pharmacology. – 2015. – Vol. 746. – P. 282–292. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.10.017.
10. Barrera, G. Lipid peroxidation : control of cell proliferation, cell differentiation and cell death / G. Barrera, S. Pizzimenti, M. U. Dianzani // Molecular Aspects of Medicine. – 2008. – Vol. 29, № 1–2. – P. 1–8. doi: 10.1016/j.mam.2007.09.012.
11. Gaschler, M. M. Lipid peroxidation in cell death / M. M. Gaschler, B. R. Stockwell // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2017. – Vol. 482, № 3. – P. 419–425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
12. Kasian, A. Peptide Selank Enhances the Effect of Diazepam in Reducing Anxiety in Unpredictable Chronic Mild Stress Conditions in Rats / A. Kasian, T. Kolomin, L. Andreeva, E. Bondarenko, N. Myasoedov, P. Slominsky, M. Shadrina // Behavioural Neurology. – 2017. – Vol. 2017. – P. 5091027. doi: 10.1155/2017/5091027.

13. Koliq, L. G. Selank, Peptide Analogue of Tuftsin, Protects Against Ethanol-Induced Memory Impairment by Regulating of BDNF Content in the Hippocampus and Prefrontal Cortex in Rats / L. G. Koliq, A. V. Nadorova, T. A. Antipova, S. V. Kruglov, V. S. Kudrin, A. D. Durnev // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2019. – Vol. 167, № 5. – P. 641–644. doi: 10.1007/s10517-019-04588-9.
14. Lebedeva, I. S. Effects of Semax on the Default Mode Network of the Brain / I. S. Lebedeva, Y. R. Panikratova, O. Y. Sokolov, D. A. Kupriyanov, A. D. Rumshiskaya, N. V. Kost, N. F. Myasoedov // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2018. – Vol. 165, № 5. – P. 653–656. doi: 10.1007/s10517-018-4234-3.
15. Medvedeva, E. V. The peptide semax affects the expression of genes related to the immune and vascular systems in rat brain focal ischemia : genome-wide transcriptional analysis / E. V. Medvedeva, V. G. Dmitrieva, O. V. Povarova, S. A. Limborska, V. I. Skvortsova, N. F. Myasoedov, L. V. Dergunova // *BMC Genomics*. – 2014. – Vol. 15. – P. 228. doi: 10.1186/1471-2164-15-228.
16. Niki, E. Lipid peroxidation products as oxidative stress biomarkers / E. Niki // *Biofactors*. – 2008. – Vol. 34, № 2. – P. 171–180. doi: 10.1002/biof.5520340208.
17. Povarov, I. S. Effect of Selank on Spontaneous Synaptic Activity of Rat Hippocampal CA1 Neurons / I. S. Povarov, R. V. Kondratenko, V. I. Derevyagin, N. F. Myasoedov, V. G. Skrebitsky // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 162, № 5. – P. 640–642. doi: 10.1007/s10517-017-3676-3.
18. Ramana, K. V. Lipid Peroxidation Products in Human Health and Disease 2016 / K. V. Ramana, S. Srivastava, S. S. Singhal // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 2163285. doi: 10.1155/2017/2163285.
19. Shi, Y. Acidic amino acids : A new-type of enzyme mimics with application to biosensing and evaluating of antioxidant behavior / Y. Shi, L. Liu, Y. Yu, Y. Long, H. Zheng // *Spectrochim Acta A, Mol Biomol Spectrosc*. – 2018. – № 201. – P. 367–375. doi: 10.1016/j.saa.2018.05.024.
20. Tsikas, D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples : Analytical and biological challenges / D. Tsikas // *Analytical Biochemistry*. – 2017. – № 524. – P. 13–30. doi: 10.1016/j.ab.2016.10.021.

References

1. Andreeva L. A., Mezentseva M. V., Narovlyanskiy A. N., Nagaev I. Yu., Shapoval I. M., Shcherbenko V. E., Russu L. I., Myasoedov N. F. Perspektivy sozdaniya novykh peptidnykh lekarstvennykh preparatov, obladayushchikh protivoinfeksionnoy i immunomoduliruyushchey aktivnost'yu [The perspectives of development of new peptide preparations for clinical use which have anti-infection and immune-modulating activity]. *Infektsiya i immunitet [Infection and immunity]*, 2011, vol. 1, no. 2, pp. 171–176. doi: 10.15789/2220-7619-2011-2-171-176.
2. Antipova T. A., Kolyasnikova K. N., Volkova Yu. S., Antipov P. I., Kuznetsova E. A., Nikolaev S. V. Neyroprotektornye svoystva in vitro novykh zameshchennykh gliprolinov [Neuroprotective properties in vitro of new substituted giprolins]. *Farmakokinetika i farmakodinamika [Pharmacokinetics and pharmacodynamics]*, 2018, vol. 3, pp. 31–36.
3. Bobyntsev I. I., Kryukov A. A., Shepeleva O. M., Ivanov A. V. Vliyanie peptida AKTG 4-7-PGP na perekisnoe okislenie lipidov v pecheni krysa i aktivnost' syvorotochnykh transaminaz v usloviyakh immobilizatsionnogo stressa [The effect of acth-(4-7)-pgp peptide on lipid peroxidation in liver and activity of serum transaminases in rats under acute and chronic immobilization stress conditions]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and clinical pharmacology]*, 2015, vol. 78, no. 8, pp. 18–21.
4. Bobyntsev I. I., Fomenko E. V., Kryukov A. A., Ivanov A. V., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. Vliyanie selanka na funktsional'noe sostoyanie gepatotsitov krysa pri ostrom i khronicheskom emotsional'no-bolevom stresse [Effect of Selank on Functional State of Rat Hepatocytes under Conditions of Restraint Stress]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and clinical pharmacology]*, 2019, no. 2, pp. 11–15. doi: 10.1007/s10517-017-3817-8.
5. V'yunova T. V., Andreeva L. A., Shevchenko K. V., Shevchenko V. P., Myasoedov N. F. Sintez i issledovaniya prostykh gliprolinov [Synthesis and research of simple giprolins]. *Neyrokimiya [Neurochemistry]*, 2016, vol. 33, no. 3, pp. 230–237.
6. Gusev E. I., Martynov M. Y., Kostenko E. V., Petrova L. V., Bobyeva S. N. Effektivnost' semaksa pri lechenii bol'nykh na raznykh stadiyakh ishemiicheskogo insulta [The efficacy of semax in the treatment of patients at different stages of ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2018, no. 118, no. 3-2, pp. 61–68. doi: 10.17116/jnevro20181183261-68.
7. Kasymova E. B., Ben M. M., Bashkina O. A. Svobodno-radikal'nyy status u patsientov s gerpessvirusnoy infektsiey [Free-radical status in patients with herpesviral infection]. *Allergologiya i immunologiya [Allergology and Immunology]*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 55.
8. Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Bashkina O. A., Myasoedov N. F., Andreeva L. A. Gliproliny kak modulyatory immunoreaktivnosti v usloviyakh «sotsial'nogo» stressa [Glyprolines as modulators of immunoreactivity within conditions of “social” stress]. *Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy and pharmacology]*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. 224–230. doi: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-224-230.

9. Bali A., Jaggi A. S. Preclinical experimental stress studies : protocols, assessment and comparison. *European Journal of Pharmacology*, 2015, vol. 746, pp. 282–292. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.10.017.
10. Barrera G., Pizzimenti S., Dianzani M.U. Lipid peroxidation: control of cell proliferation, cell differentiation and cell death. *Molecular Aspects of Medicine*, 2008, vol. 29, no. 1-2, pp. 1–8. doi: 10.1016/j.mam.2007.09.012.
11. Gaschler M. M., Stockwell B. R. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2017, vol. 482, no. 3, pp. 419–425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
12. Kasian A., Kolomin T., Andreeva L., Bondarenko E., Myasoedov N., Slominsky P., Shadrina M. Peptide Selank Enhances the Effect of Diazepam in Reducing Anxiety in Unpredictable Chronic Mild Stress Conditions in Rats. *Behavioural Neurology*, 2017, vol. 2017, pp. 5091027. doi: 10.1155/2017/5091027.
13. Kolik L. G., Nadorova A. V., Antipova T. A., Kruglov S. V., Kudrin V. S., Durnev A. D. Selank, Peptide Analogue of Tuftsin, Protects Against Ethanol-Induced Memory Impairment by Regulating of BDNF Content in the Hippocampus and Prefrontal Cortex in Rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2019, vol. 167, no. 5, pp. 641–644. doi: 10.1007/s10517-019-04588-9.
14. Lebedeva I. S., Panikratova Y. R., Sokolov O. Y., Kupriyanov D. A., Rumshiskaya A. D., Kost N. V., Myasoedov N. F. Effects of Semax on the Default Mode Network of the Brain. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2018, vol. 165, no. 5, pp. 653–656. doi: 10.1007/s10517-018-4234-3.
15. Medvedeva E. V., Dmitrieva V. G., Povarova O. V., Limborska S. A., Skvortsova V. I., Myasoedov N. F., Dergunova L.V. The peptide semax affects the expression of genes related to the immune and vascular systems in rat brain focal ischemia: genome-wide transcriptional analysis. *BMC Genomics*, 2014, vol. 24, pp. 228. doi: 10.1186/1471-2164-15-228.
16. Niki E. Lipid peroxidation products as oxidative stress biomarkers. *Biofactors*, 2008, vol. 34, no. 2, pp. 171–180. doi: 10.1002/biof.5520340208.
17. Povarov I. S., Kondratenko R. V., Derevyagin V. I., Myasoedov N. F., Skrebitsky V. G. Effect of Selank on Spontaneous Synaptic Activity of Rat Hippocampal CA1 Neurons. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2017, vol. 162, no. 5, pp. 640–642. doi: 10.1007/s10517-017-3676-3.
18. Ramana K. V., Srivastava S., Singhal S. S. Lipid Peroxidation Products in Human Health and Disease 2016. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, vol. 2017, pp. 2163285. doi: 10.1155/2017/2163285.
19. Shi Y., Liu L., Yu Y., Long Y., Zheng H. Acidic amino acids: A new-type of enzyme mimics with application to biosensing and evaluating of antioxidant behavior. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2018, no. 201, pp. 367–375. doi: 10.1016/j.saa.2018.05.024.
20. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry*, 2017, no. 524, pp. 13–30. doi: 10.1016/j.ab.2016.10.021.