

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР

«КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»

На правах рукописи



Марков Дмитрий Дмитриевич

**ЭФФЕКТЫ N-КОНЦЕВЫХ ФРАГМЕНТОВ АКТГ В ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
МОДЕЛИ ДЕПРЕССИИ**

Специальность - 1.5.5 - Физиология человека и животных

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
кандидат биологических наук
Олег Валентинович Долотов

Москва - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	5
1. ВВЕДЕНИЕ.....	7
1.1. Актуальность проблемы и степень ее разработанности.....	7
1.2. Цель работы.....	9
1.3. Научная новизна исследования.....	10
1.4. Теоретическая и практическая значимость работы.....	11
1.5. Методология и методы исследования.....	12
1.6. Степень достоверности результатов исследований.....	12
1.7. Положения, выносимые на защиту.....	12
1.8. Личный вклад автора.....	13
1.9. Апробация материалов диссертации.....	13
1.10. Публикации.....	14
1.11. Структура и объем диссертации.....	14
2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
2.1. Депрессия.....	15
2.1.1. Общая характеристика депрессии.....	15
2.1.2. Фармакологическое лечение депрессии.....	16
2.1.3. Модели депрессии.....	19
2.1.4. Этиология и гипотезы возникновения депрессии.....	20
2.2. Воспалительная гипотеза депрессии.....	21
2.3. Экспериментальная эндотоксемия.....	23
2.4. Воспалительная модель депрессии.....	25
2.5. Нарушение функционирования ГГНС при депрессии.....	31
2.6. Нейротрофиновая гипотеза депрессии.....	34
2.7. Меланокортины.....	36
2.8. Противовоспалительные эффекты меланокортинов.....	38
2.9. Регуляция ГГНС меланокортинами.....	41

2.10. Регуляция ГГНС меланокортинами при воспалении.....	44
2.11. Нейротрофические эффекты меланокортинов.....	46
2.12. Влияние меланокортинов на депрессивноподобное и тревожное поведение.....	47
2.13. Роль меланокортинов в мотивационном и гедонистическом поведении.....	50
3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
3.1. Экспериментальные животные.....	54
3.2. Введение препаратов и экспериментальные группы животных.....	54
3.3. Экспериментальная эндотоксемия.....	55
3.4. Тест «открытое поле».....	56
3.5. Оценка уровня потребления корма.....	56
3.6. Оценка уровня ангедонии (тест предпочтения раствора сахарозы).....	57
3.7. Определение бактериального эндотоксина.....	57
3.8. Определение уровней TNF- α и кортикостерона.....	57
3.9. Определение уровня представленности транскриптов методом ПЦР в реальном времени.....	58
3.10. Статистическая обработка результатов.....	60
4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	61
4.1. Влияние ЛПС, α-МСГ и АКГГ4-10 на экспрессию мРНК генов, вовлеченных в функционирование нервной, иммунной и нейроэндокринной систем.....	61
4.1.1. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКГГ4-10 на экспрессию мРНК BDNF в гиппокампе.....	61
4.1.2. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКГГ4-10 на экспрессию мРНК GR в гиппокампе.....	65
4.1.3. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКГГ4-10 на экспрессию мРНК IL-1 β в гипофизе, гипоталамусе, гиппокампе.....	69

4.1.4. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на экспрессию мРНК IL-6 в гипофизе, гипоталамусе, гиппокампе.....	73
4.1.5. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на экспрессию мРНК TNF- α в гипофизе, гипоталамусе, гиппокампе.....	75
4.1.6. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на экспрессию мРНК mPGES-1 в гипофизе, гипоталамусе, гиппокампе.....	79
4.1.7. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на экспрессию мРНК iNOS в гипофизе, гипоталамусе, гиппокампе.....	83
4.1.8. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на экспрессию мРНК MC4R в гипофизе, гипоталамусе, гиппокампе.....	87
4.1.9. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на экспрессию мРНК POMC, AVP, CRH, TrkB в гипофизе, гипоталамусе, гиппокампе.....	90
4.2. Влияние ЛПС, α-МСГ и АКТГ4-10 на уровень кортикостерона и TNF-α.....	91
4.2.1. Влияние АКТГ4-10 на уровень кортикостерона в сыворотке крови крысы.....	91
4.2.2. Влияние АКТГ4-10 на уровень TNF- α в сыворотке крови крысы.....	95
4.3. Влияние ЛПС, α-МСГ и АКТГ4-10 на поведение животных.....	97
4.3.1. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на двигательную активность.....	97
4.3.2. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на потребление корма.....	101
4.3.3. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на массу тела.....	104
4.3.4. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на потребление жидкости.....	106
4.3.5. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на предпочтение раствора сахарозы.....	109
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
6. ВЫВОДЫ.....	118
7. СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ....	119
8. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	125

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ - адренокортикотропный гормон

ГГНС - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

кДа - килодальтон

ЛПС – липополисахарид

мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЦНС – центральная нервная система

α -МСГ - α -меланоцитстимулирующий гормон

β -МСГ - β -меланоцитстимулирующий гормон

γ -МСГ - γ -меланоцитстимулирующий гормон

ASP – сигнальный белок агути

AGRP – белок, родственник белку агути

AVP – аргинин-вазопрессин

BDNF – нейротрофический фактор мозга

cAMP – циклический аденозинмонофосфат

COX-2 – циклооксигеназа 2

CRH - кортиколиберин

DEX/CRH тест – дексаметазон-кортиколибериновый тест

GR – глюкокортикоидный рецептор

HS014 – селективный антагонист меланокортинового рецептора 4 типа

HS024 – селективный антагонист меланокортинового рецептора 4 типа

IFN- γ – интерферон гамма

iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота

IL-1 β – интерлейкин 1 β

IL-6 – интерлейкин 6

MC1R – меланокортиновый рецептор 1 типа

MC2R – меланокортиновый рецептор 2 типа

MC3R – меланокортиновый рецептор 3 типа

MC4R – меланокортиновый рецептор 4 типа

MC5R – меланокортиновый рецептор 5 типа

mPGES-1 – микросомальная простагландин E-синтаза-1

MT-II – меланотан 2

NGF – фактор роста нервов

NO – оксид азота

NSAIDs - нестероидные противовоспалительные препараты

PGE₂ – простагландин E2

POMC – проопиомеланокортин

SHU 9119 – антагонист меланокортиновых рецепторов 3 и 4 типа и агонист меланокортиновых рецепторов 1 и 5 типа

TNF- α – фактор некроза опухолей α

TrkB – тирозинкиназный рецептор B

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Актуальность проблемы и степень ее разработанности

В настоящее время депрессия является одним из наиболее распространенных психических расстройств в мире. Несмотря на многочисленные исследования в области нейробиологии депрессии, этиология и патофизиология этого заболевания остаются по-прежнему плохо изученными. Разнообразие симптомов депрессии указывает на вовлеченность в манифестацию этого заболевания различных систем организма и отделов мозга. Существует несколько гипотез развития депрессии (в частности, моноаминовая, нейротрофиновая, нейроэндокринная, иммунная), однако ни одну из них нельзя назвать основной и определяющей. Отсутствие понимания точных нейробиологических механизмов развития депрессии осложняет поиск новых эффективных препаратов для лечения этого заболевания. Большинство современных антидепрессантов, за небольшим исключением, представляют собой производные препаратов, открытых и разработанных более 60 лет назад. Данные препараты направлены на нормализацию уровня нейромедиаторов и их применение основывается на моноаминовой гипотезе развития депрессии, связанной с нарушением уровней ключевых нейромедиаторов в мозге. Данная гипотеза не дает ответов на все вопросы и в последнее время подвергается все большей критике со стороны исследователей. Сами антидепрессанты оказываются неэффективными для значительной части пациентов, страдающих депрессией, и, кроме того, обладают существенными побочными эффектами, что накладывает ограничения на их применение. Помимо побочных эффектов и резистентности к антидепрессантам еще одним существенным недостатком является необходимость их продолжительного приема для достижения терапевтического эффекта.

Согласно современным представлениям, депрессия это гетерогенное и многофакторное заболевание. Триггерные механизмы возникновения депрессии

индивидуальны для каждого пациента, также как индивидуален и определенный комплекс клинически проявляемых симптомов депрессии. Каждый пациент, страдающий депрессией, характеризуется своим профилем физиологических, биохимических и генетических изменений, ассоциированных с заболеванием. Кроме того, значительная часть пациентов не испытывает долговременных улучшений при приеме антидепрессантов, что говорит о различной восприимчивости к лекарственным препаратам этого класса. Хорошо известно, что у части пациентов с депрессией наблюдается увеличение уровня цитокинов, что свидетельствует об активации иммунной системы, повышенный уровень кортизола, указывающий на дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также сниженный уровень BDNF в сыворотке крови. При этом показано, что у таких пациентов, нормализация функционирования иммунной и нейроэндокринной систем сопровождается улучшением депрессивной симптоматики, а прием антидепрессантов приводит к увеличению уровня BDNF. Однако специфических лекарственных препаратов, направленных на терапию депрессии, разработка которых была бы основана на воспалительной, нейротрофиновой и нейроэндокринной гипотезах развития депрессии, в настоящее время не существует. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости разработки новых современных подходов, направленных на лечение этого весьма распространенного психического расстройства.

В клинической практике с каждым годом увеличивается количество применяемых биопрепаратов (гормоны, антитела, пептиды). Это связано с наличием у таких лекарственных средств ряда важных преимуществ по сравнению с классическими малыми молекулами. В частности, пептидные препараты, обладают высокой специфичностью и, как следствие, высокой эффективностью, практически не оказывают побочных эффектов, имеют низкую токсичность и не накапливаются в тканях организма. Рецепторы различных нейропептидов также рассматриваются в качестве потенциальных мишеней для создания препаратов, направленных на лечение депрессии. Меланокортиновая

система, представленная рецепторами, активируемыми адренокортикотропным гормоном (АКТГ) и их лигандами, является критическим регулятором нейроэндокринного стрессового ответа, и ее роль при стрессе и при стресс-индуцированных патологиях, таких как тревожность и депрессия, активно исследуется в настоящее время. Известно, что пептиды, относящиеся к семейству меланокортинов, обладают широким спектром действия, проявляя, в том числе, нейропротекторные и нейротрофические свойства. Кроме того, известно, что представители данного семейства нейропептидов оказывают противовоспалительные эффекты и способны регулировать активность ГГНС. Подобные свойства указывают на потенциальную возможность использования представителей семейства меланокортинов при лечении пациентов с депрессией, имеющих нарушения в функционировании иммунной и нейроэндокринной систем.

1.2. Цель работы

Целью настоящей работы являлось исследование эффектов и механизмов действия некортикотропных N-концевых фрагментов АКТГ при системном введении в экспериментальной воспалительной модели депрессии (депрессивноподобное поведение, вызванное однократным системным введением липополисахарида (ЛПС) в низкой субсептической дозе).

Основные задачи работы заключались в следующем:

- 1) В экспериментальной воспалительной модели депрессии исследовать влияние системного введения α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ/АКТГ1-13) и фрагмента АКТГ/ α -МСГ4-10 на уровень экспрессии мРНК нейротрофического фактора мозга в гиппокампе крысы
- 2) В экспериментальной воспалительной модели депрессии исследовать влияние системного введения α -меланоцитстимулирующего гормона (α -

МСГ/АКТГ1-13) и фрагмента АКТГ/ α -МСГ4-10 на уровень экспрессии мРНК глюкокортикоидного рецептора в гиппокампе крысы

- 3) В экспериментальной воспалительной модели депрессии исследовать влияние системного введения α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ/АКТГ1-13) и фрагмента АКТГ/ α -МСГ4-10 на уровни экспрессии в мозге крысы мРНК ключевых провоспалительных факторов
- 4) В экспериментальной воспалительной модели депрессии исследовать влияние системного введения α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ/АКТГ1-13) и фрагмента АКТГ/ α -МСГ4-10 на уровни активации ГНС и системного воспалительного ответа
- 5) В экспериментальной воспалительной модели депрессии исследовать влияние системного введения α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ/АКТГ1-13) и фрагмента АКТГ/ α -МСГ4-10 на поведение животных (двигательная активность, пищевое поведение, гедонический статус)

1.3. Научная новизна исследования

В работе впервые продемонстрирована способность α -МСГ и АКТГ4-10 при периферическом введении ослаблять у лабораторных животных в экспериментальной воспалительной модели депрессии ангедонию (снижение способности испытывать удовольствие), являющуюся ключевым симптомом депрессии. Результаты работы свидетельствуют о том, что в этой модели N-концевые фрагменты АКТГ проявляют антидепрессантоподобные эффекты. В работе впервые показано, что периферическое введение α -МСГ и АКТГ4-10 приводит к увеличению экспрессии мРНК BDNF, GR и mPGES-1 (микросомальная простагландин Е синтаза-1) в гиппокампе крысы. В работе впервые продемонстрирована способность фрагмента АКТГ4-10 при периферическом введении подавлять системный воспалительный ответ, что подтверждается снижением уровня в крови одного из ключевых

провоспалительных цитокинов TNF- α (фактор некроза опухолей альфа). Полученные в ходе работы результаты также впервые свидетельствуют о способности фрагмента АКТГ4-10 ослаблять активацию ГГНС, что выражается в снижении уровня кортикостерона в крови экспериментальных животных. Изучение в данной работе эффектов агониста (АКТГ4-10) и антагониста/агониста (SHU 9119) меланокортиновых рецепторов дало возможность предполагать, что наблюдаемые эффекты на иммунную и нейроэндокринную системы опосредуются через третий подтип меланокортиновых рецепторов (МС3R).

1.4. Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы имеют как фундаментальное, так и прикладное значение. Эффекты N-концевых фрагментов АКТГ на активность ГГНС и их механизмы остаются практически неизученными, несмотря на то, что связанная с АКТГ короткая петля отрицательной обратной связи является важным компонентом регуляции активности ГГНС. Теоретическая значимость настоящей работы заключается в углублении понимания механизмов осуществления регуляторного влияния меланокортинов на активность ГГНС и воспалительного ответа организма. В свою очередь, понимание этих механизмов имеет практическое значение, заключающееся в возможности нормализации функционирования ГГНС при различных патологических состояниях, в которых наблюдается дерегуляция этой нейроэндокринной системы, в том числе, при связанных с воспалением состояниях. Полученные в работе результаты могут являться основой для дальнейшего изучения применимости N-концевых фрагментов АКТГ и их аналогов в клинической практике для лечения различных патологий с воспалительным компонентом. Результаты настоящей работы углубляют понимание механизмов действия меланокортинов на иммунную, нервную и нейроэндокринную систему и свидетельствуют о наличии у представителей этого пептидного семейства потенциала использования в качестве терапевтических

препаратов, направленных на лечение патологий, связанных с нарушением функционирования этих систем, к которым, в том числе, относится и депрессия.

1.5. Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проведено с соблюдением биоэтических норм обращения с экспериментальными животными. Депрессивноподобное поведение у взрослых самцов крыс индуцировали однократным введением ЛПС в низкой субсептической дозе. Использовали внутрибрюшинное введение препаратов. Гедонический статус животных оценивали с помощью теста предпочтения сахарозы. Определение уровней TNF- α и кортикостерона проводили методом иммуноферментного анализа. Определение уровней представленности транскриптов проводили методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

1.6. Степень достоверности результатов исследований

Результаты исследования были получены с использованием современных методов физиологии, биохимии и молекулярной биологии. Достоверность представленных результатов обеспечивается использованием в экспериментах необходимых контролей и применением методов статистического анализа данных, соответствующих экспериментальному дизайну. Планирование экспериментов, анализ и интерпретация полученных результатов проводились с использованием данных мировой научной литературы.

1.7. Положения, выносимые на защиту:

- N-концевые фрагменты АКТГ при системном введении стимулируют экспрессию мРНК BDNF в гиппокампе
- N-концевые фрагменты АКТГ влияют на уровень кортикостерона в крови и экспрессию мРНК глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе

- N-концевые фрагменты АКТГ оказывают нейроэндокринные и противовоспалительные эффекты путем активации MC3R
- N-концевые фрагменты АКТГ оказывают антидепрессантоподобные эффекты, ослабляя ангедонию, вызванную системным воспалением

1.8. Личный вклад автора

Экспериментальные результаты работы получены автором лично, либо при его непосредственном участии. Автор лично участвовал в проведении исследований на всех этапах работы: в сборе и анализе данных литературы, в подготовке и проведении экспериментов, в обработке и интерпретации экспериментальных данных, а также в подготовке публикаций по итогам проведенных исследований.

1.9. Апробация материалов диссертации

Результаты диссертационного исследования были представлены на конференции с международным участием «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга» (Санкт-Петербург-Колтуши, 2008, 2014); Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2009», «Ломоносов-2015» (Москва, 2009, 2015); IV, VI, VIII Российском симпозиуме «Белки и пептиды» (Казань, 2009, 2013, Москва, 2017); Итоговой конференции по результатам выполнения мероприятий за 2009 год в рамках приоритетного направления «Живые системы» (Москва, 2009); VIII Международной конференции «Молекулярная генетика соматических клеток» (Звенигород, 2011); 6-ой Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Московская область-Клязьма, 2015), II Научной конференции «Физиологическая активность регуляторных пептидов» (Москва, 2015); Конференции «Геномика и биология живых систем» (Звенигород, 2016); V съезде Биохимиков России и V съезде физиологов стран СНГ (Дагомыс-Сочи, 2016);

XXIII съезде Физиологического общества им. И. П. Павлова (Воронеж, 2017); XXVI Ежегодной научной конференции «Перспективные направления молекулярной генетики» (Москва, 2018); V съезде фармакологов России "Научные основы поиска и создания новых лекарств" (Ярославль, 2018);

1.10. Публикации

По теме диссертации опубликовано 28 печатных работ, из них 8 статей в журналах индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus и RSCI рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.015.7 по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

1.11. Структура и объем диссертации

Диссертационная работа включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, изложение результатов работы и их обсуждение, заключение, выводы и список литературы. Работа изложена на 166 страницах, содержит 28 рисунков и 4 таблицы. Список литературы включает 423 источника.

2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

2.1. Депрессия

2.1.1. Общая характеристика депрессии

Депрессия является одним из наиболее распространенных психических расстройств в мире. Исследователи давно пытаются понять причины возникновения этого заболевания, разгадать механизмы его развития и найти эффективные способы лечения. Однако, несмотря на многочисленные успехи в области нейробиологии депрессии, патофизиология данного заболевания остается плохо изученной. Согласно диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам (DSM-5) для постановки диагноза депрессии у человека на протяжении не менее двух недель должны отмечаться как минимум 5 из 9 нижеперечисленных симптомов: подавленное настроение, снижение интереса или невозможность получения удовольствия от практически любых видов деятельности (ангедония), нарушение аппетита (снижение или набор веса), бессонница или гиперсомния, психомоторное возбуждение или заторможенность, утомляемость, чувство бесполезности или вины, снижение способности мыслить (сосредотачиваться), периодические мысли о смерти (суицидальные мысли) (American Psychological Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Depressive Disorders*). При этом у пациента обязательно должен быть как минимум один из ядерных симптомов: подавленное настроение или ангедония. Очевидно, что пациенты с депрессией будут характеризоваться существенно различающимися комбинациями симптомов и при этом два пациента с одним и тем же диагнозом могут иметь лишь один общий симптом (van Loo et al., 2012). Такое разнообразие симптомов депрессии указывает на вовлеченность в манифестацию этого заболевания различных систем мозга.

У больных, страдающих меланхолической депрессией, наряду с подавленным настроением появляется гнетущая безысходная тоска, все окружающее воспринимается ими в мрачном свете, впечатления, доставлявшие

удовольствие в прошлом, представляются не имеющими никакого смысла, а прошлое рассматривается как цепь ошибок. В памяти всплывают и чрезмерно переоцениваются былые обиды, несчастья, неправильные поступки. Настоящее и будущее больные видят мрачным и безысходным. Больные много времени проводят в однообразной позе – сидят, низко опустив голову, или лежат в постели; их движения очень замедлены, стремление к деятельности отсутствует. Пациенты жалуются на резкое снижение памяти, невозможность сосредоточиться. Идеаторное торможение проявляется замедленной тихой речью, трудностями переработки новой информации (Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание., 2015).

Роберт Бёртон опубликовал свою знаменитую работу «Анатомия Меланхолии» еще в 1621 г., подробно описав состояние, которое сейчас принято называть депрессией, однако до сих пор научным сообществом не получено ответов на ключевые вопросы, касающиеся патофизиологии этого весьма распространенного психического расстройства. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире депрессией страдает порядка 300 млн человек (World Health Organization. Depression. 2023). При этом лишь незначительная доля людей, страдающих депрессией, обращается к врачам-специалистам. Так в странах с высоким уровнем дохода к психиатрам обращается 33% людей с симптомами депрессии, а в странах с низким уровнем дохода – 8%. Еще меньше пациентов получает необходимое лечение. В странах с высоким уровнем дохода таких 23%, а в странах с низким уровнем дохода – 3% (Moitra et al., 2022). Распространенность депрессии варьирует от 0.4% до 15.7% в различных странах мира (Rai et al., 2013).

2.1.2. Фармакологическое лечение депрессии

Почти все современные медикаментозные способы лечения депрессии базируются на моноаминовой гипотезе. К антидепрессантам первого поколения относят трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидаз, к

более хорошо переносимым антидепрессантам второго поколения: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRIs), ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина (NDRI) (Sheffler et al., 2022; Tian et al., 2022). Однако антидепрессанты и первого, и второго поколения обладают рядом негативных побочных эффектов. Среди самых распространенных: тошнота, диарея, набор веса, сонливость, бессонница, головокружение, головная боль, половая дисфункция. Наиболее опасный побочный эффект состоит в том, что на фоне повышенной опасности суицидального поведения при депрессии, лечение антидепрессантами повышает риск суицида у детей и молодых взрослых (Li et al., 2022). Наличие у антидепрессантов серьезных побочных эффектов накладывает определенные ограничения на их использование. Кроме того, почти 40% пациентов не испытывают долговременных улучшений при приеме антидепрессантов. Такие случаи относят к терапевтически-резистентной форме депрессии - невозможности достижения и поддержания эутимии при терапии антидепрессантами различных типов (Fava, Davidson, 1996; Schroder et al., 2022). Невосприимчивость значительной доли пациентов к антидепрессантам в свою очередь также может свидетельствовать о наличии различных механизмов развития депрессии у разных пациентов. Помимо побочных эффектов и резистентности к антидепрессантам, еще одним существенным недостатком существующих антидепрессантов является необходимость их продолжительного приема для достижения терапевтического эффекта. Некоторые исследователи также ставят вопрос об эффективности действия самих антидепрессантов, утверждая, что их эффекты зачастую не отличаются от плацебо (Moncrieff et al., 2004; Kirsch et al., 2008; Hengartner et al., 2020). По утверждению М. Hengartner и М. Plöderl только 1 из 9 пациентов, испытывает улучшение при приеме антидепрессантов (Hengartner, Plöderl, 2018). Обоснованность моноаминовой гипотезы депрессии в целом, которая прочно закрепились не только в научных кругах и стратегиях фармацевтических компаний, но и в массовом сознании,

подвергается серьезной критике в связи с тем, что убедительных доказательств, свидетельствующих о вовлеченности серотонина в развитие депрессии, так и не было представлено (Moncrieff et al., 2022). Причина «кажущейся эффективности» антидепрессантов, возможно, кроется в стремлении исследователей публиковать только положительные результаты клинических исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности антидепрессантов, создавая тем самым значительный дисбаланс в научных публикациях (Turner et al., 2008; Turner, 2013). О такой тенденции в психиатрии писал еще Р. Розенталь в 1979 г., именуя подобное явление селективной публикации данных как «file drawer problem» (Rosenthal, 1979), однако, и в наши дни подобная проблема в психиатрии не стала менее актуальной (Gilbody et al., 2000). Принимая во внимание вышеизложенное, можно предполагать, что эффективность действия антидепрессантов на самом деле значительно ниже эффективности, основанной на анализе только опубликованных данных.

Отсутствие достаточно эффективных препаратов для лечения депрессии далеко не единственная проблема. Ситуация также осложняется тем, что диагностика депрессии осуществляется путем опроса врачом-психиатром пациента. Но диагностика, основанная исключительно на симптоматической оценке пациента и субъективной интерпретации вербально полученных сведений, без использования современных технологий нейровизуализации, электрофизиологии и молекулярных методов, не может обладать высокой специфичностью и чувствительностью. Ненадежность такого способа постановки диагноза была наглядно продемонстрирована в теперь уже классическом эксперименте Д. Розенхана в 1973 г. (Rosenhan, 1973). Несовершенство диагностических подходов зачастую приводит к ошибочной постановке диагноза (Mojtabai, 2013) и, как следствие, росту числа пациентов, необоснованно получающих антидепрессанты (Mojtabai, Olfson, 2011).

2.1.3. Модели депрессии

Существенные проблемы возникают и при попытке моделирования депрессивного состояния на лабораторных животных. R. Porsolt, впервые предложивший тест принудительного плавания в 1977 г., так начинал свою статью «A major problem in the search for new antidepressant drugs is the lack of animal models which both resemble depressive illness and are selectively sensitive to clinically effective antidepressant treatments», что можно перевести следующим образом: «Основная проблема в разработке новых антидепрессантов - это отсутствие модели депрессии на животных, которая отражала бы в полной мере клинические симптомы заболевания у человека и была бы чувствительна к эффективной антидепрессантной терапии» (Porsolt et al., 1977). Это утверждение не потеряло своей актуальности и в настоящее время. Несмотря на целый ряд моделей (приобретенная беспомощность, мягкий хронический непредсказуемый стресс, хронический стресс социального поражения, пренатальный стресс, материнская депривация, социальная изоляция, иммунная стимуляция, введение кортикостерона, медикаментозная абстиненция, фармакологические и генетические манипуляции) и тестов для оценки депрессивноподобного поведения (тесты принудительного плавания, предпочтения раствора сахарозы, подвешивания за хвост, внутричерепная самостимуляция), все они обладают теми или иными недостатками и не отражают в полной мере состояние человека при депрессии (Nestler et al., 2002; Cryan, Holmes, 2005; Berton, Nestler, 2006; Krishnan, Nestler, 2011; Overstreet, 2012; Gururajan et al., 2019; Planchez et al., 2019). Принимая во внимание отсутствие объективных диагностических критериев, гетерогенность депрессии, отсутствие понимания точной этиологии и патофизиологии заболевания, разработка модели, которая отражала бы все свойства депрессии, становится сложной задачей (O'Leary, Cryan, 2013). Стоит отметить, что часть характерных особенностей депрессивного состояния, которые врач-клиницист получает от пациента субъективным вербальным опросом,

вообще не представляется возможным смоделировать на животных, в частности, такие чувства как тоска и печаль, ощущение вины и бесполезности, мысли о самоубийстве, низкая самооценка.

2.1.4. Этиология и гипотезы возникновения депрессии

В настоящее время считается, что развитие депрессии определяется сочетанием генетических особенностей организма и факторами внешней среды. При этом генетическая составляющая оценивается в 31-42% (Sullivan et al., 2000; Kendler et al., 2006). Несмотря на идентификацию генетических локусов, предположительно увеличивающих риск развития депрессии, полногеномные ассоциативные исследования так и не привели к обнаружению генов, связанных с развитием этого психического расстройства (Ripke et al., 2013; Wray et al., 2018; Howard et al., 2019; Flint, 2023). В тоже время известно, что факторы окружающей среды, в частности, стрессогенные ситуации, провоцируют развитие психических заболеваний, включая депрессию (Esch et al., 2002). Депрессия - это сложное гетерогенное заболевание, которое определяется не только наследственными факторами, но и факторами окружающей среды, а точнее сочетанием факторов этих двух типов. Среди основных гипотез развития депрессии выделяют моноаминовую (снижение уровня моноаминов как причина депрессии), нейротрофиновую (снижение уровней нейротрофических факторов, преимущественно нейротрофического фактора мозга BDNF), нарушение нейрогенеза в гиппокампе, нейроэндокринную (гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС)), иммунную/воспалительную (увеличение уровней воспалительных цитокинов) (Krishnan, Nestler, 2008; Li et al., 2021; Kamran et al., 2022). Вероятно, что эти гипотезы отражают различные взаимосвязанные аспекты патогенеза и манифестации депрессии и/или соответствуют различным процессам, ведущим в конечном итоге к появлению симптомов депрессии. В настоящее время нет какой-либо одной основной теории возникновения и развития депрессии (Kennis et al., 2020). Однако наибольший

интерес у исследователей вызывают гипотезы, связанные с нарушением функционирования нейроэндокринной и иммунной систем (Furtado, Katzman, 2015; Nodes et al., 2015). Обе системы, находясь в постоянном взаимодействии, влияют друг на друга и нарушение функционирования одной системы тут же приводит к изменению функционирования другой. Кроме того, как нейроэндокринная, так и иммунная система оказывают существенное влияние на работу центральной нервной системы, в том числе на нейрогенез и синаптическую пластичность.

2.2. Воспалительная гипотеза депрессии

Необходимо отметить, что депрессия не относится к воспалительным заболеваниям. Воспалительный процесс в организме не является необходимым и тем более достаточным условием для возникновения депрессии. Однако активация иммунной системы может приводить к изменению функционирования нервной и нейроэндокринной систем (Miller et al., 2009). Что является причиной слабовыраженного воспалительного процесса при депрессии не ясно. Тем не менее, к факторам, ассоциированным с развитием системного воспаления и увеличивающим риск возникновения депрессии, относят психосоциальные стрессоры, неправильную диету, гиподинамию, ожирение, курение, изменение проницаемости стенок кишечника, атопию, нарушение сна, дефицит витамина D (Berk et al., 2013). Воспалительная гипотеза депрессии основывается на следующих основных наблюдениях: 1) повышенный уровень провоспалительных цитокинов у депрессивных пациентов, 2) наличие депрессии у пациентов, страдающих заболеваниями воспалительной природы, 3) повышенный риск развития депрессии у пациентов, подвергающихся терапии провоспалительными цитокинами (Krishnadas, Cavanagh, 2012; Patel, 2013; Brás et al., 2019). В настоящее время существует огромное количество данных, свидетельствующих о повышенном уровне различных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α и др.) у пациентов, страдающих депрессией (Tsao et al., 2006; Dowlati et al.,

2010; Goldsmith et al., 2016). Данные мета-анализа также свидетельствуют о значительном увеличении уровней медиаторов воспаления в крови пациентов (Osimo et al., 2020). О важной роли провоспалительных факторов в развитии депрессии может говорить тот факт, что используемый для лечения ряда заболеваний IFN- α , часто является причиной появления депрессивной симптоматики (Schaefer et al., 2002).

Вместе с тем стоит отметить, что не все исследователи подтверждают наличие ассоциации между повышенным уровнем цитокинов и депрессией (Steptoe et al., 2003). Дело в том, что уровни провоспалительных цитокинов у здоровых людей и пациентов с депрессией могут в значительной степени перекрываться. Таким образом, дискриминирующая способность концентрации цитокинов при постановке диагноза крайне низка, а изменение их уровней носит в значительной степени неспецифичный характер (Himmerich et al., 2019).

Известно, что антидепрессанты, применяемые для лечения депрессии, обладают иммуномодулирующими свойствами, а препараты, применяемые для подавления воспалительного ответа (нестероидные противовоспалительные средства (NSAIDs), ингибиторы цитокинов), в свою очередь, оказывают антидепрессантные эффекты (Szałach et al., 2019). Антидепрессанты различных классов способны снижать уровень цитокинов как в культуре клеток, так и у экспериментальных животных, а также нормализовывать уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с депрессией (Kenis, Maes, 2002; Janssen et al., 2010; Eyre et al., 2016). В частности, терапия антидепрессантами приводит к снижению в плазме уровня таких цитокинов как IL-1Ra, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, G-CSF, IFN- γ (Dahl et al., 2014). Результаты проведенных мета-анализов также свидетельствуют о том, что у пациентов с депрессией терапия антидепрессантами приводит к снижению уровня медиаторов воспаления (Strawbridge et al., 2015; Köhler et al., 2018; Więdołcha et al., 2018). Противовоспалительная терапия, в свою очередь, оказывает антидепрессантное действие (Köhler et al., 2014). Вместе с тем, анализ данных существующих

клинических исследований показывает, что эффективность NSAIDs при депрессии незначительна (Eyre et al., 2015; Vaune, 2017). Предполагается, что комбинированная терапия может оказаться более эффективной (Kopschina Feltes et al., 2017). Так, например, данные мета-анализа показывают, что противовоспалительные препараты (NSAIDs, ингибиторы цитокинов, статины, глюкокортикоиды, миноциклин) при совместном применении с антидепрессантами снижают депрессивную симптоматику у пациентов (Köhler-Forsberg et al., 2019).

Как и большинство других гипотез, воспалительная гипотеза депрессии не лишена недостатков. Существует ряд установленных фактов, которые не согласуются с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов при депрессии. Например, часто наблюдаемая инсомния при депрессии и избыточная продолжительность сна при воспалительном процессе, активация ГГНС цитокинами и отсутствие нарушения функционирования ГГНС у значительной части пациентов с депрессией, отсутствие увеличения уровня медиаторов воспаления у большей доли пациентов. Вопрос вызывает также сочетание повышенного уровня провоспалительных цитокинов с гиперкортизолемией у депрессивных пациентов (de Beaurepaire, 2002). Кроме того, исчезновение депрессивной симптоматики далеко не всегда ассоциировано с нормализацией уровня провоспалительных цитокинов (Hannestad et al., 2011). Несмотря на многочисленные дискуссии о роли воспаления при депрессии, можно утверждать, что, по крайней мере, у части пациентов с депрессией отмечается повышенный уровень провоспалительных факторов и наблюдается активация иммунокомпетентных клеток.

2.3. Экспериментальная эндотоксемия

С целью изучения поведенческих реакций человека в ответ на острое системное воспаление используют так называемую экспериментальную эндотоксемию (Schedlowski et al., 2014). Многочисленные исследования

показывают, что внутривенное введение липополисахарида человеку (0.4-0.8 нг/кг) является причиной развития подавленного настроения и увеличения уровня тревожности (Reichenberg et al., 2001; Eisenberger et al., 2009; Grigoleit et al., 2011), приводит к развитию симптомов болезненного поведения и депрессивной симптоматики, подавлению мотивационного поведения (Draper et al., 2018), а также снижению нейрональной активности в вентральном стриатуме в ответ на вознаграждающий стимул (Eisenberger et al., 2010). Наряду с изменением настроения при экспериментальной эндотоксемии у человека наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов (Benson et al., 2015; Lasselin et al., 2016), активация ГГНС, выражающаяся в значительном увеличении уровня кортизола (Wegner et al., 2014), а также увеличение уровня норадреналина (Grigoleit et al., 2013; Engler et al., 2016). Предварительный прием антидепрессанта циталопрама улучшает депрессивную симптоматику, вызванную внутривенным введением эндотоксина, но не приводит к нормализации уровня провоспалительных цитокинов (Hannestad et al., 2011). Вакцинация человека против брюшного тифа также приводит к ухудшению настроения и увеличению уровня IL-6 (Wright et al., 2005). Интересно отметить, что в условиях экспериментального введения липополисахарида для женщин характерно более существенное увеличение уровня провоспалительных цитокинов по сравнению с мужчинами (van Eijk et al., 2007; Wegner et al., 2017). Вместе с тем, вопрос о разнице влияния липополисахарида на настроение у мужчин и женщин пока остается спорным. Одни исследователи свидетельствуют о том, что подавленное настроение более выражено у женщин (Moieni et al., 2015), другие не находят разницы в настроении и уровне тревожности между мужчинами и женщинами (Engler et al., 2016).

2.4. Воспалительная модель депрессии

В настоящее время хорошо известно, что воспалительный процесс в организме вызывает характерные поведенческие изменения, напоминающие депрессивноподобное состояние (Табл. 1) (Dantzer et al., 2008). Изменение поведения опосредуется провоспалительными цитокинами (Konsman et al., 2002; Dantzer, 2004; McCusker, Kelley, 2013). У человека воспалительный процесс сопровождается общей слабостью, недомоганием, вялостью, неспособностью сконцентрироваться на чем-либо, подавленным настроением, незаинтересованностью в происходящем, потерей аппетита. Воспалительный процесс у лабораторных животных характеризуется снижением общей активности, подавлением исследовательского, социального, пищевого и полового поведения, ангедонией, сопровождается потерей веса, нарушением сна, негативно влияет на обучение (Dantzer, 2001; Dantzer, 2001; Larson, Dunn, 2001). В 1988 году Benjamin Hart, анализируя поведение животных при активации иммунной системы инфекционными агентами, пришел к выводу, что подобный комплекс поведенческих реакций - Sickness Behavior - (снижение общей активности, потребления пищи, увеличение продолжительности сна) является высокоорганизованной стратегией, крайне необходимой для выживания организма в его естественной среде обитания (Hart, 1988). Несмотря на наличие некоторых существенных различий, клиническая картина депрессии и комплекс поведенческих реакций при воспалительном процессе у животных имеют много общего (Maes et al., 2012).

Таблица 1. Сравнение симптомов депрессии и системного воспаления у человека с симптомами экспериментальной эндотоксемии у животных

Симптомы депрессии у человека	Симптомы при системном воспалении у человека	Экспериментальная эндотоксемия у животных
подавленное настроение	подавленное настроение	-
ангедония	ангедония	ангедония
нарушение аппетита	нарушение аппетита	нарушение аппетита
нарушение сна	нарушение сна	нарушение сна
психомоторное возбуждение или заторможенность	заторможенность	снижение двигательной, исследовательской, социальной активности
утомляемость	утомляемость	-
чувство бесполезности или вины	-	-
снижение способности мыслить/сосредотачиваться	снижение способности мыслить/сосредотачиваться	-
суицидальные мысли	-	-

Введение эндотоксина грызунам и человеку приводит к схожей картине болезненного состояния, что выражается в похожей динамике увеличения провоспалительных цитокинов, подъеме температуры, снижении активности, снижении потребления пищи, социальной изоляции. Однако депрессивноподобное и тревожное поведение пока не поддается такому прямолинейному сравнению. У человека депрессивноподобное и тревожное поведение проявляется в тоже время, что и болезненное поведение и, как правило, исчезает через 24 ч. после введения эндотоксина (Lasselin et al., 2020).

С целью имитации депрессивного состояния, ассоциированного с воспалением, исследователями было предложено несколько моделей. Одна из наиболее популярных и широко распространенных моделей основана на введении бактериального липополисахарида (активатора иммунной системы) лабораторным животным. Многочисленные исследования показывают, что при

системном введении липополисахарида у животных возникает характерный комплекс поведенческих реакций. Характер и степень выраженности эффектов, индуцируемых бактериальным эндотоксином, зависят от дозы, способа и схемы введения, а также возраста и индивидуальных особенностей животного. Считается, что комплекс поведенческих реакций, свойственных больному животному, развивается в течение первых 6 ч. после введения липополисахарида, а депрессивноподобное поведение через 24 ч. (Frenois et al., 2007; Bay-Richter et al., 2011). В результате периферического введения эндотоксина у животных снижается двигательная активность, уменьшается потребление пищи, увеличивается время иммобилизации в тесте принудительного плавания, снижается время социального взаимодействия и подавляется исследовательское поведение в отношении нового объекта (Naba et al., 2012). Антидепрессанты различных классов способны нормализовать индуцированное активаторами иммунной системы депрессивноподобное поведение у животных (Castanon et al., 2002).

Помимо поведенческих изменений, введение бактериального эндотоксина приводит также к характерным физиологическим изменениям. В частности, хорошо известно, что бактериальный эндотоксин является активатором ГГНС (Tilders et al., 1994; Beishuizen, Thijs, 2003). Считается, что посредниками при этом служат провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6 и TNF- α), которые сами по себе также способны активировать ГГНС, вызывая увеличение уровня АКТГ и кортикостерона (Besedovsky et al., 1986; Sharp et al., 1989; Rivier, 1993; Besedovsky et al., 1991). Показано, что при внутрибрюшинном введении бактериальный эндотоксин появляется в кровяном русле приблизительно через 15 минут, примерно через 90 минут в значительной степени увеличивается уровень АКТГ и кортикостерона (Lenczowski et al., 1997), а также провоспалительного цитокина TNF- α (Kakizaki et al., 1999). Вместе с тем, при периферическом введении липополисахарида лишь ничтожно малое его количество, преодолевая гематоэнцефалический барьер, способно проникать в мозг (Banks, Robinson, 2010;

Kim et al., 2014) и этого количества не достаточно для того, чтобы оказывать прямое влияние на нейроны и глиальные клетки. Однако, несмотря на это, влияние бактериального эндотоксина при его системном введении на центральную нервную систему довольно существенно. Приблизительно через 2-3 часа после периферического введения липополисахарида происходит активация нейронов в различных отделах мозга (Sagar et al., 1995). Многочисленные исследования показывают, что внутрибрюшинное введение липополисахарида приводит к повышению уровня мРНК провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) в гипофизе, гипоталамусе, гиппокампе, коре (Layé et al., 1994; Goujon et al., 1996; Turrin et al., 2001). При периферическом введении липополисахарида также происходит снижение уровней нейротрофинов (BDNF, NGF) в различных отделах мозга экспериментальных животных (Guan, Fang, 2006; Schnydrig et al., 2007).

По общепринятому представлению эндотоксин сначала стимулирует высвобождение провоспалительных факторов за пределами гематоэнцефалического барьера, после чего медиаторы воспаления оказывают свое влияние на нейроны мозга, приводя к изменению их функционирования. Одним из возможных механизмов передачи сигнала является секреция эндотелиальными клетками IL-1 β и NO. Необходимо отметить, что при этом сами эндотелиальные клетки содержат весь необходимый рецепторный аппарат для связывания липополисахарида (Singh, Jiang, 2004). Другие исследователи указывают на важную роль простагландинов в этом процессе, аргументируя это тем, что нейтрализация цитокинов антителами не предотвращает развитие характерных симптомов при введении липополисахарида в отличие от ингибитора циклооксигеназы - индометацина (Teeling et al., 2007).

Зачастую, для моделирования аффективных расстройств исследователи используют довольно высокие дозы липополисахарида, что не вполне обосновано по ряду причин. В частности, психические расстройства не являются следствием септического состояния, высокие дозы бактериального эндотоксина приводят к

повреждению различных органов, а уровень медиаторов воспаления при психических расстройствах существенно ниже по сравнению с их уровнем при септическом состоянии. В свою очередь показано, что даже низкие дозы липополисахарида (10 мкг/кг) оказываются достаточными для активации различных отделов мозга и изменения поведения (Tarr et al., 2012).

Моделирование депрессивноподобного поведения с помощью введения бактериального эндотоксина имеет свои недостатки. В частности, введение липополисахарида приводит к временной активации иммунной системы, в то время как воспаление, ассоциированное с депрессией у человека, носит хронический характер. Казалось бы, что данную проблему можно решить путем многократного введения липополисахарида. Однако хроническое введение индуктора воспаления на протяжении 4-х недель не приводит к развитию депрессивноподобного состояния (Fischer et al., 2015). Причина этому - развитие толерантности (невосприимчивости) к эндотоксину при его многократном введении (Ziegler-Heitbrock, 1995; West, Heagy, 2002). В частности, если при остром введении липополисахарид активирует ГГНС, о чем свидетельствует увеличение уровня АКТГ и кортикостерона, то при хроническом введении чувствительность ГГНС к бактериальному эндотоксину существенно снижается (Takemura et al., 1997; Grinevich et al., 2001). Так, например, было показано, что при многократном введении липополисахарид не приводит к столь значительному изменению уровня АКТГ, кортикостерона и TNF- α , не влияет на потребление пищи и вес тела животных (Borges et al., 2007). При многократном введении эндотоксина уровень провоспалительных цитокинов даже снижается (Erroi et al., 1993). Более того, уровень TNF- α и IL-6 у толерантных к эндотоксину животных ниже по сравнению с уровнями этих цитокинов у животных контрольной группы уже даже после однократного введения липополисахарида (Baykal et al., 1999). Механизм толерантности к эндотоксину в настоящее время почти не изучен, но, тем не менее, понятно, что это сложный патофизиологический процесс, в который

вовлечены различные сигнальные каскады, рецепторы и биомолекулы (Liu et al., 2019).

Помимо физиологических и уже перечисленных выше поведенческих изменений, введение эндотоксина приводит к развитию ангедонии. Ангедония (неспособность испытывать удовольствие) является одним из двух основных симптомов депрессии у человека. Воспалительный процесс в организме, являющийся неотъемлемой частью ряда заболеваний, в том числе психических, может быть причиной развития ангедонии (Swardfager et al., 2016). Состояние ангедонии у животных чаще всего определяют по предпочтению ими сладких, приятных на вкус растворов, например сахарозы или сахарина. Введение бактериального эндотоксина или провоспалительных цитокинов животным приводит к развитию ангедонии (De La Garza, 2005). В частности, это выражается в снижении предпочтения раствора сахарина (Yirmiya, 1996). При этом хроническое введение антидепрессанта обращает данный эффект (Yirmiya, 1996). Однако это не всегда так. В частности, антидепрессанты различных классов, предотвращая увеличение уровня провоспалительных цитокинов в мозге, снижая время иммобильности в тесте принудительное плавание и подавляя увеличение уровня кортикостерона в плазме крови крыс, не влияют на предпочтение раствора сахарозы (Tomaz et al., 2020) и не нормализуют, вызванное введением ЛПС снижение потребления сладкого молока (Dunn, Swiergiel, 2001). Состояние ангедонии, индуцированное введением липополисахарида, сохраняется на протяжении 96 ч., когда поведение свойственное больному животному (в частности, снижение двигательной активности) уже не наблюдается. Продолжительность состояния ангедонии увеличивается при увеличении дозы липополисахарида. Так, например, при дозе 0.31 мг/кг предпочтение раствора сахарозы возвращается к норме через 24 ч. после введения ЛПС, чего не наблюдается при дозах 0.63 и 1.25 мг/кг (Biesmans et al., 2016). Процесс потребления пищи/жидкости можно разделить на две фазы: appetentную (вызванную внутренним побуждением и связанную с поиском пищи и

стремлением к ней) и консуматорную (т.е. само потребление пищи, выражающееся в лизании, жевании, глотании). Считается, что снижение потребления раствора сахарозы при внутрибрюшинном введении ЛПС связано с его влиянием на аппетентное поведение животных (Cross-Mellor et al., 2003; Cross-Mellor et al., 2004) и не является результатом изменения вкусовой привлекательности сладкого раствора (Cross-Mellor et al., 1999). Предполагается, что введение ЛПС способствует подавлению побудительной мотивации у животных и не снижает самого предпочтения по отношению к вознаграждающему стимулу (Vichaya et al., 2014). Известно, что воспаление существенным образом влияет на мотивационное поведение, подавляя адидентную мотивацию и усиливая абидентную мотивацию (Vichaya, Dantzer, 2018).

2.5. Нарушение функционирования ГГНС при депрессии

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система одна из наиболее важных нейроэндокринных систем организма, а дисрегуляция ее работы, по мнению ряда исследователей, лежит в основе возникновения депрессии (Ceruso et al., 2020; Mikulska et al., 2021). В пользу наличия нарушений в функционировании ГГНС говорит увеличение уровня кортизола (Rubin et al., 1996) и АКТГ (Carroll et al., 2007) у пациентов, страдающих депрессией. У таких пациентов уровень кортизола повышен не только в крови, но и в слюне (Vreeburg et al., 2009; Dienes et al., 2013). У депрессивных пациентов также отмечается увеличение объемов надпочечников (на 38%) (Rubin et al., 1996) и гипофиза (Krishnan et al., 1991; Delvecchio et al., 2017). Однако данные систематического обзора свидетельствуют о том, что выводы об увеличенных надпочечниках и гипофизе при депрессии делать еще преждевременно из-за недостаточного количества исследований (Kessing et al., 2011). Кроме того, депрессия часто отмечается у пациентов с синдромом Кушинга, который, как известно, характеризуется гиперкортизолемией (Sonino et al., 2010). Однако далеко не все исследователи отмечают наличие нарушений в функционировании ГГНС при депрессии (Watson

et al., 2002), что подтверждается отсутствием разницы в уровне кортизола у больных и здоровых людей (Burke et al., 2005; Knorr et al., 2010). В связи с этим теория о чрезмерной активации ГГНС на уровне гиппокампа/гипоталамуса и теория о нарушении регуляции активности ГГНС глюкокортикоидами по механизму отрицательной обратной связи у депрессивных пациентов с гиперкортизолемией ставятся под сомнение (Carroll et al., 2012). Подобные различия в данных могут объясняться тем, что далеко не у всех пациентов, страдающих депрессией, могут иметься нарушения в функционировании ГГНС. Так, например, показано, что количество пациентов, страдающих депрессией и одновременно имеющих нарушения в функционировании ГГНС, составляет не более 27-35% (Stokes et al., 1984). При этом отсутствие изменений в уровне кортизола не всегда говорит об отсутствии нарушений активности ГГНС. В частности, у пациентов с депрессией могут быть нарушены циркадные ритмы секреции кортизола (Herbert, 2013), может увеличиваться скорость образования и выведения кортизола, с поддержанием при этом среднего уровня кортизола в плазме на нормальном уровне (Carpenter, Bunney, 1971). Связь между уровнем кортизола и депрессией у человека носит сложный характер и зависит от стадии заболевания и тяжести. При этом повышение базального уровня кортизола наблюдается, как правило, только при тяжелых формах депрессии (Nandam et al., 2020). Среди пациентов также наблюдаются значительные различия в уровнях кортизола, АКТГ и CRH и такие различия могут быть связаны с различным временем забора биологических образцов для анализа, типом образцов, зависеть от пола, возраста пациента и степени тяжести заболевания (Stetler, Miller, 2011).

Показано, что прием антидепрессантов приводит к нормализации функционирования ГГНС (Holsboer, Barden, 1996; Mason, Pariante, 2006). В частности, антидепрессант миртазапин способен подавлять активность ГГНС у женщин, страдающих депрессией, что выражается в снижении уровня АКТГ и кортизола в комбинированном DEX/CRH тесте (Horstmann et al., 2009). Считается, что традиционные антидепрессанты восстанавливают эффективность негативной

регуляции ГГНС, осуществляемой глюкокортикоидами, что приводит к терапевтическим эффектам (Pariante, Miller, 2001).

Предполагается, что дисрегуляция ГГНС при депрессии может быть связана с нарушением функционирования глюкокортикоидных рецепторов, посредством которых осуществляется регуляция активности ГГНС по механизму отрицательной обратной связи. Считается, что снижение функциональности этих рецепторов может являться причиной гиперактивации ГГНС (из-за недостаточности ингибирования ГГНС глюкокортикоидами по механизму отрицательной обратной связи), наблюдаемой у существенной части пациентов, страдающих депрессией (Pariante, Miller, 2001). При этом провоспалительные цитокины могут быть вовлечены в развитие резистентности к глюкокортикоидам за счет влияния на функционирование глюкокортикоидных рецепторов (Pace et al., 2007). Исходя из предположения о нарушении регуляции ГГНС по механизму отрицательной обратной связи, для диагностики депрессии часто используется дексаметазоновый или комбинированный дексаметазон-кортиколибериновый тест (Ising et al., 2005; Watson et al., 2006). Результаты мета-анализа подтверждают перспективность использования комбинированного DEX/CRH теста для диагностики депрессии (Mokhtari et al., 2013).

Логично предположить, что пациенты, страдающие депрессией и имеющие нарушения в функционировании ГГНС, могли бы испытывать улучшение при нормализации ее работы. Однако терапевтическая эффективность ингибиторов синтеза кортизола и антагонистов глюкокортикоидных рецепторов для пациентов, страдающих депрессией, в полной мере не доказана. Например, мифепристон – антагонист глюкокортикоидного рецептора оказался неэффективным при депрессии (Blasey et al., 2009), а ингибиторы синтеза кортикостероидов могут быть эффективны только для некоторых пациентов, страдающих депрессией (Kling et al., 2009). При этом пациенты, отвечающие на терапию ингибиторами синтеза кортизола (метирапон, кетоконазол), имеют, как правило, повышенный уровень кортизола (Lombardo et al., 2019).

Основываясь на том факте, что у ряда депрессивных пациентов наблюдается гиперкортизолемиа, предпринимаются попытки смоделировать депрессивное состояние на животных путем введения глюкокортикоидов. Так хроническое введение кортикостерона приводит к возникновению депрессивноподобного поведения (Wu et al., 2013; Kvarita et al., 2015; Ding et al., 2018) и используется в качестве фармакологической модели депрессии (Sterner, Kalynchuk, 2010).

Таким образом, дерегуляция ГГНС тесно связана с депрессией, и наоборот, терапевтический эффект антидепрессантов связан с нормализацией активности ГГНС.

2.6. Нейротрофиновая гипотеза депрессии

Нейротрофины играют важную роль в развитии и поддержании функционирования как центральной, так и периферической нервной системы, влияя на выживаемость нейронов и их пролиферацию, рост нейритов, участвуя в процессах нейрогенеза и синаптической пластичности (Li et al., 2022; Wang et al., 2022). Предполагается, что изменение уровней нейротрофинов может быть связано с патофизиологией нейродегенеративных и психических заболеваний, в том числе депрессии. Нейротрофиновая гипотеза депрессии основывается на наблюдаемом снижении уровня BDNF в мозге и крови депрессивных пациентов, увеличении уровня BDNF при эффективной терапии антидепрессантами, а также на отмечаемом снижении уровня BDNF в мозге экспериментальных животных при моделировании депрессивного состояния (Duman, Monteggia, 2006; Xue et al., 2021; Castrén, Monteggia, 2021). Клинические исследования показывают, что уровень BDNF в сыворотке крови пациентов, страдающих депрессией, ниже по сравнению с уровнем у здоровых людей (Karege et al., 2002; Molendijk et al., 2011). При этом эффективная терапия антидепрессантами приводит к увеличению уровня периферического BDNF у пациентов (Shimizu et al., 2003; Aydemir et al., 2005; Gervasoni et al., 2005). Отсутствие эффекта на уровень BDNF в сыворотке в

первую неделю терапии антидепрессантами с высокой степенью чувствительности предсказывает дальнейшую неэффективность лечения (Tadić et al., 2011). Результаты проведенного мета-анализа также подтверждают снижение уровня BDNF в крови депрессивных пациентов и его увеличение при приеме антидепрессантов (Sen et al., 2008). Известно, что статус метилирования промоторной области гена BDNF ассоциирован с суицидальным поведением, и увеличение степени метилирования коррелирует с увеличением риска суицида (Kang et al., 2013). Постмортальный анализ свидетельствует о снижении уровня BDNF в гиппокампе (Dunham et al., 2009) и коре (Ray et al., 2014) пациентов, страдавших депрессией, а также у лиц, совершивших суицид (Karege et al., 2005). При этом у пациентов, принимавших антидепрессанты, уровень BDNF в гиппокампе был выше, чем у пациентов без медикаментозного лечения (Chen et al., 2001).

Снижение уровня BDNF продемонстрировано и в экспериментальных моделях депрессии. В частности, мягкий хронический непредсказуемый стресс приводит к развитию ангедонии и снижению уровня BDNF в гиппокампе крыс (Hamani et al., 2012; Jiang, Zhu, 2015). Вместе с тем, данные по уровню BDNF в гиппокампе в условиях мягкого хронического непредсказуемого стресса противоречивы. Одни авторы указывают на снижение уровня BDNF только в гиппокампе взрослых особей (Toth et al., 2008), в то время как другие наблюдают подобный эффект только в гиппокампе молодых животных (Taliaz et al., 2011). Периферическое введение ЛПС также приводит к снижению уровня BDNF в мозге мышей (Schnydrig et al., 2007), подавлению экспрессии мРНК BDNF (Larchak et al., 1993) и снижению уровня белка BDNF в гиппокампе крысы (Guan, Fang, 2006). Нокаунт гена BDNF в зубчатой извилине гиппокампа с использованием РНК-интерференции индуцирует развитие депрессивноподобного поведения у крыс (Taliaz et al., 2010).

Центральное введение BDNF оказывает антидепрессантное действие. В частности, антидепрессантные эффекты BDNF показаны при его

внутрижелудочковом введении (Hoshaw et al., 2005), а также при введении этого нейротрофина в область среднего мозга (Siuciak et al., 1997) и гиппокампа (Shirayama et al., 2002) крыс.

Хроническое введение различных антидепрессантов вызывает увеличение экспрессии мРНК BDNF в гиппокампе (Nibuya et al., 1995; Coppel et al., 2003; Jacobsen, Mørk, 2004) и фронтальной коре крысы (Calabrese et al., 2007). Точный механизм подобных эффектов неизвестен, но последние данные позволяют предположить, что антидепрессанты связываются с аллостерическим сайтом трансмембранного домена рецептора TrkB, стабилизируя конформацию и тем самым облегчая взаимодействие BDNF с рецептором (Casarotto et al., 2021; Casarotto et al., 2022).

2.7. Меланокортины

Меланокортиновая система организма представлена семейством меланокортиновых пептидов и семейством соответствующих рецепторов (Laiho, Murray, 2022). Меланокортины представляют собой семейство пептидов, образующихся из 26 кДа предшественника проопиомеланокортина (POMC). Посттрансляционная модификация POMC, заключающаяся в его протеолитическом расщеплении, приводит к образованию ряда биоактивных пептидов, включая адренокортикотропный гормон (АКТГ), α -меланоцитстимулирующий гормон (α -МСГ), β -МСГ и γ -МСГ, β -липотропный гормон (β -LPH) и β -эндорфин (Harno et al., 2018).

Основным источником проопиомеланокортина в организме является гипофиз (его передняя и средняя доли), однако POMC мРНК обнаружена и в других отделах мозга, а также в периферических органах и тканях, включая лимфоциты, кожу, плаценту, поджелудочную и щитовидную железы, семенники, кишечник, почки и печень (Smith, Funder, 1988). Неравномерное распределение в мозге крысы характерно и для α -МСГ. Наибольшее его содержание отмечено в

гипоталамусе, а в пределах гипоталамуса – в телах нейронов аркуатного ядра. В коре мозга и мозжечке α -МСГ не обнаружен (Jacobowitz, O'Donohue, 1978).

Физиологические эффекты меланокортинов опосредуются путем активации семейства меланокортиновых рецепторов (MCR). Клонирование генов MCR привело к огромному прогрессу в понимании биологической роли меланокортинов. Было клонировано и фармакологически охарактеризовано пять MCR генов (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R) (Wikberg, 1999). Каждый рецептор представляет собой продукт отдельного гена, а все вместе они образуют семейство рецепторов с семью трансмембранными доменами, связанных с G-белком. Меланокортиновые рецепторы имеют 40-60% гомологии по аминокислотной последовательности, различаются по распределению в тканях и аффинностью к разным меланокортинам и их физиологическим антагонистам ASP и AGRP. АКТГ и фрагменты его аминокислотной последовательности длиннее, чем 1–16 активируют все пять подтипов MCR, α -МСГ активирует четыре подтипа (MC1R, MC3R, MC4R, MC5R), более короткие фрагменты α -МСГ теряют способность активировать MC1R, но могут активировать какие-либо из оставшихся подтипов рецепторов (Getting, 2006). Связываясь с соответствующим рецептором, меланокортины способны активировать ряд сигнальных каскадов, таких как: AC/cAMP/PKA, PLC β /DAG/PKC, PLC β /IP3/Ca²⁺, Jak/STAT, PI3K/ERK1/2 (Rodrigues et al., 2015). Все формы MCR функционально связаны с аденилатциклазой и осуществляют свое действие, в первую очередь, через активацию cAMP-зависимого сигнального пути.

Конкретный эффект, оказываемый агонистами меланокортиновых рецепторов, зависит от типа активируемого рецептора и его тканевой локализации. MC1R отвечает за пигментацию кожи и волос, MC2R необходим для стимуляции стероидогенеза в коре надпочечников, MC3R и MC4R участвуют в контроле потребления пищи и поведения, MC5R регулирует себогенез (Laiho, Murray, 2022).

Важное значение также имеют вспомогательные белки меланокортиновых рецепторов MRAP и MRAP2. Эти белки взаимодействуют со всеми пятью меланокортиновыми рецепторами, принимают участие в транспортировке рецепторов из эндоплазматического ретикулума к плазматической мембране, модулируют активность рецепторов при связывании с лигандами, участвуют в интернализации рецепторов (Chan et al., 2009; Berruien, Smith, 2020).

Мутации в генах меланокортиновых рецепторов и вспомогательных белков могут приводить к развитию ряда заболеваний. Так, например, мутации в гене MC1R ассоциированы с увеличенным риском развития меланомы, мутации в гене MC2R приводят к развитию семейной глюкокортикоидной недостаточности, мутации в генах MC4R и MRAP2 ассоциированы с тяжелыми формами ожирения (Novoselova et al., 2018). Такое разнообразие функций, осуществляемых путем активации меланокортиновых рецепторов и заболеваний, ассоциированных с мутациями в генах этих рецепторов, делает их привлекательными мишенями для разработки лекарственных препаратов.

Интересно отметить, что помимо своих основных классических функций, меланокортины способны оказывать противовоспалительные эффекты, регулировать функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, влиять на уровень нейротрансмиттеров и нейротрофинов, т.е. модулировать активность именно тех систем, нарушение работы которых наиболее часто отмечается при депрессии.

2.8. Противовоспалительные эффекты меланокортинов

В настоящее время накоплено довольно много сведений, свидетельствующих о противовоспалительном действии меланокортинов. Известно, что α -МСГ обладает антипиретическими, антимикробными, противовоспалительными и иммуномодуляторными свойствами. Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что меланокортины оказывают противовоспалительные эффекты глюкокортикоид-зависимым (в случае

АКТГ) и глюкокортикоид-независимым способом (Wang et al., 2019). α -МСГ и родственные пептиды подавляют образование провоспалительных цитокинов, индуцируют образование противовоспалительных цитокинов, ингибируют экспрессию молекул адгезии, способствуют снижению образования других медиаторов воспаления (NO, простагландины), способны модулировать активность иммунокомпетентных клеток (Dinparastisaleh, Mirsaedi, 2021). В условиях *in vivo* меланокортины оказывают жаропонижающее действие, обладают противовоспалительными эффектами в моделях нейровоспаления, системного воспаления и других экспериментальных моделях воспаления (Luger et al., 2003; Maaser et al., 2006; Brzoska et al., 2008; Wang et al., 2019). О важной роли меланокортинов в воспалительном ответе говорит тот факт, что введение бактериального эндотоксина приводит к увеличению уровня эндогенного циркулирующего α -МСГ как у животных (Martin, Lipton, 1990), так и у человека (Catania et al., 1995). Кроме того, внутрибрюшинное введение ЛПС крысам приводит к увеличению экспрессии мРНК РОМС в аркуатном ядре гипоталамуса (Sergeyev et al., 2001).

Внутривенное и внутрижелудочковое введение α -МСГ оказывает жаропонижающее действие, предотвращая повышение температуры, индуцированное введением провоспалительных цитокинов или бактериального эндотоксина (Goelst et al., 1991; Martin et al., 1991). Аналог α -МСГ [Nle⁴,D-Phe⁷]- α -MSH при внутрижелудочковом введении также оказывает жаропонижающее действие (Holdeman, Lipton, 1985). Подобным эффектом обладает и фрагмент α -МСГ_{11–13}, причем как при внутрижелудочковом, так и при внутривенном введении (Richards, Lipton, 1984). Вероятно, антипиретический эффект α -МСГ связан с активацией MC3R/MC4R, т.к. антагонист этих рецепторов SHU 9119 блокирует данный эффект, способствуя повышению температуры (Huang et al., 1997; Huang et al., 1998). Селективный антагонист MC4R HS014 также блокирует жаропонижающее действие α -МСГ на фоне введения ЛПС (Sinha et al., 2004).

Показано, что α -МСГ подавляет образование провоспалительных цитокинов в мозге (Lipton et al., 1998). Внутрижелудочковое введение α -МСГ крысам приводит к снижению экспрессии мРНК COX-2 и iNOS в гипоталамусе (Caruso et al., 2004). Как при периферическом, так и при центральном введении α -МСГ происходит снижение уровня циркулирующего TNF- α и уровня TNF- α в мозге (Rajoga et al., 1997). Внутрибрюшинное введение Семакса крысам приводит к снижению экспрессии мРНК провоспалительных цитокинов в мозге в модели ишемического инсульта (Filippenkov et al., 2020; Дергунова и др., 2021). В модели неонатальной гипоксической ишемической энцефалопатии интраназальное введение агониста MC1R BMS-470539 также приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов (Yu et al., 2021). В условиях *in vitro* меланокортины (α -МСГ1–13, α -МСГ11–13, АКГГ1–24) ингибируют образование TNF- α , IL-6 и NO в культуре клеток микроглии (Delgado et al., 1998), а также подавляют образование TNF- α в культуре клеток глиомы человека (Wong et al., 1997).

Механизм противовоспалительного действия меланокортинов малоизучен. Предполагается, что пептиды этого семейства могут действовать как на периферии, напрямую влияя на иммунокомпетентные клетки, экспрессирующие меланокортиновые рецепторы, так и центрально, посредством активации меланокортиновых рецепторов в различных отделах мозга, препятствуя тем самым развитию воспалительного ответа на периферии (Lipton, Catania, 1998). Противовоспалительные эффекты осуществляются через меланокортиновые рецепторы, экспрессия которых характерна для многих типов клеток. В частности, MC1R экспрессируется различными иммунокомпетентными клетками, включая макрофаги (Star et al., 1995), В-лимфоциты, клетки киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты (Neumann Andersen et al., 2001), нейтрофилы (Catania et al., 1996), дендритные клетки (Becher E. et al., 1999). MC2R обнаружен на В- и Т-лимфоцитах, а также макрофагах (Johnson et al., 2001). MC3R экспрессируется перитонеальными макрофагами (Getting et al., 1999). MC5R

обнаружен на поверхности В-лимфоцитов мыши (Buggy, 1998). Экспрессия всех пяти типов меланокортиновых рецепторов также обнаружена на лимфоцитах и моноцитах человека (Andersen et al., 2017). Как правило, основную роль в опосредовании противовоспалительных эффектов меланокортинов исследователи отводят третьему и четвертому типам меланокортиновых рецепторов (Muceniece, Dambrova, 2010). Часть исследователей полагает, что важную роль играет MC3R (Lam, Getting, 2004), другие указывают на определяющую роль MC4R (Lasaga et al., 2008). Необходимо отметить, что как экспрессия MC4R (Mountjoy et al., 1994; Kishi et al., 2003), так и экспрессия MC3R (Gantz et al., 1993; Roselli-Rehfuss et al., 1993) обнаружена во многих отделах головного мозга крысы. Роль меланокортиновых рецепторов в осуществлении меланокортинами их противовоспалительных эффектов продемонстрирована в ряде экспериментов *in vivo* и *in vitro*. В частности, было показано, что селективный антагонист MC4R HS024 блокирует противовоспалительные эффекты α -МСГ, предотвращая снижение экспрессии iNOS и образование NO в культуре астроцитов (Caruso et al., 2007). Внутривенное введение α -МСГ крысам приводит к снижению экспрессии мРНК COX-2 и iNOS в гипоталамусе на фоне введения ЛПС, а селективный антагонист MC4R HS024 обращает данные эффекты (Caruso et al., 2004). Другой селективный антагонист MC4R HS014 при внутривенном введении также обращает поведенческие эффекты, индуцированные внутривенным введением IL-1 β (Whitaker, Reyes, 2008). Эти данные свидетельствуют о том, что эндогенные и синтетические меланокортины проявляют выраженные противовоспалительные эффекты как на периферии, так и в мозге.

2.9. Регуляция ГГНС меланокортинами

Функционирование ГГНС и ее регуляция носят сложный характер. Кортиколиберин (CRH), секретируемый нервными окончаниями срединного возвышения, способствует высвобождению АКТГ передней долей гипофиза. В свою очередь АКТГ стимулирует синтез и секрецию кортизола корой

надпочечников. Кортизол тормозит высвобождение кортиколиберина и АКТГ по механизму отрицательной обратной связи (Paradimitriou, Priftis, 2009).

Активность ГГНС находится под контролем различных отделов мозга. Важную роль в этом отношении играют структуры лимбической системы мозга (гиппокамп, медиальная префронтальная кора, миндаля) (Herman et al., 2005). Гиппокамп регулирует работу ГГНС, подавляя ее активность (Sapolsky et al., 1984; Jacobson, Sapolsky, 1991; Cole et al., 2022). Гиппокампэктомия приводит к увеличению экспрессии мРНК CRH в паравентрикулярном ядре гипоталамуса крыс и увеличению уровня циркулирующего кортикостерона, что свидетельствует о подавлении гиппокампом активности ГГНС (Herman et al., 1989). Активность ГГНС также регулируется медиальной префронтальной корой. Повреждение этого участка коры у крыс приводит к существенному увеличению уровня кортикостерона и АКТГ в плазме в ответ на стрессогенный фактор. Введение кортикостерона в эту область коры приводит к снижению уровня кортикостерона и АКТГ в плазме (Diorio et al., 1993). Миндалевидное тело, напротив, стимулирует активность ГГНС. Повреждение медиального и центрального ядер миндалевидного тела приводит к ослаблению увеличения уровней кортикостерона и АКТГ у крыс в ответ на стрессогенное воздействие (Feldman et al., 1994).

Существует несколько уровней регуляции секреции кортиколиберина гипоталамическими нейронами. На эксплантах гипоталамуса было показано, что секреция кортиколиберина ингибируется дексаметазоном, АКТГ/ α -МСГ и кортиколиберином, что указывает на существование трех петель регуляции по механизму отрицательной обратной связи: ультракороткая CRH-опосредуемая петля, короткая, опосредуемая гипоталамическими POMC пептидами (АКТГ/ α -МСГ) и длинная, - глюкокортикоид-опосредуемая (Calogero et al., 1988). В подтверждение существования короткой петли отрицательной обратной связи, опосредуемой АКТГ, говорит снижение уровня кортикостерона в крови крыс при имплантации канюли с АКТГ в срединное возвышение (Motta et al., 1965).

Снижение уровня кортикостерона в плазме крови и увеличение уровня мРНК CRH в гипоталамусе наблюдается у адреналэктомированных и гипофизэктомированных животных (Sawchenko, Arias, 1995). Уровень CRH возрастает в гипоталамусе гипофизэктомированных животных, а введение АКТГ гипофизэктомированным/адреналэктомированным животным приводит к снижению уровня CRH, что свидетельствует о прямом действии АКТГ на гипоталамус и подтверждает существование короткой петли отрицательной обратной связи (Seiden, Brodish, 1971). Секреция CRH в эксплантах гипоталамуса крысы подавляется при введении АКТГ1-39, АКТГ1-24, АКТГ1-17 и α -МСГ, но не при введении фрагмента АКТГ18-39, что также подтверждает наличие короткой петли отрицательной обратной связи (Suda et al., 1986). Внутривентрикулярное введение α -МСГ адреналэктомированным крысам приводит к снижению уровня АКТГ в плазме и уровня CRH в срединном возвышении, что указывает на существование короткой петли отрицательной обратной связи опосредуемой гипоталамическим α -МСГ (петля между CRH в паравентрикулярном ядре и пептидами, образуемыми из POMC в аркуатном ядре) (Tozawa et al., 1994). Предполагается, что наиболее вероятным кандидатом на роль рецептора, вовлеченного в регуляцию секреции CRH пептидами АКТГ/ α -МСГ по механизму короткой петли отрицательной обратной связи, является меланокортиновый рецептор третьего типа (MC3R) (Schiöth et al., 1997).

Влияние меланокортинов на функционирование ГГНС изучено недостаточно и, по-видимому, зависит как от структуры самого пептида, так и от способа его введения. Большинство существующих работ указывают на то, что при внутривентрикулярном введении меланокортины приводят к активации ГГНС и важную роль в опосредовании данного эффекта играет MC4R. Так, например, внутривентрикулярное введение агониста меланокортиновых рецепторов MT-II крысам приводит к увеличению уровня мРНК CRH в гипоталамусе, а также к повышению уровня кортикостерона в плазме, которое подавляется при введении селективного антагониста MC4R HS014 (Lu et al., 2003). К подъему уровня

кортикостерона при том же способе введения приводят АСТН1-24, АСТН1-16 и (D-Phe⁷)АСТН4-10 (Wiegant et al., 1979). Введение неселективного антагониста МС3/4R SHU 9119 и селективного антагониста МС4R [D-Arg8]АСТН4-10 блокирует стимулирующий эффект АСТН1-24 на ГГНС, в то время как селективный агонист МС3R Lys-γ-2-МСГ не вызывает активации ГГНС, что в свою очередь также указывает на важную роль МС4R в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Von Frijtag et al., 1998). Внутрижелудочковое введение SHU 9119 крысам также приводит к снижению уровня АКТГ в плазме, индуцированного центральным введением CRH (de Vries et al., 2011). Функциональные нокауты по МС4R имеют нормальный базальный уровень АКТГ и кортикостерона, но сниженный, по сравнению с контрольными животными, уровень этих гормонов в условиях острого стресса. Т.е. активация эндогенного МС4R необходима для активации ГГНС (Ryan et al., 2014). Данное предположение подтверждается также тем, что блокирование МС4R путем интраназального введения HS014 крысам за 30 мин. до стресса приводит к более быстрому восстановлению уровня кортикостерона. Уровень кортикостерона у таких животных оказывается ниже (Serova et al., 2014). Влияние меланокортинов на функционирование ГГНС при их периферическом введении зависит, по-видимому, от уровня активации ГГНС. Подкожное введение α-МСГ вызывает увеличение уровня кортикостерона в плазме крови нестрессированных крыс (Vecsernyés et al., 2000), и, напротив, предотвращает его повышение, вызванное острым стрессом (Racca et al., 2005).

2.10. Регуляция ГГНС меланокортинами при воспалении

Ряд исследований показывают способность меланокортинов регулировать активность ГГНС в условиях воспаления. Так внутрижелудочковое введение α-МСГ крысам подавляет активацию ГГНС, вызванную введением IL-1β, что подтверждается снижением уровня АКТГ и кортикостерона в плазме крови (Weiss et al., 1991). Также внутрижелудочковое введение α-МСГ предотвращает

активацию ГГНС у приматов, вызванную введением IL-1 α , о чем свидетельствует снижение уровня кортизола в плазме (Shalts et al., 1992). Меланокортины способны регулировать активность ГГНС на фоне введения липополисахарида и цитокинов не только при центральном, но и при периферическом введении. Так, например, внутрибрюшинное введение липополисахарида или IL-1 β мышам приводит к активации ГГНС, что выражается в увеличении уровня АКТГ в плазме, а введение α -МСГ на фоне ЛПС или IL-1 β приводит к существенному снижению уровня АКТГ (Rivier et al., 1989). Внутривенное введение α -МСГ и [Nle⁴, D-Phe⁷]- α -МСГ мышам также приводит к снижению уровня кортикостерона в плазме, увеличение уровня которого было вызвано введением IL-1 β (Daynes et al., 1987). На эксплантах гипоталамуса крысы было показано, что α -МСГ и АКТГ1-24 подавляют высвобождение CRH, индуцированное введением IL-6 (Lyson, McCann, 1993). Подобные эффекты меланокортинов, по-видимому, опосредуются путем активации MC3R/MC4R. Так, например, внутрижелудочковое введение γ -МСГ и α -МСГ вызывает снижение уровня кортикостерона в плазме крыс, индуцированное введением IL-1 β . При этом антагонисты меланокортиновых рецепторов SHU 9119 и HS014 блокируют эффекты пептидов (Cragolini et al., 2004). Внутривенное введение NDP-МСГ приматам приводит к снижению уровней TNF- α , IL-1 β , IL-6, а также АКТГ и кортизола в плазме на фоне введения ЛПС. К подобным эффектам приводит и введение селективного агониста MC3R (D-Trp⁸- γ -МСГ) (Vulliémoz et al., 2006). Внутрибрюшинное введение α -МСГ на фоне ЛПС приводит к снижению уровня АКТГ и кортикостерона в плазме крови крыс. Интересно, что внутрижелудочковое введение SHU 9119 при этом не блокирует влияние α -МСГ на уровень кортикостерона (Huang et al., 1998), что указывает на возможность регуляции активности ГГНС через компоненты интерфейса мозг-периферия, такие как циркумвентрикулярные органы и блуждающий нерв.

Таким образом, активность ГГНС как в условиях воспалительного ответа, так и в его отсутствие может регулироваться меланокортинами, в том числе, не обладающими кортикотропной активностью. При центральном введении агонисты меланокортиновых рецепторов являются активаторами ГГНС, но предотвращают ее активацию при центральном воспалении. При периферическом введении агонисты меланокортиновых рецепторов тормозят вызванную стрессом или системным воспалением активацию ГГНС.

2.11. Нейротрофические эффекты меланокортинов

В контексте настоящей работы интересно отметить, что меланокортины также способны влиять на уровень нейротрофинов. В частности, интраназальное введение Семакса, аналога фрагмента АКГГ4-10 индуцирует экспрессию NGF и BDNF в гиппокампе крысы (Dolotov et al., 2006; Agarova et al., 2007; Shadrina et al., 2010). В культуре астроцитов (Caruso et al., 2012; Ramírez et al., 2015) и клеток нейробластомы Neuro2a (Zhang, Wu, 2020) агонист меланокортиновых рецепторов NDP-MSH приводит к увеличению экспрессии мРНК BDNF.

Ряд исследований указывает на связь BDNF и меланокортиновой системы в контексте контроля пищевого поведения. Так в условиях *in vivo* периферическое введение селективного агониста MC4R МК1 приводит к снижению потребления корма животными и этот эффект блокируется предварительным внутрижелудочковым введением антител к BDNF (Nicholson et al., 2007). В условиях *in vitro* этот же агонист индуцирует секрецию BDNF в эксплантах гипоталамуса крысы. Также показано, что у MC4R^{-/-} мышей заметно снижен уровень экспрессии мРНК BDNF в вентромедиальном гипоталамусе (Xu et al., 2003). Однако у человека уровень BDNF в сыворотке не ассоциирован с функциональным статусом MC4R (Hohenadel et al., 2014).

Помимо гиппокампа и гипоталамуса меланокортины способны регулировать уровень BDNF и в других отделах мозга. В частности, внутрижелудочковое введение крысам агониста меланокортиновых рецепторов

MT-II увеличивает уровень белка BDNF в дорсальном вагальном комплексе (Barionay et al., 2009), а внутрибрюшинное введение α -МСГ крысам приводит к увеличению экспрессии мРНК BDNF в стриатуме (Saba et al., 2019).

Влияние меланокортинов на секрецию белка BDNF и уровень экспрессии мРНК BDNF в мозге указывает на способность представителей пептидов этого семейства оказывать нейротрофические эффекты. В свою очередь, это означает, что агонисты меланокортиновых рецепторов потенциально способны оказывать антидепрессантные эффекты.

2.12. Влияние меланокортинов на депрессивноподобное и тревожное поведение.

Стресс-ассоциированные нейропептиды могут играть важную роль в развитии тревожности и депрессии (Alldredge, 2010), при этом как сами нейропептиды, так и их рецепторы, рассматриваются в качестве потенциальных мишеней для лечения психических расстройств (Holmes et al., 2003; Kormos, Gaszner, 2013; Курцова et al., 2022). Роль меланокортиновой системы при стрессе и при стресс-индуцированных патологиях, таких как тревожность и депрессия, также активно исследуется в настоящее время (Micioni Di Bonaventura et al., 2022).

Вопрос об уровне эндогенных меланокортинов при депрессии остается открытым в связи с небольшим количеством работ, посвященных этой теме. Одни исследователи свидетельствуют о пониженном уровне α -МСГ в плазме пациентов, страдающих депрессией (Maes et al., 1991), другие авторы не подтверждают наличия вообще каких-либо различий в уровне α -МСГ в плазме (Hidese et al., 2022). Также не обнаружено различий в уровне α -МСГ и АКТГ в цереброспинальной жидкости и плазме между пациентами, страдающими депрессией и здоровыми людьми (Berrettini et al., 1985). К сожалению, данных по влиянию меланокортинов на депрессивное и тревожное поведение у человека в настоящее время нет. Исключением является лишь одно исследование, в котором

было показано, что внутривенное введение фрагмента АКТГ/МСГ4-10 человеку приводит к снижению тревожности (Sandman et al., 1975).

Ассоциативные исследования полиморфных вариантов генов меланокортиновых рецепторов свидетельствуют о возможной роли меланокортиновой системы в развитии депрессии. Так, например, показано, что полиморфизм rs885479 в гене MC1R (Wu et al., 2011) и полиморфизмы rs111734014 в гене MC2R и rs2236700 в гене MC5R ассоциированы с депрессией (Amin et al., 2022).

Вместе с тем, в настоящее время имеется уже довольно много работ, посвященных изучению роли меланокортинов при моделировании тревожных и депрессивных состояний на животных. Считается, что эндогенный α -МСГ может быть вовлечен в развитие тревожности и депрессии. Большинство имеющихся работ указывают на антидепрессантные и анксиолитические свойства антагонистов меланокортиновых рецепторов и анксиогенные эффекты агонистов. В частности, антидепрессантными и анксиолитическими свойствами обладают селективные антагонисты MC4R, например, HS014 при внутрижелудочковом введении (Kokare et al., 2010), MCL0129 (Chaki et al., 2003) и MCL0042 (Chaki et al., 2005) при подкожном введении, а также антагонист MC3R/MC4R SHU 9119 при внутрижелудочковом введении (Liu et al., 2007) и при введении в медиальное ядро миндалевидного тела (Liu et al., 2013). Интраназальное введение крысам антагониста HS014 также ослабляет тревожное и депрессивноподобное поведение (Serova et al., 2013; Sabban et al., 2015). Подобные эффекты указывают на важную роль меланокортинового рецептора четвертого типа MC4R и позволяют рассматривать его в качестве мишени для разработки лекарственных препаратов, направленных на лечение стресс-ассоциированных заболеваний, таких как тревожность и депрессия (Chaki, Okuyama, 2005). Агонисты меланокортиновых рецепторов при центральном введении, как правило, оказывают анксиогенные эффекты. Так, к увеличению уровня тревожности приводит внутрижелудочковое введение α -МСГ (Chaki et al., 2003; Kokare et al., 2006) и АКТГ1-24 (Corda et al.,

1990), но не АКТГ4-10 и АКТГ11-24. Подобные эффекты наблюдаются и при введении α -МСГ в медиальную преоптическую область (Gonzalez et al., 1996). Показано также, что в развитие тревожного и депрессивноподобного поведения вовлечены МС4R-экспрессирующие нейроны в дорсальном ядре шва (Bruschetta et al., 2020). Вместе с тем, существуют и прямо противоположные данные, указывающие на анксиолитические свойства α -МСГ и анксиогенные эффекты антагониста четвертого типа меланокортиновых рецепторов HS014 (Cragolini et al., 2006).

Данные по влиянию агонистов меланокортиновых рецепторов на депрессивноподобное поведение еще более противоречивы. Одни авторы указывают на продепрессантные свойства α -МСГ при внутрижелудочковом введении (Goyal et al., 2006), другие свидетельствуют об отсутствии влияния α -МСГ на поведение крыс в тесте принудительного плавания при том же способе введения (Deak et al., 2005). При этом при периферическом введении меланокортины, напротив, оказывают антидепрессантные эффекты. Так внутрибрюшинное введение α -МСГ (но не АКТГ4-10 и АКТГ1-24) крысам приводит к снижению времени иммобильности в тесте принудительного плавания (Kastin et al., 1978), что указывает на антидепрессантные эффекты пептида. Пептид АКТГ6-9-Pro-Gly-Pro при внутрибрюшинном введении также оказывает антидепрессантное и анксиолитическое действие (Vorvul et al., 2022). Нами было показано, что периферическое введение α -МСГ и фрагмента АКТГ4-10 ослабляют ангедонию в острой воспалительной модели депрессии и в условиях мягкого хронического непредсказуемого стресса (Markov et al., 2017).

В нескольких работах показано, что хроническое периферическое введение АКТГ1-24, который, как и полноразмерный АКТГ, обладает кортикотропной активностью, блокирует эффекты антидепрессантов. Например, введение имипрамина и дезипрамина крысам существенно снижает время иммобильности в тесте принудительного плавания. Данный эффект антидепрессантов блокируется

при хроническом внутривенном или подкожном введении АКТГ1-24 (Kitamura et al., 2002; Kitamura et al., 2008; Walker et al., 2013).

В свою очередь, антидепрессанты также могут влиять на меланокортиновую систему, в том числе, регулируя экспрессию генов меланокортиновой системы. Так, например, хроническое введение флуоксетина крысам приводит к увеличению экспрессии мРНК POMC и снижению экспрессии MC4R в гипоталамусе (Churrusa et al., 2008). Помимо флуоксетина, к увеличению уровня мРНК POMC в аркуатном ядре гипоталамуса приводит хроническое введение фенелзина и идазоксана (Baker et al., 1996). Однако есть и прямо противоположные данные, когда хроническое пероральное введение флуоксетина мышам приводит к снижению уровня α -МСГ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса (Ortuño et al., 2021).

Приведенные выше данные указывают на вовлеченность меланокортиновой системы в развитие депрессивноподобного и тревожного поведения, а противоречивость этих данных свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения эффектов меланокортинов. Очевидно, что эффекты агонистов и антагонистов меланокортиновых рецепторов зависят от способа введения (центральное или периферическое), конкретной области, в которую вводится исследуемое соединение при его центральном введении, а также от дозы и селективности агониста/антагониста по отношению к тому или иному типу меланокортиновых рецепторов.

2.13. Роль меланокортинов в мотивационном и гедонистическом поведении

В настоящее время хорошо известно, что меланокортины вовлечены в регуляцию пищевого поведения. Введение животным агонистов меланокортиновых рецепторов приводит к снижению потребления пищи. Вероятно, меланокортины способны регулировать не только гомеостатические (метаболические), но также мотивационные и гедонистические аспекты пищевого

поведения, что представляет отдельный интерес с точки зрения развития ангедонии, как одного из ключевых компонентов депрессивноподобного поведения. В экспериментальных моделях состояние ангедонии чаще всего оценивается по уровню предпочтения животными сладкого, приятного на вкус раствора сахарозы.

Показано, что люди, гетерозиготные по гену MC4R потребляют существенно меньше пищи, богатой сахарозой (van der Klaauw et al., 2016). Мыши с делецией обеих аллелей MC4R (MC4R^{-/-}) также потребляют меньше 5% раствора сахарозы по сравнению с животными дикого типа (Panago, Cone, 2013). Кроме того, самки мышей, нокаутные по MC3R, характеризуются сниженным потреблением и предпочтением раствора сахарозы (Lippert et al., 2014).

О важности меланокортиновой системы в регуляции мотивационной и консуматорной фаз потребления пищи говорят исследования на животных с использованием агонистов и антагонистов меланокортиновых рецепторов. Введение агониста меланокортиновых рецепторов MT-II в прилежащее ядро подавляет аппетентное (мотивационное) и консуматорное пищевое поведение у мышей (Eliason et al., 2022). При этом показано, что для снижения предпочтения раствора сахарозы в условиях хронического стресса, т.е. для развития ангедонии, необходима активация MC4R в прилежащем ядре (Lim et al., 2012). Подобные эффекты наблюдаются также при введении MT-II в вентральную область покрышки, что подтверждается снижением мотивации крыс к получению гранул сахарозы (Shanmugarajah et al., 2017) и снижением потребления животными раствора сахарозы (Yen, Roseberry, 2015). Однако, введение в вентральную область покрышки агониста MC3R γ -MCF, напротив, усиливает мотивацию животных к получению гранул сахарозы (Pandit et al., 2016). Имеются также данные, указывающие на то, что MC4R в дорсомедиальном стриатуме вовлечен в стимуляцию поведения, направленного на поиск пищевого вознаграждения (Allen et al., 2022).

Внутрижелудочковое введение α -МСГ не оказывает влияния на потребление гранул сахарозы крысами при свободном доступе к ним. Однако в условиях подкрепления с прогрессивным соотношением, введение α -МСГ приводит к снижению мотивации. Авторы работы предполагают, что данный эффект опосредуется MC4R, экспрессирующимся в прилежащем ядре (Pandit et al., 2015). При этом внутрижелудочковое введение AGRP (антагонист MC3R и MC4R), напротив, усиливает мотивацию крыс к получению 5% раствора сахарозы в условиях подкрепления с прогрессивным соотношением (Figlewicz et al., 2013). Стоит отметить, что хроническое внутрижелудочковое введение лигандов меланокортиновых рецепторов (SHU 9119 и MT-II) не приводит к изменению реакции на непищевой вознаграждающий стимул (электростимуляция латерального гипоталамуса) (Cabeza de Vaca et al., 2005). Но, в тоже время, внутрижелудочковое введение α -МСГ подавляет социальное взаимодействие у сирийских хомячков, которое является вознаграждающим стимулом (Grieb et al., 2022).

Показано влияние меланокортинов на восприятие аверсивных стимулов. При внутрибрюшинном введении ЛПС у мышей дикого типа формируется условнорефлекторная реакция избегания места. У нокаутных по MC4R мышей, напротив, развивается условнорефлекторная реакция предпочтения места. Интраназальное введение антагониста меланокортиновых рецепторов HS014 блокирует аверсивное поведение, индуцированное введением ЛПС у мышей дикого типа. Т.е. для определения мотивационной значимости аверсивных стимулов необходима активация MC4R (Klawonn et al., 2018).

Механизмы регуляторного влияния меланокортинов на мотивационные и гедонистические аспекты пищевого поведения в настоящее время неизвестны. Однако предполагается, что подобные эффекты связаны с влиянием меланокортинов на дофаминергическую систему мозга. Показано, например, что гиперактивность POMC нейронов аркуатного ядра гипоталамуса приводит к ингибированию дофаминергических нейронов вентральной области покрышки.

Ингибирование этой сигнальной дуги сопровождается снижением депрессивноподобного поведения и предотвращением развития ангедонии в ходе хронического стресса (Qu et al., 2020). Введение α -МСГ в латеральную гипоталамическую область приводит к снижению потребления корма, снижению потребления 1% раствора сахарозы и высвобождению дофамина (активации дофаминергической системы). Высвобождение дофамина происходит как в антиципационной, так и в консуматорной фазе. Т.е. активация дофаминергической системы под действием α -МСГ приводит к гомеостатическому и гедонистическому насыщению (Legrand et al., 2015).

Приведенные данные свидетельствуют о вовлеченности меланокортинов в регуляторные механизмы мотивационного и гедонистического аспектов пищевого поведения и о тесной связи меланокортиновой и дофаминергической систем мозга. Практически все исследования указывают на способность агонистов меланокортиновых рецепторов при их центральном введении подавлять мотивацию в отношении пищевого вознаграждающего стимула и снижать потребление/предпочтение приятной на вкус пищи. Вместе с тем, об эффектах меланокортинов при их периферическом введении в данном контексте ничего не известно.

3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Экспериментальные животные

В экспериментах использовали самцов крыс линии Sprague-Dawley, полученных из питомника лабораторных животных “Пушино” (Россия). Вес крыс на момент начала эксперимента составлял 200-250 г. Животных содержали по 4-6 особей в клетках размером 40 x 30 x 16 см в стандартных условиях вивария (21–23°C) со свободным доступом к воде и корму и 12-ти часовым циклом освещения (включение света в 8:00, выключение - в 20:00). Экспериментальные манипуляции проводили в светлой фазе цикла, определение потребления корма и жидкостей проводили в течение темной фазы. Для всех крыс была проведена 14-дневная адаптация к условиям эксперимента (ежедневный хэндлинг в течение 1-2 мин.). Все манипуляции с животными проводили в светлое время суток.

3.2. Введение препаратов и экспериментальные группы животных

Препараты ЛПС (*E. coli* O55:B5, Difco Labs), α -МСГ, АКТГ4-10 и SHU 9119 (Табл. 2) вводили внутривентриально в виде растворов в стерильном и апиrogenном 0.9% NaCl (физраствор) в объеме 1.5 мл/кг массы тела крысы. За 30 мин. до введения раствора ЛПС в дозе 25 мкг/кг животным вводили раствор α -МСГ (100 мкг/кг), АКТГ4-10 (60 мкг/кг), SHU 9119 (4,3 мкг/кг) или физраствора. Дозы исследуемых пептидов эквивалентны дозе Семакса (50 мкг/кг), для которой ранее были показаны нейротрофические эффекты (Dolotov et al., 2006). Инъекции проводили между 11:00 и 13:00. В работе использовали следующие экспериментальные группы: «Контроль» (две инъекции физраствора), «МСГ» (инъекция α -МСГ за 30 мин до введения физраствора), «АКТГ4-10» (инъекция АКТГ4-10 за 30 мин до введения физраствора), «АКТГ4-10+SHU» (инъекция АКТГ4-10 + SHU 9119 за 30 мин до введения физраствора), «SHU» (инъекция SHU9119 за 30 мин до введения физраствора), «ЛПС» (инъекция ЛПС через 30 мин после введения физраствора), «ЛПС+МСГ» (инъекция ЛПС через 30 мин

после введения α -МСГ), «ЛПС+АКТГ4-10» (инъекция ЛПС через 30 мин после введения АКТГ4-10), «ЛПС+АКТГ4-10+SHU» (инъекция ЛПС через 30 мин после введения АКТГ4-10 + SHU 9119), «ЛПС+SHU» (инъекция ЛПС через 30 мин после введения SHU 9119).

Таблица 2. Аминокислотные последовательности лигандов меланокортиновых рецепторов

Лиганд	Аминокислотная последовательность
α -МСГ	Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH ₂
АКТГ4-10	H-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-OH
SHU 9119	Ac-Nle-Asp(1)-His-D-2Nal-Arg-Trp-Lys(1)-NH ₂

3.3. Экспериментальная эндотоксемия

Животным экспериментальных групп внутрибрюшинно вводили предварительно прогретый до 37⁰С ЛПС в дозе 25 мкг/кг в объеме 1.5 мл/кг. Животным, не получавшим инъекцию ЛПС, вводили эквивалентный объем физраствора. Через 90 мин. после инъекций животных иммобилизовали хлопчатобумажным полотенцем и путем ампутации кончика хвоста отбирали около 200 мкл крови для получения сыворотки с целью последующего определения уровней TNF- α и кортикостерона. Поверхность хвоста до и после надрезания кончика обрабатывали 0,05% раствором биглюконата хлоргексидина. После процедуры забора крови животных возвращали в «домашние» клетки. В случае забора крови через 5,5 ч. после введения ЛПС, образцы крови получали в результате декапитации животных. Общая схема экспериментов представлена на рис. 1.

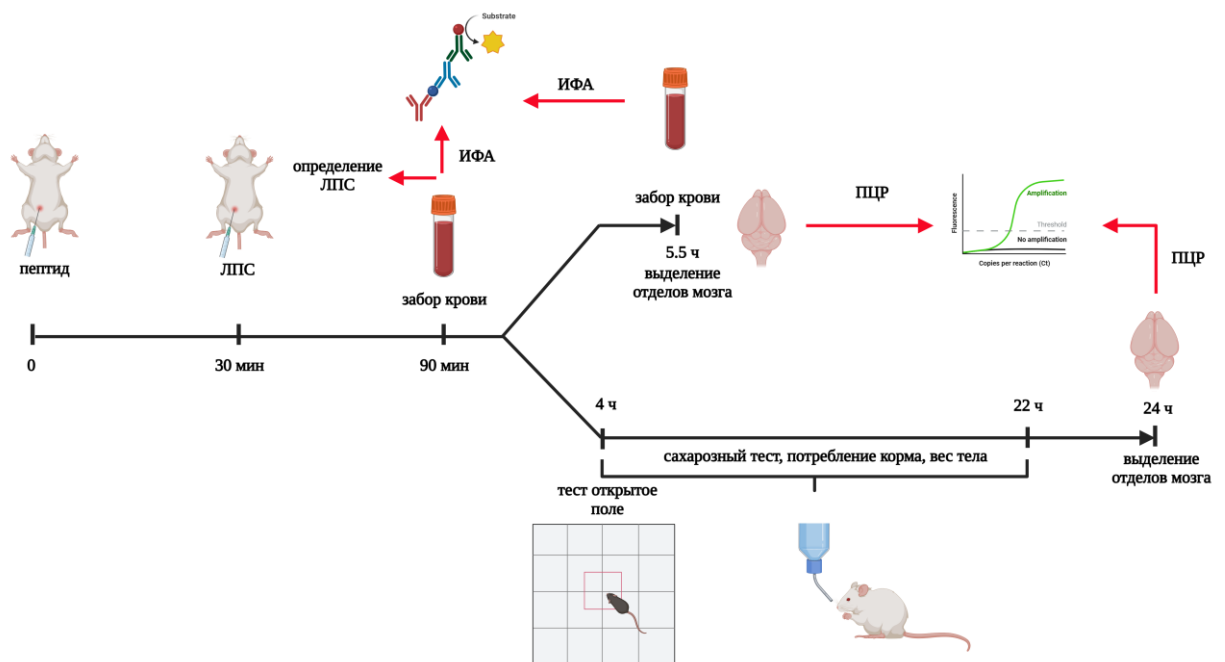


Рис. 1 Общая схема экспериментов

3.4. Тест «открытое поле»

Для оценки двигательной активности животных в эксперименте использовали установку «открытое поле» (ООО «НПК Открытая Наука», Россия), диаметр арены - 97 см, высота стенок - 42 см. Тест начинали через 4 ч. после введения ЛПС. Животных помещали в центр арены с уровнем освещенности 200 люкс и в течение первых 3 мин. регистрировали следующие параметры: горизонтальную двигательную активность (общее число пересеченных секторов, количество секторов пересеченных в центральной, средней и периферической зонах, время, проведенное в каждой зоне), вертикальную активность (количество стоек), число актов уринации, дефекации, груминга, обследование отверстий.

3.5. Оценка уровня потребления корма

Перед помещением в индивидуальную клетку со свободным доступом к воде и корму животных взвешивали. Через 18 ч. крыс извлекали из индивидуальных клеток и помещали в «домашние» клетки. Оставшийся корм взвешивали и определяли потребление корма за 18 ч. Полученную величину

нормировали на массу крысы, полученную в предыдущий день, и получали величину относительного потребления корма.

3.6. Оценка уровня ангедонии (тест предпочтения раствора сахарозы)

Животным, содержавшимся в индивидуальных клетках (37 x 20 x 15 см), предоставляли свободный доступ к двум предварительно взвешенным шариковым поилкам (250 мл). Предварительная депривация по воде и пище не проводилась. Одна из поилок содержала обычную водопроводную воду, а вторая 1% раствор сахарозы в воде. Через 18 ч. поилки взвешивали и определяли количество потребленных жидкостей. Предпочтение раствора сахарозы определяли как отношение массы потребленного 1% раствора сахарозы к суммарной массе потребленной жидкости (обычной воды + 1% раствора сахарозы). Для каждой крысы за 5-7 дней определяли базальный уровень предпочтения раствора сахарозы. Перед проведением теста предпочтения раствора сахарозы животные не подвергались водной и пищевой депривации.

3.7. Определение бактериального эндотоксина

Присутствие ЛПС в крови крысы через 90 мин. после внутрибрюшинного введения подтверждали анализом полученной сыворотки крови на присутствие бактериальных эндотоксинов с помощью реагента Chromo-LAL (Associates of Cape Cod, Inc.), следуя методике производителя и используя в качестве стандарта раствор ЛПС, вводимый экспериментальным животным. При анализе данных исключали из рассмотрения животных, получивших инъекцию ЛПС, но отрицательных по наличию эндотоксина в сыворотке крови.

3.8. Определение уровней TNF- α и кортикостерона

Кровь экспериментальных животных собирали в пробирку типа Эппендорф и инкубировали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Сыворотку крови

получали центрифугированием при $+4^{\circ}\text{C}$ в течение 20 мин. при 1500 g и хранили при -80°C .

Количественное определение уровней TNF- α в сыворотке крови крысы (через 90 мин. после введения ЛПС) проводили с помощью набора «Rat TNF- α ELISA kit» (U-CyTech biosciences), следуя методике и рекомендациям производителя.

Количественное определение уровней кортикостерона в сыворотке крови крысы (через 90 мин. после введения ЛПС) проводили с помощью набора «Corticosterone ELISA kit» (Enzo Life Sciences), следуя методике и рекомендациям производителя.

3.9. Определение уровня представленности транскриптов методом ПЦР в реальном времени

Через 5,5 или 24 ч. после введения ЛПС животных декапитировали. На льду выделяли исследуемые отделы мозга, замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C . Тотальную РНК из образцов ткани выделяли с помощью фенол-хлороформной экстракции с использованием реагента ExtractRNA (Евроген, Россия), следуя методике и рекомендациям производителя. Осадок, содержащий очищенную РНК, растворяли в воде Milli-Q (18,2 Мом/см). Концентрацию РНК определяли спектрофотометрически при длине волны 260 нм. Степень чистоты полученной РНК оценивали исходя из соотношения A_{260}/A_{280} . Полученные образцы РНК хранили при -80°C .

Обработку полученных образцов РНК ДНКазой I проводили с использованием набора реагентов DNase I, RNase-free (Thermo Fisher Scientific) согласно протоколу и рекомендациям производителя. Процедуру обратной транскрипции осуществляли с использованием набора реактивов MMLV RT kit (Евроген, Россия) согласно протоколу и рекомендациям производителя.

Полимеразную цепную реакцию проводили в 25 мкл реакционной смеси с использованием набора реагентов qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия) и

детектирующего амплификатора CFX96 real-time PCR detection system (Bio-Rad Laboratories). Последовательности праймеров и условия проведения амплификации приведены в табл. 3 и табл. 4. Нормализацию содержания мРНК исследуемых генов проводили по уровню мРНК бета-актина.

Таблица 3. Последовательности праймеров

ген	последовательности праймеров (прямой и обратный)	размер продукта	температура отжига
IL-1 β	5'-AAATGCCTCGTGCTGTCTGACC-3' 5'-GGTGGGTGTGCCGTCTTTCATC-3'	192	60 $^{\circ}$ C
IL-6	5'-CTTCACAAGTCGGAGGCTTA-3' 5'-AGTGCATCATCGCTGTTCAT-3'	106	60 $^{\circ}$ C
iNOS	5'-CGGAAGAGACGCACAGGCAGAGGTT-3' 5'-AAGGCAGCAGGCACACGCAATGATG-3'	133	60 $^{\circ}$ C
MC4R	5'-TGTAGCTCCTTGCTCGCATC-3' 5'-GCAAGCTGCCCAGATACAAC-3'	144	62 $^{\circ}$ C
mPGES-1	5'-ACTGCAGGAGTGACCCAGAT-3' 5'-TGGGTCCCAGGAATGAGTAG-3'	111	60 $^{\circ}$ C
TNF- α	5'-CCACCACGCTCTTCTGTCTA-3' 5'-TGATCTGAGTGTGAGGGTCTG-3'	116	60 $^{\circ}$ C
GR	5'-ACCAACGGAGGCAGTGTGAAA-3' 5'-GGGGACCCAGCGGAAAAC-3'	86	60 $^{\circ}$ C
BDNF	5'-GCCCAACGAAGAAAACCA-3' 5'-CCAGCAGAAAGAGCAGAGGA-3'	98	60 $^{\circ}$ C
AVP	5'-CGAGTGTCGAGAGGGTTTTT-3' 5'-AGCCAGCTGTACCAGCCTAA-3'	109	60 $^{\circ}$ C
CRH	5'-AAATGGCCAGGGCAGAGCAGT-3' 5'-TGGCCAAGCGCAACATTTTCAT-3'	91	60 $^{\circ}$ C
POMC	5'-GAAGCGGCGCCCTGTGAA-3' 5'-CTCGCCTTCCAGCTCCCTCTT-3'	94	60 $^{\circ}$ C
TrkB	5'-TGTGGCTTACAAGGCGTTTC-3' 5'-ACCCGTCAGGATCAGGTCA-3'	127	60 $^{\circ}$ C
Beta-Actin	5'-CCACCCGCGAGTACAACCTTCTT-3' 5'-GAAGCCGGCCTTGCACATGCC-3'	128	60 $^{\circ}$ C

Таблица 4. Условия проведения амплификации

этап	температура	продолжительность (мин.)	количество циклов
первоначальный прогрев	50 ⁰ С	2:00	1
	95 ⁰ С	10:00	1
денатурация	95 ⁰ С	0:40	30-44
отжиг праймеров	60 ⁰ С	0:40	
элонгация	72 ⁰ С	0:40	
окончательная достройка цепей	72 ⁰ С	10:00	1

3.10. Статистическая обработка результатов

Обработку результатов проводили с помощью программного пакета для статистического анализа GraphPad Prism 9.5.0. Нормальность распределения оценивали с помощью тестов D'Agostino-Pearson и Shapiro–Wilk. Проверка однородности дисперсий производилась с помощью теста Brown–Forsythe. При необходимости проводили трансформацию данных (логарифмическая, арксинус, квадратный корень) для достижения соответствия выборок указанным критериям. Использовали двухфакторный и многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим множественным сравнением групповых средних с помощью теста Holm–Sidak. Уровень статистической значимости принимали равным 0.05. На графиках представлены средние значения групп с учетом стандартной ошибки среднего (Mean±SEM).

4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с тем, что гипофиз и гипоталамус являются частью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а гиппокамп регулирует активность ГГНС, мы проанализировали вызванные введением ЛПС изменения экспрессии мРНК ряда генов в этих структурах. В первую очередь нас интересовали гены, необходимые для нормального функционирования нейронов (BDNF, TrkB), гены, принимающие участие в регуляции активности ГГНС (AVP, CRH, GR) и меланокортиновой системы (POMC, MC4R), а также гены провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и других медиаторов воспаления (mPGES-1, iNOS), которые играют важную роль при воспалительном ответе и способны активировать ГГНС. Далее мы проанализировали эффекты исследуемых пептидов на уровни циркулирующих кортикостерона и TNF- α как ключевых маркеров активации нейроэндокринной и иммунной систем, соответственно. После оценки эффектов АКГГ4-10 и α -МСГ на молекулярно-биологические и биохимические показатели, мы изучили влияние пептидов на двигательную активность, пищевое и депрессивноподобное поведение.

4.1. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКГГ4-10 на экспрессию мРНК генов, вовлеченных в функционирование нервной, иммунной и нейроэндокринной систем

4.1.1. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКГГ4-10 на экспрессию мРНК BDNF в гиппокампе

Нейротрофический фактор мозга необходим для нормального функционирования нервной системы. Известно, что BDNF влияет на выживаемость нейронов и их пролиферацию, рост нейритов, участвует в процессах нейрогенеза и синаптической реорганизации. Снижение уровня этого нейротрофического фактора наблюдается в крови и гиппокампе пациентов, страдающих депрессией (Karege et al., 2002; Dunham et al., 2009; Molendijk et al.,

2011). При этом терапия антидепрессантами приводит к нормализации уровня BDNF у таких пациентов (Shimizu et al., 2003; Aydemir et al., 2005; Gervasoni et al., 2005). В связи с важной ролью BDNF в нервной системе и его вовлеченностью в развитие депрессивного состояния представлялось интересным оценить экспрессию мРНК этого нейротрофического фактора в гиппокампе крысы.

Нами обнаружено, что периферическое введение АКТГ4-10 и α -МСГ приводит к повышению экспрессии мРНК BDNF в гиппокампе (рис. 2). У животных групп «АКТГ4-10» и «МСГ» экспрессия повышается в 1,5 раза по сравнению с животными в контрольной группе. Анализ полученных результатов с помощью двухфакторного ANOVA выявил значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 43) = 10,94$; $P=0,0019$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на уровень экспрессии мРНК BDNF. Кроме того, было выявлено значимое влияние фактора «ПЕПТИД» ($F(2, 43) = 19,08$; $P<0,0001$) без взаимодействия этих факторов. Множественные сравнения выявили значимое увеличение экспрессии мРНК BDNF в группах «АКТГ4-10» ($P=0,0009$) и «МСГ» ($P=0,0018$) в сравнении с группой «Контроль», а также в группах «ЛПС+АКТГ4-10» ($P=0,0256$) и «ЛПС+МСГ» ($P=0,0244$) по сравнению с группой «ЛПС». В гипоталамусе значимых различий в уровнях экспрессии мРНК BDNF между группами экспериментальных животных не наблюдалось.

Полученные данные по влиянию меланокортинов на экспрессию нейротрофического фактора мозга согласуются с более ранними исследованиями. Так, например, в нашей лаборатории было показано, что интраназальное введение пептида Семакс, который является синтетическим аналогом фрагмента АКТГ4-10, приводит к увеличению экспрессии мРНК BDNF и TrkB, а также увеличению уровня белка BDNF и активации рецептора TrkB в гиппокампе крысы (Dolotov et al., 2006).

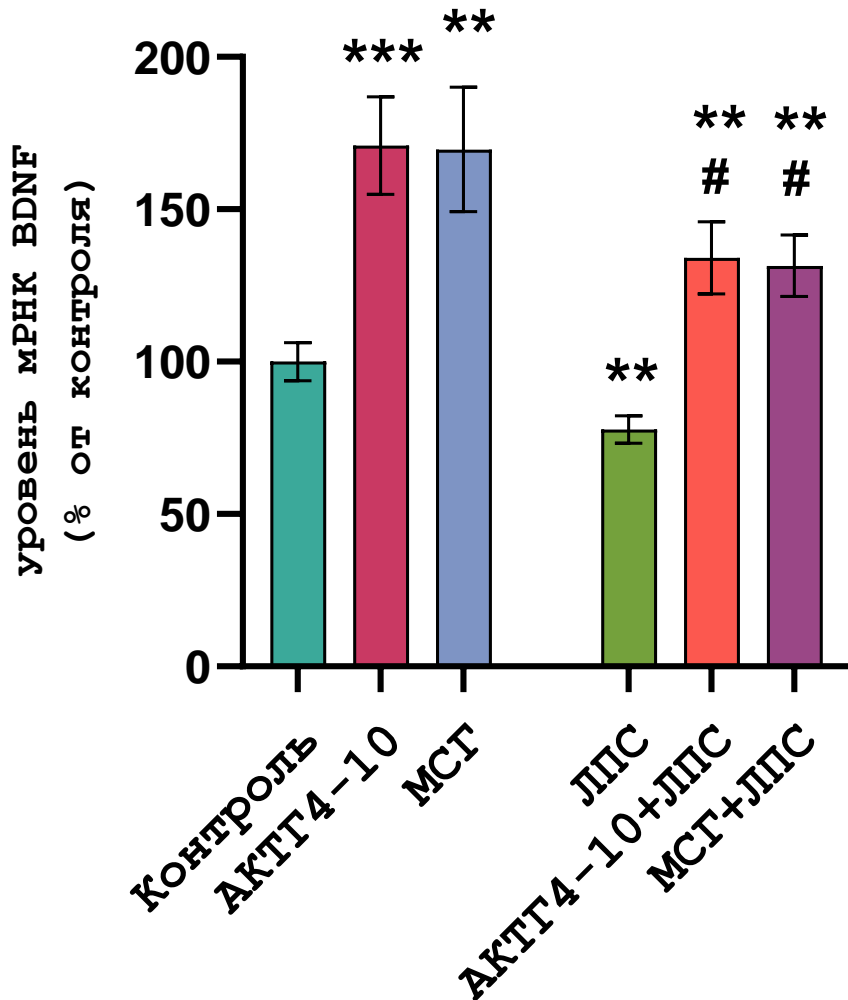


Рис. 2 Влияние ЛПС, АКТГ4-10 и α -МСГ на экспрессию мРНК BDNF в гиппокампе крысы через 5.5 ч. после введения. Число животных в группах: Контроль – N=10; АКТГ4-10 - N=8; МСГ - N=8; ЛПС - N=9; ЛПС+АКТГ4-10 – N=9; ЛПС+МСГ - N=11. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от группы «Контроль»: ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; Уровень значимости отличий от группы «ЛПС»: # - $p < 0,05$

Способность Семакса в дозе 50 мкг/кг увеличивать экспрессию мРНК BDNF в гиппокампе была также продемонстрирована и в других работах (Agarova et al., 2007; Shadrina et al., 2010). Кроме того, было показано, что для увеличения экспрессии мРНК BDNF в астроцитах через сигнальный каскад

cAMP-РКА-CREB необходима активация четвертого типа меланокортиновых рецепторов (Caruso et al., 2012).

Данные по влиянию ЛПС на уровень BDNF противоречивы, что, по-видимому, объясняется различиями в дозах и схемах введения эндотоксина, а также временем, прошедшим с момента инъекции и анализируемым отделом мозга. К снижению экспрессии мРНК и уровня BDNF приводят высокие дозы липополисахарида. Показано, что острое периферическое введение липополисахарида (500 мкг/кг) через 4 ч. приводит к снижению экспрессии мРНК BDNF в гиппокампе крысы (Larshak et al., 1993). Хроническое внутрибрюшинное введение ЛПС в дозе 500 мкг/кг индуцирует снижение уровня мРНК BDNF в префронтальной коре и приводит к развитию депрессивноподобного поведения у крыс (Brkic et al., 2016). Субхроническое внутрибрюшинное введение ЛПС в той же дозе не оказывает влияния на экспрессию мРНК BDNF в гипоталамусе, но приводит к снижению предпочтения раствора сахарозы животными (Adzic et al., 2015). При использовании высокой дозы ЛПС (1 мг/кг) также происходит снижение уровня BDNF в гиппокампе, однако при более низких дозах (0,1 и 0,3 мг/кг) подобного эффекта не наблюдается (Guan, Fang, 2006). Отсутствие влияния на экспрессию мРНК BDNF в гиппокампе подтверждается и при субхроническом введении ЛПС в дозе 250 мкг/кг (Zhu et al., 2014).

Результаты нашей работы подтверждают данные, свидетельствующие о подавлении экспрессии мРНК BDNF при введении ЛПС, т.к. у животных группы «ЛПС» наблюдается снижение экспрессии мРНК BDNF. Однако уровни мРНК BDNF в группах «ЛПС+АКТГ4-10» и «ЛПС+МСГ» были значимо выше уровней в группах «ЛПС» и «Контроль».

Известно, что клинически применяемые антидепрессанты при хроническом введении увеличивают экспрессию мРНК BDNF в мозге. Кроме того, для проявления поведенческих эффектов, индуцируемых введением антидепрессантов необходима активация рецепторов TrkB с помощью BDNF (Saarelainen et al., 2003). Предполагается, что система BDNF-TrkB может способствовать

формированию и стабилизации синапсов, тем самым оказывая антидепрессантное действие. Т.к. этот процесс занимает некоторое время, то становится понятным, почему антидепрессантные эффекты обычно наблюдаются не сразу, а только через некоторое время (недели) после начала их приема.

Способность АКТГ4-10 и α -МСГ стимулировать экспрессию мРНК BDNF в гиппокампе может являться механизмом потенциального антидепрессантного действия меланокортинов, однако, точные механизмы, по которым это происходит, нам пока неизвестны. Интересно, что антидепрессанты не влияют на экспрессию BDNF в гиппокампе крысы или даже снижают ее через короткое время (4 ч.) после однократного введения (Coppell et al., 2003). Большим преимуществом исследуемых пептидов может являться то, что они оказывают стимулирующие эффекты на экспрессию BDNF в гиппокампе уже через несколько часов после введения, в отличие от классических антидепрессантов, эффекты которых проявляются только при хроническом введении и отложены во времени.

4.1.2. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на экспрессию мРНК GR в гиппокампе

Глюкокортикоидные рецепторы являются транскрипционными факторами, регулирующими экспрессию различных генов. Известно, что экспрессия глюкокортикоидных рецепторов необходима для поддержания нейрогенеза в гиппокампе (Saaltink, Vreugdenhil, 2014). При этом уровень самих глюкокортикоидов должен находиться в определенном физиологическом диапазоне, а снижение или увеличение их уровня негативно сказывается на процессе нейрогенеза. Адреналэктомия приводит к стимуляции пролиферации клеток-предшественников в гиппокампе крысы, а введение кортикостерона, напротив, подавляет пролиферацию (Wong, Herbert, 2005). Каким образом глюкокортикоидные рецепторы влияют на пролиферацию и дифференцировку нейрональных предшественников в настоящее время точно неизвестно.

Ряд авторов считают нарушение нейрогенеза в гиппокампе одной из причин развития депрессии. Предполагается, что нормальный процесс нейрогенеза в гиппокампе необходим для поддержания регуляции активности ГГНС путем гиппокамп-зависимого механизма отрицательной обратной связи. Этот способ регуляции активности ГГНС осуществляется посредством глюкокортикоидных рецепторов. Считается, что снижение экспрессии этих рецепторов может являться причиной гиперактивации ГГНС (из-за недостаточности ингибирования ГГНС глюкокортикоидами по механизму отрицательной обратной связи), наблюдаемой у части пациентов, страдающих депрессией (Pariante, Miller, 2001). Помимо важной роли нейрогенеза, провоспалительные цитокины также могут быть вовлечены в развитие резистентности к глюкокортикоидам за счет влияния на функционирование глюкокортикоидных рецепторов (Miller et al., 1999; PACE et al., 2007).

Важно отметить, что глюкокортикоидные рецепторы взаимодействуют с системой BDNF-TrkB. Трансгенные мыши со сниженной экспрессией мРНК GR имеют сниженный уровень экспрессии мРНК BDNF в гиппокампе (Alboni et al., 2011), пониженный уровень белка BDNF и демонстрируют развитие депрессивноподобного поведения, в то время как мыши с увеличенной экспрессией GR, напротив, устойчивы к развитию депрессивноподобного поведения и имеют повышенный уровень BDNF в гиппокампе (Ridder et al., 2005).

Подобное взаимодействие глюкокортикоидов с системой BDNF-TrkB, оказывает влияние на функционирование нервной системы (Numakawa et al., 2013), в том числе на синаптическую пластичность. Показано, что адреналэктомия приводит к увеличению уровня мРНК BDNF в гиппокампе крысы. Введение кортикостерона этим животным обращает эффект адреналэктомии на уровень мРНК BDNF. Это может свидетельствовать о том, что ген BDNF находится под влиянием тонического ингибирования глюкокортикоидами. И поэтому, избыток глюкокортикоидов, путем репрессии гена BDNF, может являться причиной развития психических заболеваний (Schaaf et al., 1997; Chao et al., 1998; Hansson et

al., 2000). Взаимодействие системы BDNF-TrkB с глюкокортикоидами также продемонстрировано в условиях *in vitro* на культуре первичных кортикальных нейронов крысы. Совместное введение дексаметазона и BDNF приводит к изменению экспрессии 933 генов через 3 часа после введения. При этом почти половина, а именно 455 генов из 933, изменяли экспрессию исключительно при совместном введении дексаметазона и BDNF, но не при их раздельном введении. Это указывает на то, что BDNF вызывает индукцию уникального GR-зависимого транскрипта в кортикальных нейронах. При этом показано, что BDNF, связываясь со своим рецептором TrkB, приводит к фосфорилированию глюкокортикоидного рецептора по S155 и S287, тем самым влияя на его транскрипционную активность (Lambert et al., 2013). В свою очередь глюкокортикоиды тоже могут влиять на систему BDNF-TrkB. Так, например, дексаметазон активирует рецепторы TrkB *in vivo* (в гиппокампе крысы) и *in vitro* (в первичных культурах кортикальных и гиппокампальных нейронов) и это происходит без увеличения уровня нейротрофинов. Подобная способность глюкокортикоидов увеличивать активность рецепторов TrkB обладает нейропротекторными свойствами, приводя к увеличению выживаемости нейронов (Jeanneteau et al., 2008).

В настоящей работе мы обнаружили, что внутрибрюшинное введение АКТГ4-10 и α -МСГ приводит к увеличению экспрессии мРНК глюкокортикоидного рецептора в гиппокампе. Как видно из данных, представленных на рис. 3, экспрессия мРНК GR повышается в 1,5 раза относительно контроля. Анализ полученных результатов с помощью двухфакторного ANOVA выявил значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 47) = 16,99$; $P=0,0002$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на уровень экспрессии мРНК GR. Кроме того, было выявлено значимое влияние фактора «ПЕПТИД» ($F(2, 47) = 26,05$; $P<0,0001$), что в свою очередь свидетельствует о влиянии исследуемых пептидов на уровни экспрессии мРНК GR. Множественные сравнения выявили значимое увеличение экспрессии мРНК GR в группах «АКТГ4-10» ($P=0,0010$) и

«МСГ» ($P=0,0010$) в сравнении с группой «Контроль», а также в группах «ЛПС+АКТГ4-10» ($P=0,0010$) и «ЛПС+МСГ» ($P=0,0005$) в сравнении с группой «ЛПС». Введение ЛПС приводило к снижению экспрессии мРНК GR, однако введение АКТГ4-10 и α -МСГ значимо повышало уровни мРНК GR. В гипофизе и гипоталамусе статистически значимых различий в уровнях экспрессии мРНК GR между экспериментальными группами животных обнаружено не было.

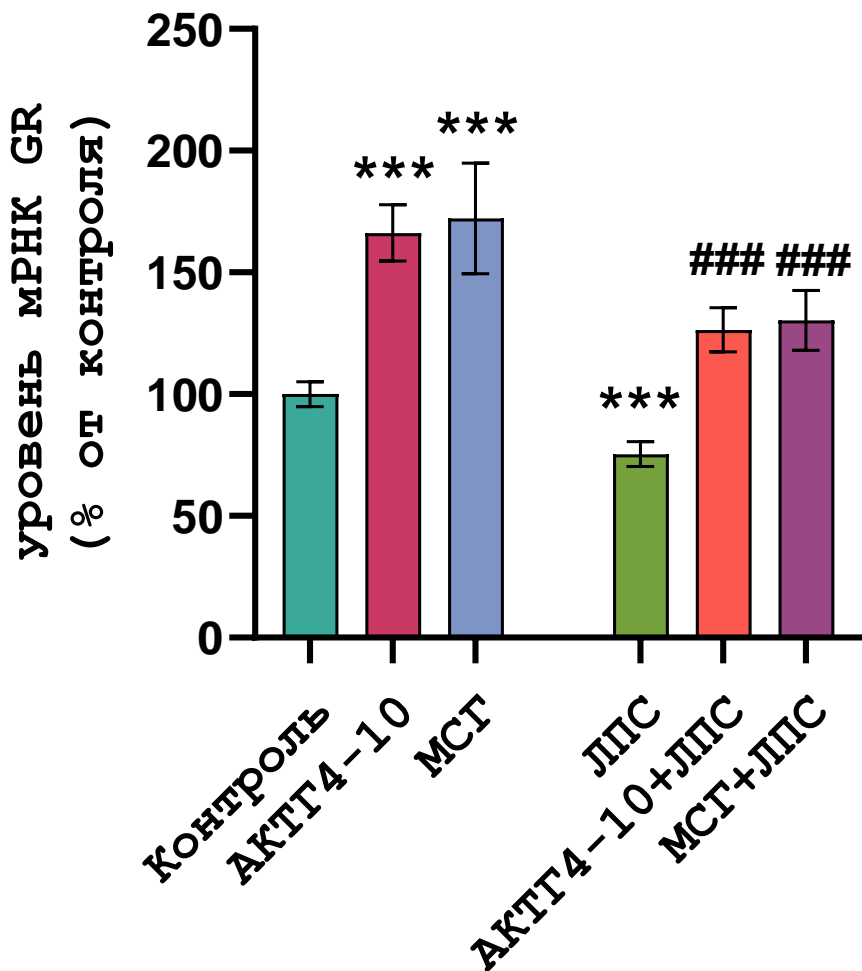


Рис. 3 Влияние ЛПС, АКТГ4-10 и α -МСГ на экспрессию мРНК GR в гиппокампе крысы через 5.5 ч. после введения. Число животных в группах: Контроль - N=10; АКТГ4-10 - N=8; МСГ - N=8; ЛПС - N=9; ЛПС+АКТГ4-10 - N=9; ЛПС+МСГ - N=11. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от группы «Контроль»: *** - $p < 0,001$; Уровень значимости отличий от группы «ЛПС»: ### - $p < 0,001$

По данным литературы, бактериальный эндотоксин подавляет экспрессию мРНК GR в различных отделах мозга. Так, например, показано, что внутрибрюшинное введение ЛПС мышам в высокой дозе (100 мкг/100 г) приводит к снижению экспрессии мРНК GR в гипоталамусе через 4.5 ч. после введения (Laflamme et al., 1997). Субхроническое внутрибрюшинное введение ЛПС (500 мкг/кг) также вызывает снижение уровня экспрессии мРНК GR в гиппокампе (Brkic et al., 2017). Takemura T. с соавторами показали снижение уровня экспрессии мРНК GR в гиппокампе крыс через 2 ч. после внутрибрюшинного введения ЛПС в дозе 50 мкг на животное, при этом в гипоталамусе и гипофизе подобного эффекта не наблюдалось (Takemura et al., 1997). Таким образом, наши результаты согласуются с данными литературы по влиянию ЛПС на экспрессию мРНК глюкокортикоидного рецептора.

В нашей экспериментальной модели АКГГ4-10 и α -МСГ повышают экспрессию мРНК GR в гиппокампе, а значит, потенциально могут усиливать ингибирование ГГНС по механизму отрицательной обратной связи. В условиях гиперактивации ГГНС, что наблюдается у части депрессивных пациентов, такое свойство исследуемых пептидов могло бы иметь положительный эффект, т.к. способствовало бы нормализации активности ГГНС. В этом плане эффекты меланокортинов сходны с эффектами клинически применяемых антидепрессантов, которые также способны увеличивать экспрессию мРНК GR. Однако, как и в случае с BDNF, для этого необходимо субхроническое или хроническое введение антидепрессантов (Peiffer et al., 1991; Seckl, Fink, 1992; Eiring, Sulser, 1997).

4.1.3. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКГГ4-10 на экспрессию мРНК IL-1 β в гипофизе, гипоталамусе, гиппокампе

Липополисахарид фактически не способен проникать через гематоэнцефалический барьер (Banks, Robinson, 2010; Kim et al., 2014). Однако при периферическом введении бактериального эндотоксина, тем не менее,

происходит активация различных отделов мозга (Sagar et al., 1995) и изменяется уровень экспрессии большого числа генов. В первую очередь липополисахарид приводит к увеличению экспрессии генов провоспалительных цитокинов.

IL-1 β играет важную роль в нервной системе. В частности, известно, что IL-1 β ингибирует долговременную потенциацию (Bellinger et al., 1993), негативно влияет на процессы обучения и формирования памяти (Gibertini et al., 1995; Rachal Pugh et al., 2001; Hein et al., 2010), а увеличение экспрессии этого интерлейкина приводит к нарушению нейрогенеза в гиппокампе (Wu et al., 2012). Повышенный уровень IL-1 β также приводит к развитию депрессивноподобного состояния (Goshen et al., 2008; Koo, Duman, 2008).

На рис. 4 и 5 представлены результаты определения экспрессии мРНК IL-1 β в гипофизе и гипоталамусе, соответственно. В случае гипофиза анализ полученных результатов с помощью двухфакторного ANOVA выявил только значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 48) = 561,6; P < 0,0001$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на уровень экспрессии мРНК IL-1 β и об отсутствии влияния исследуемых пептидов. Множественные сравнения выявили значимое увеличение экспрессии мРНК IL-1 β в группах «ЛПС» ($P < 0,0001$), «ЛПС+АКТГ4-10» ($P < 0,0001$) и «ЛПС+МСГ» ($P < 0,0001$) в сравнении с группой «Контроль». В случае гипоталамуса анализ полученных результатов с помощью двухфакторного ANOVA также выявил только значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 49) = 45,67; P < 0,0001$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на уровень экспрессии мРНК IL-1 β и об отсутствии влияния исследуемых пептидов. Множественные сравнения выявили значимое увеличение экспрессии мРНК IL-1 β в группах «ЛПС» ($P = 0,0179$), «ЛПС+АКТГ4-10» ($P = 0,0072$) и «ЛПС+МСГ» ($P = 0,0041$) в сравнении с группой «Контроль».

Как видно из представленных данных, внутрибрюшинное введение липополисахарида приводит к значительному увеличению уровня экспрессии мРНК IL-1 β . Уровень экспрессии в гипоталамусе увеличивается в 2 раза, а в гипофизе более чем в 7 раз. При этом в гиппокампе значимых изменений в

экспрессии мРНК IL-1 β нами обнаружено не было. Таким образом, исследуемые пептиды (АКТГ4-10 и α -МСГ) не оказывали влияния на экспрессию мРНК IL-1 β .

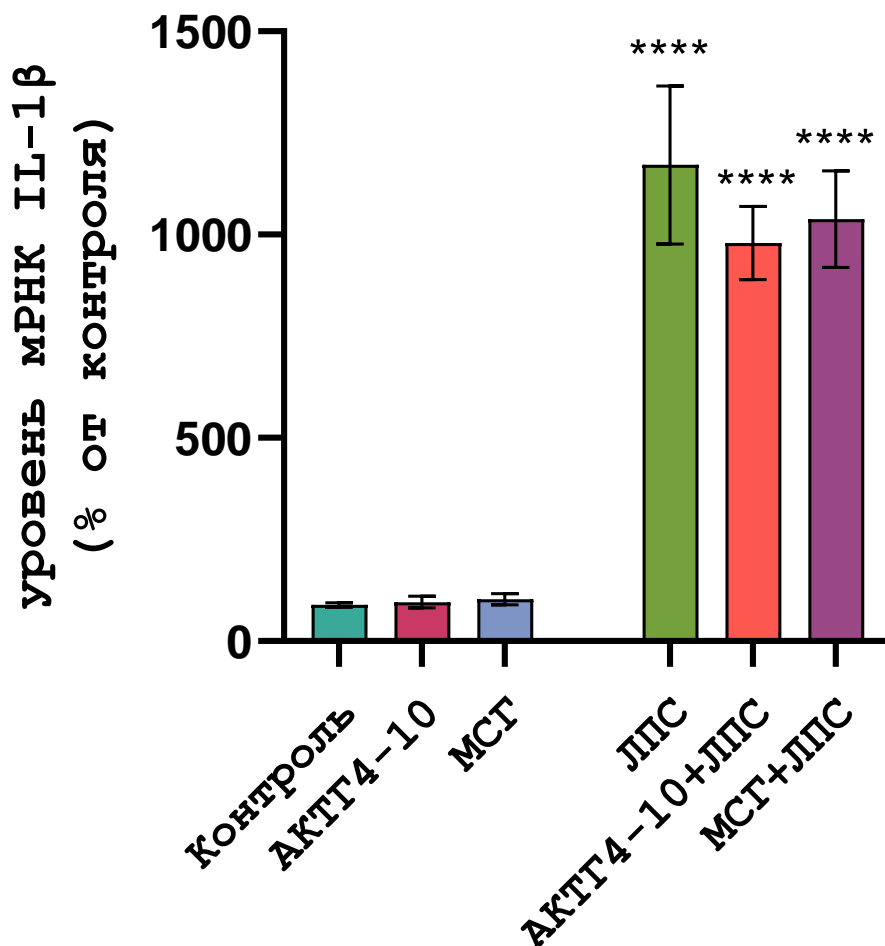


Рис. 4 Влияние ЛПС, АКТГ4-10 и α -МСГ на экспрессию мРНК IL-1 β в гипофизе крысы. Число животных в группах: Контроль - N=10; АКТГ4-10 - N=8; МСГ - N=8; ЛПС - N=9; ЛПС+АКТГ4-10 - N=9; ЛПС+МСГ - N=11. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от групп «Контроль», «АКТГ4-10», «МСГ»: **** - p < 0,0001

Данные литературы по динамике экспрессии IL-1 β в гипофизе и различных отделах мозга противоречивы. Так, например, показано, что внутрибрюшинное введение высокой дозы ЛПС (2 мг/кг) крысам приводит к увеличению экспрессии мРНК IL-1 β в гипофизе уже через 30 мин. после введения ЛПС, а через 8 ч. после введения, экспрессия IL-1 β фактически возвращается к базальным значениям (Eriksson et al., 2000).

Используя тот же способ введения и ту же дозу ЛПС, Tonelli L. с соавторами показали, что через 3 и 6 ч. экспрессия мРНК IL-1 β наблюдается только в некоторых структурах мозга, в то время как через 12 ч. уровень экспрессии отмечается уже в большинстве отделов мозга крысы (Tonelli et al., 2003).

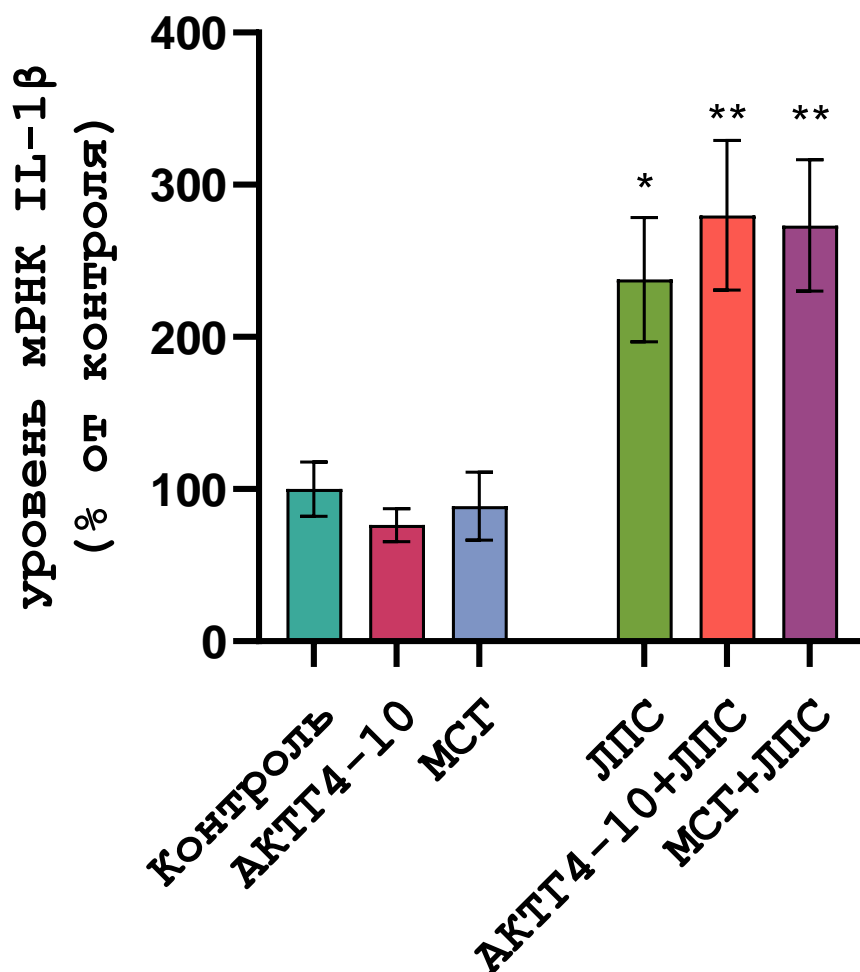


Рис. 5 Влияние ЛПС, АКТГ4-10 и α -МСГ на экспрессию мРНК IL-1 β в гипоталамусе крысы. Число животных в группах: Контроль - N=10; АКТГ4-10 - N=8; МСГ - N=8; ЛПС - N=9; ЛПС+АКТГ4-10 - N=9; ЛПС+МСГ - N=11. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от группы «Контроль»: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Другие исследователи указывают на более быструю индукцию IL-1 β в мозге после активации иммунной системы. В этом случае увеличение уровня экспрессии мРНК IL-1 β отмечается в гипофизе, гипоталамусе и гиппокампе уже через 1 ч. после внутрибрюшинного введения ЛПС (2 мг/кг) крысам (Gatti, Bartfai, 1993).

4.1.4. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на экспрессию мРНК IL-6 в гипофизе, гипоталамусе, гиппокампе

Экспрессия мРНК IL-6 обнаружена в различных отделах мозга крысы, включая гиппокамп и гипоталамус (Schöbitz et al., 1993). Известно, что IL-6 негативно влияет на нейрогенез в гиппокампе, подавляя пролиферацию и дифференцировку нейральных клеток-предшественников (Vallières et al., 2002) и ингибирует долговременную потенциацию (Li et al., 1997; Tancredi et al., 2000).

В нашей работе введение бактериального эндотоксина приводило к увеличению экспрессии мРНК IL-6 в гипофизе крысы. Из результатов, представленных на рис. 6 видно, что экспрессия у животных в группах «ЛПС», «ЛПС+АКТГ4-10» и «ЛПС+МСГ» превышала значения в группе «Контроль» более чем в 6 раз. Анализ полученных результатов с помощью двухфакторного ANOVA выявил только значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 46) = 160,7; P < 0,0001$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на уровень экспрессии мРНК IL-6 и об отсутствии влияния исследуемых пептидов. Множественные сравнения выявили значимое увеличение экспрессии мРНК IL-6 в группах «ЛПС» ($P < 0,0001$), «ЛПС+АКТГ4-10» ($P < 0,0001$) и «ЛПС+МСГ» ($P < 0,0001$) в сравнении с группой «Контроль».

В гиппокампе наблюдалась тенденция к увеличению экспрессии мРНК IL-6 в группах «ЛПС», «ЛПС+АКТГ4-10» и «ЛПС+МСГ», при этом в гипоталамусе статистически значимых изменений экспрессии обнаружено не было. Внутрибрюшинное введение АКТГ4-10 и α -МСГ животным не оказывало влияния на экспрессию мРНК IL-6.

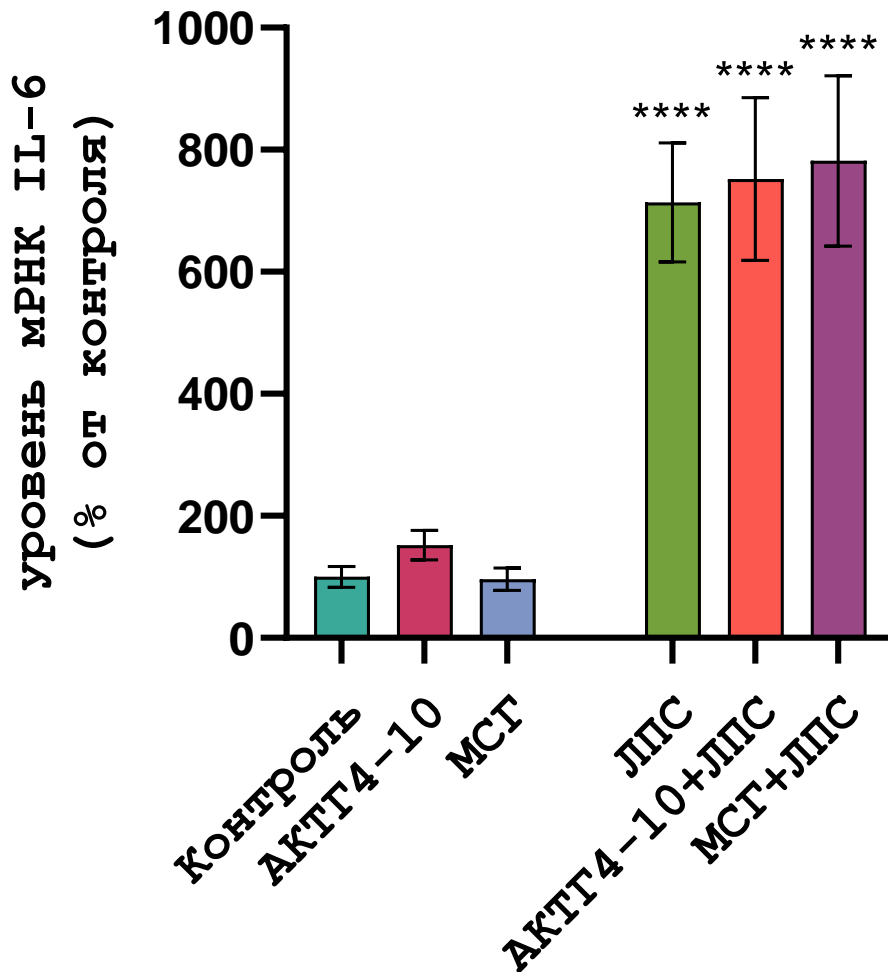


Рис. 6 Влияние ЛПС, АКТГ4-10 и α -МСГ на экспрессию мРНК IL-6 в гипофизе крысы. Число животных в группах: Контроль - N=10; АКТГ4-10 - N=8; МСГ - N=8; ЛПС - N=9; ЛПС+АКТГ4-10 - N=9; ЛПС+МСГ - N=11. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от групп «Контроль», «АКТГ4-10», «МСГ»: ****- $p < 0,0001$

Часть исследователей утверждает, что периферическое введение ЛПС крысам в дозе 1,2 мг/кг через 3 и 6 ч. приводит к увеличению экспрессии мРНК IL-6 только в циркумвентрикулярных органах, но не в гиппокампе и гипоталамусе (Vallières, Rivest, 1997). При использовании более высокой дозы ЛПС (2 мг/кг) через 1 ч. после введения существенное увеличение уровня экспрессии мРНК IL-6 отмечается в гипофизе, менее значительное – в гипоталамусе и совсем не наблюдается в гиппокампе (Gatti, Bartfai, 1993).

Рядом исследователей было показано, что меланокортины способны оказывать влияние на уровень IL-6 в условиях *in vitro*. Так, например, меланокортины (α -МСГ1–13, α -МСГ11–13 и АКТГ1–24) ингибируют образование IL-6 индуцированное совместным введением ЛПС и IFN- γ в культуре микроглиальных клеток N9 (Delgado et al., 1998). В культуре микроглиальных клеток линии СНМЕ-3, α -МСГ в концентрациях 0.01 и 0.1 мкМ незначительно снижает базальную секрецию IL-6, а в концентрациях 1 и 20 мкМ, напротив, увеличивает секрецию IL-6 (Lindberg et al., 2005).

4.1.5. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на экспрессию мРНК TNF- α в гипофизе, гипоталамусе, гиппокампе

Фактор некроза опухоли-альфа относится к провоспалительным цитокинам, уровень которого стремительно возрастает при введении бактериального эндотоксина. В нашей работе периферическое введение липополисахарида индуцировало экспрессию мРНК TNF- α в гипофизе (рис. 7) и гипоталамусе (рис. 8) крысы. В случае гипофиза анализ полученных результатов с помощью двухфакторного ANOVA выявил только значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 49) = 496,7$; $P < 0,0001$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на уровень экспрессии мРНК TNF- α и об отсутствии влияния исследуемых пептидов. Множественные сравнения выявили значимое увеличение экспрессии мРНК TNF- α в группах «ЛПС» ($P < 0,0001$), «ЛПС+АКТГ4-10» ($P < 0,0001$) и «ЛПС+МСГ» ($P < 0,0001$) в сравнении с группой «Контроль». В случае гипоталамуса анализ полученных результатов с помощью двухфакторного ANOVA также выявил только значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 48) = 68,93$; $P < 0,0001$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на уровень экспрессии мРНК TNF- α и об отсутствии влияния исследуемых пептидов. Множественные сравнения выявили значимое увеличение экспрессии мРНК TNF- α в группах «ЛПС» ($P = 0,0001$), «ЛПС+АКТГ4-10» ($P = 0,0003$) и «ЛПС+МСГ» ($P = 0,0003$) в сравнении с группой «Контроль».

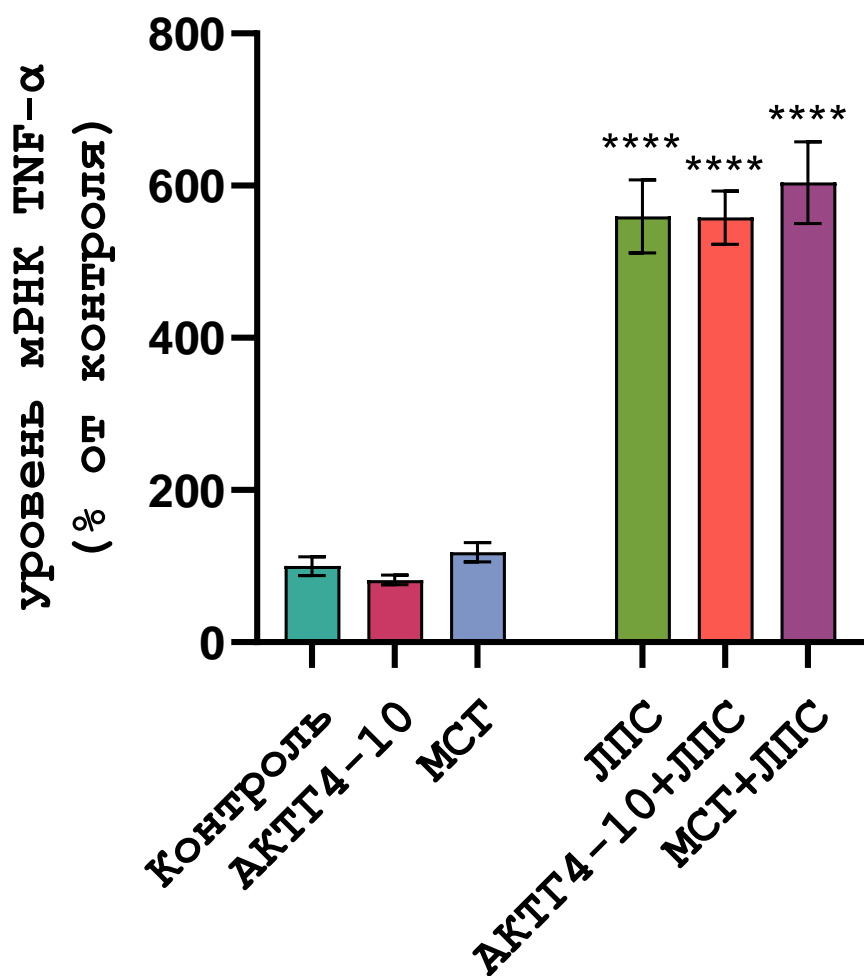


Рис. 7 Влияние ЛПС, АКТГ4-10 и α -МСГ на экспрессию мРНК TNF- α в гипофизе крысы. Число животных в группах: Контроль - N=10; АКТГ4-10 - N=8; МСГ - N=8; ЛПС - N=9; ЛПС+АКТГ4-10 - N=9; ЛПС+МСГ - N=11. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от групп «Контроль», «АКТГ4-10», «МСГ»: **** - $p < 0,0001$

У животных, получивших инъекцию ЛПС, уровень экспрессии мРНК TNF- α в гипофизе был в 5 раз выше по сравнению с уровнем экспрессии у животных контрольной группы. В гипоталамусе эти различия были не столь существенными. Уровень экспрессии мРНК TNF- α в группах «ЛПС», «ЛПС+АКТГ4-10» и «ЛПС+МСГ» был в 2 раза выше по сравнению с группой «Контроль». В гиппокампе статистически значимое увеличение экспрессии мРНК TNF- α наблюдалось у животных групп «ЛПС+АКТГ4-10» и «ЛПС+МСГ», но не у

животных группы «ЛПС». Влияния АКГГ4-10 и α -МСГ на экспрессию мРНК TNF- α нами обнаружено не было.

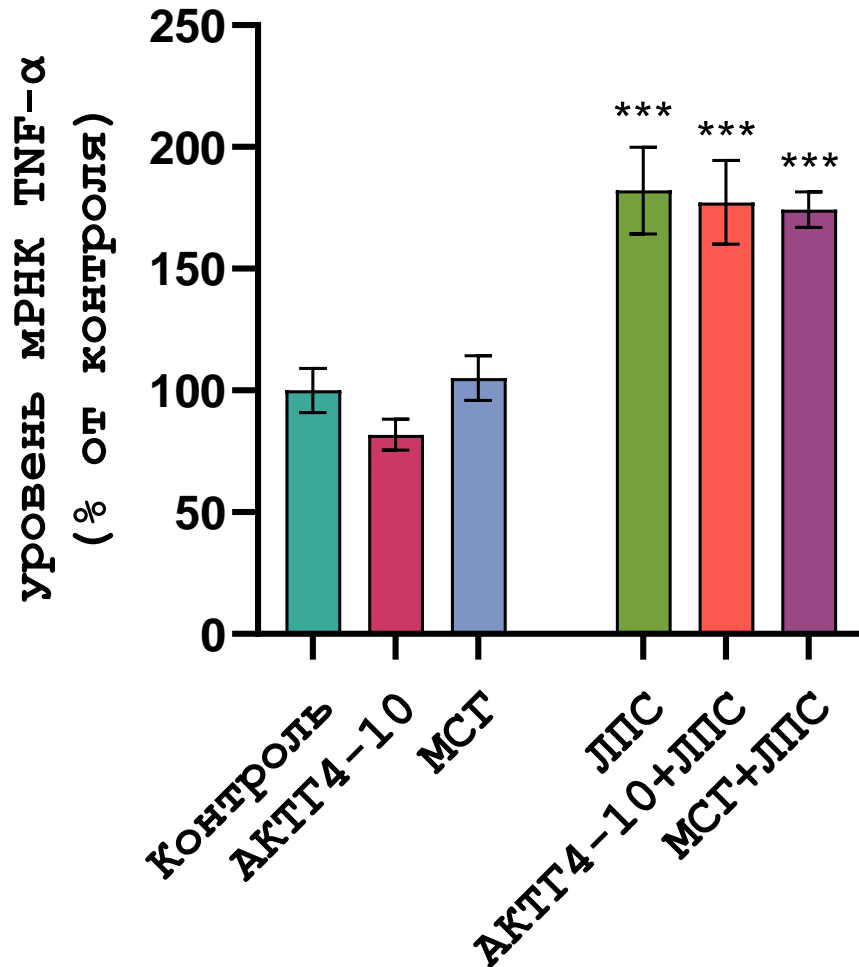


Рис. 8 Влияние ЛПС, АКГГ4-10 и α -МСГ на экспрессию мРНК TNF- α в гипоталамусе крысы. Число животных в группах: Контроль - N=10; АКГГ4-10 - N=8; МСГ - N=8; ЛПС - N=9; ЛПС+АКГГ4-10 - N=9; ЛПС+МСГ - N=11. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от группы «Контроль»: *** - $p < 0,001$

Данные литературы свидетельствуют об увеличении экспрессии мРНК TNF- α в гипофизе и различных отделах мозга животных после введения ЛПС. Уровень экспрессии мРНК TNF- α в гипофизе повышается через 30 мин. после внутрибрюшинного введения ЛПС (2,5 мг/кг), достигая максимальных значений через 1-2 ч. (Whiteside et al., 1999). При этом при высокой дозе ЛПС (250 мкг/100

г) уровень экспрессии мРНК TNF- α в гипофизе снижается до базального уровня через 12 ч., а при низкой дозе ЛПС (25 мкг/100 г) снижение до базального уровня наблюдается уже через 6 ч (Nadeau, Rivest, 1999). Через 1 ч. после внутрибрюшинного введения ЛПС (2 мг/кг) существенное увеличение уровня экспрессии мРНК TNF- α происходит также в гипоталамусе крысы, в то время как в гиппокампе наблюдается лишь незначительное увеличение (Gatti, Bartfai, 1993). При внутривенном введении бактериального эндотоксина (5 мг/кг) максимальный уровень экспрессии мРНК TNF- α в мозге крысы наблюдается через 6-8 ч (Buttini et al., 1997).

В настоящее время известно, что меланокортины способны влиять на уровень TNF- α . Такое свойство пептидов продемонстрировано как в экспериментах *in vitro*, так и в условиях *in vivo*. Например, α -МСГ и С-концевой фрагмент α -МСГ11-13 снижают образование TNF- α в клетках астроцитомы A-172 (Wong et al., 1997) и ингибируют образование TNF- α в культуре микроглиальных клеток N9 (Delgado et al., 1998). Однократное внутривентрикулярное введение (10 мкг) и субхроническое внутрибрюшинное введение (50 мкг, дважды в течение 5 дней) α -МСГ снижало образование TNF- α в мозге мышей, через 1 ч. после внутривентрикулярного введения ЛПС (5 мкг) (Rajora et al., 1997). В нашей работе мы показали, что внутрибрюшинное введение АКГГ4-10 приводит к снижению уровня TNF- α в сыворотке крови, но при этом не влияет на уровень этого провоспалительного цитокина в гипофизе, гипоталамусе и гиппокампе. Вероятно, что в данном случае АКГГ4-10 оказывает свое действие путем активации меланокортиновых рецепторов на иммунокомпетентных клетках крови, секретирующих TNF- α и не влияет на иммунокомпетентные клетки центральной нервной системы.

4.1.6. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на экспрессию мРНК mPGES-1 в гипофизе, гипоталамусе, гиппокампе

Микросомальная простагландин Е синтаза-1 - это фермент, участвующий в синтезе простагландина Е₂, вызывающего повышение температуры при воспалительной реакции. Известно, что у мышей нокауты по гену mPGES-1 не происходит повышения температуры тела при введении ЛПС (Nilsberth et al., 2009).

Нами обнаружено, что внутрибрюшинное введение бактериального эндотоксина приводит к повышению экспрессии мРНК микросомальной простагландин Е синтазы-1 в гипофизе (рис. 9), гипоталамусе (рис. 10) и гиппокампе (рис. 11).

В случае гипофиза анализ полученных результатов с помощью двухфакторного ANOVA выявил только значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 49) = 77,71$; $P < 0,0001$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на уровень экспрессии мРНК mPGES-1 и об отсутствии влияния исследуемых пептидов. Множественные сравнения выявили значимое увеличение экспрессии мРНК mPGES-1 в группах «ЛПС» ($P < 0,0001$), «ЛПС+АКТГ4-10» ($P = 0,0026$) и «ЛПС+МСГ» ($P < 0,0001$) в сравнении с группой «Контроль». В случае гипоталамуса анализ полученных результатов с помощью двухфакторного ANOVA также выявил только значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 49) = 408,8$; $P < 0,0001$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на уровень экспрессии мРНК mPGES-1 и об отсутствии влияния исследуемых пептидов. Множественные сравнения выявили значимое увеличение экспрессии мРНК mPGES-1 в группах «ЛПС» ($P < 0,0001$), «ЛПС+АКТГ4-10» ($P < 0,0001$) и «ЛПС+МСГ» ($P < 0,0001$) в сравнении с группой «Контроль».

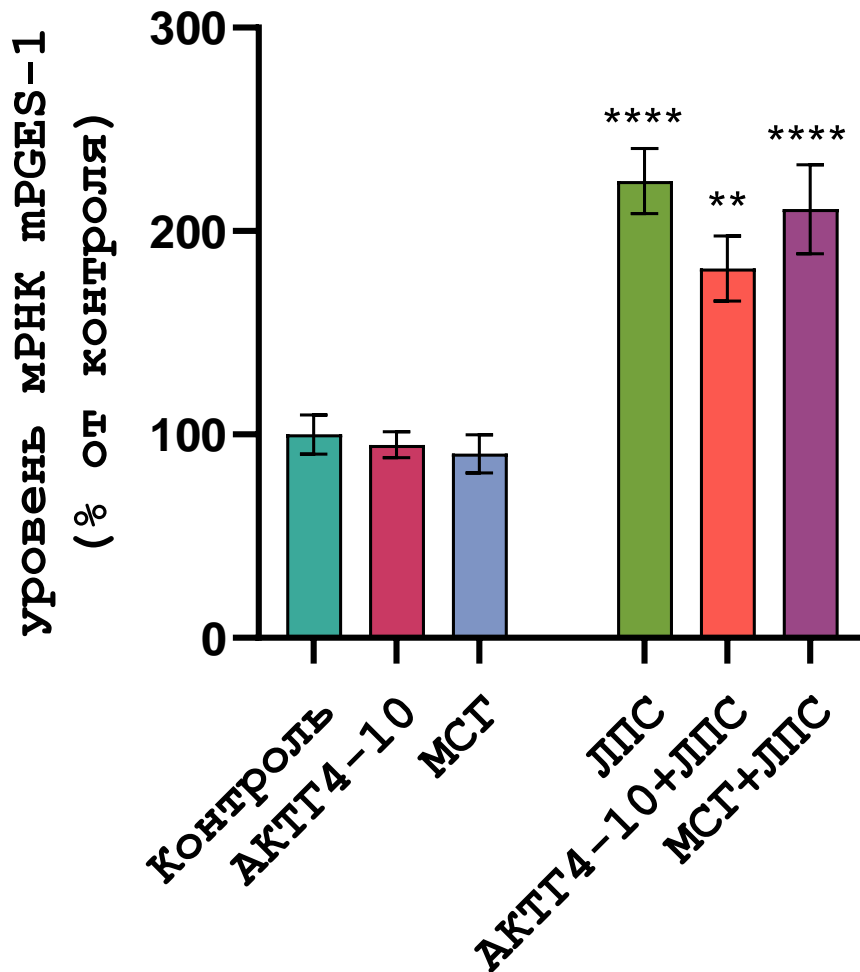


Рис. 9 Влияние ЛПС, АКТГ4-10 и α -МСГ на экспрессию мРНК mPGES-1 в гипофизе крысы. Число животных в группах: Контроль - N=10; АКТГ4-10 - N=8; МСГ - N=8; ЛПС - N=9; ЛПС+АКТГ4-10 - N=9; ЛПС+МСГ - N=11. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от группы «Контроль»: ** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,0001$

В случае гиппокампа анализ полученных результатов с помощью двухфакторного ANOVA выявил значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 47) = 698,8$; $P < 0,0001$), а также взаимодействие факторов «ПЕПТИД» и «ЛПС» ($F(2, 47) = 3,364$; $P = 0,0431$). Множественные сравнения выявили значимое увеличение экспрессии мРНК mPGES-1 в группах «ЛПС» ($P < 0,0001$), «ЛПС+АКТГ4-10» ($P < 0,0001$) и «ЛПС+МСГ» ($P < 0,0001$) в сравнении с группой «Контроль», а также

в группе «ЛПС+МСГ» в сравнении с группой «ЛПС» ($P= 0,0299$). В гипоталамусе крысы уровень экспрессии мРНК mPGES-1 при введении ЛПС увеличивался в 2 раза, в гипоталамусе в 3 раза, а в гиппокампе почти в 10 раз.

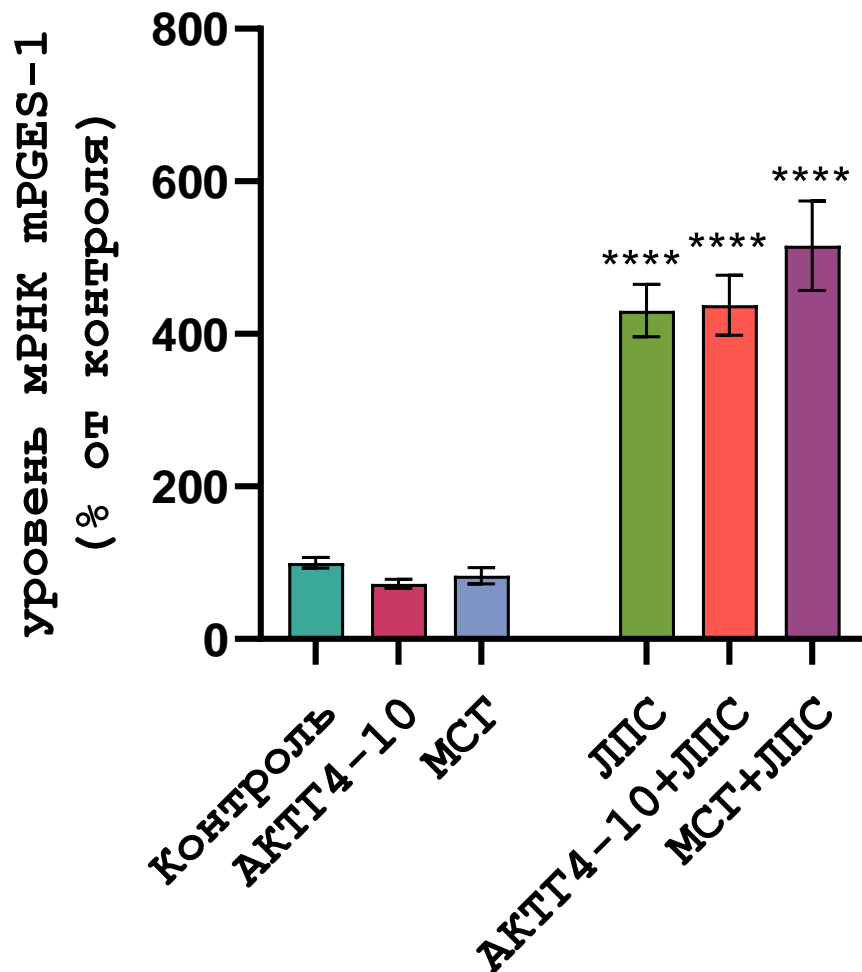


Рис. 10 Влияние ЛПС, АКГГ4-10 и α -МСГ на экспрессию мРНК mPGES-1 в гипоталамусе крысы. Число животных в группах: Контроль - N=10; АКГГ4-10 - N=8; МСГ - N=8; ЛПС - N=9; ЛПС+АКГГ4-10 - N=9; ЛПС+МСГ - N=11. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от групп «Контроль», «АКГГ4-10», «МСГ»: **** - $p < 0,0001$

Результаты нашей работы согласуются с данными других исследователей. Показано, например, что экспрессии мРНК mPGES-1 в гипоталамусе крысы

увеличивается через 120 мин. после внутрибрюшинного введения ЛПС (100 мкг/кг) (Ma et al., 2013), а в гиппокампе через 6 ч. после введения, при этом уровень экспрессии заметно снижается через 12 ч., но все еще остается повышенным даже через 24 ч (Ma et al., 2017).

Интересно отметить, что пептиды АКТГ4-10 и α -МСГ на фоне введения ЛПС, но не в контроле, приводили к увеличению экспрессии мРНК mPGES-1 в гиппокампе.

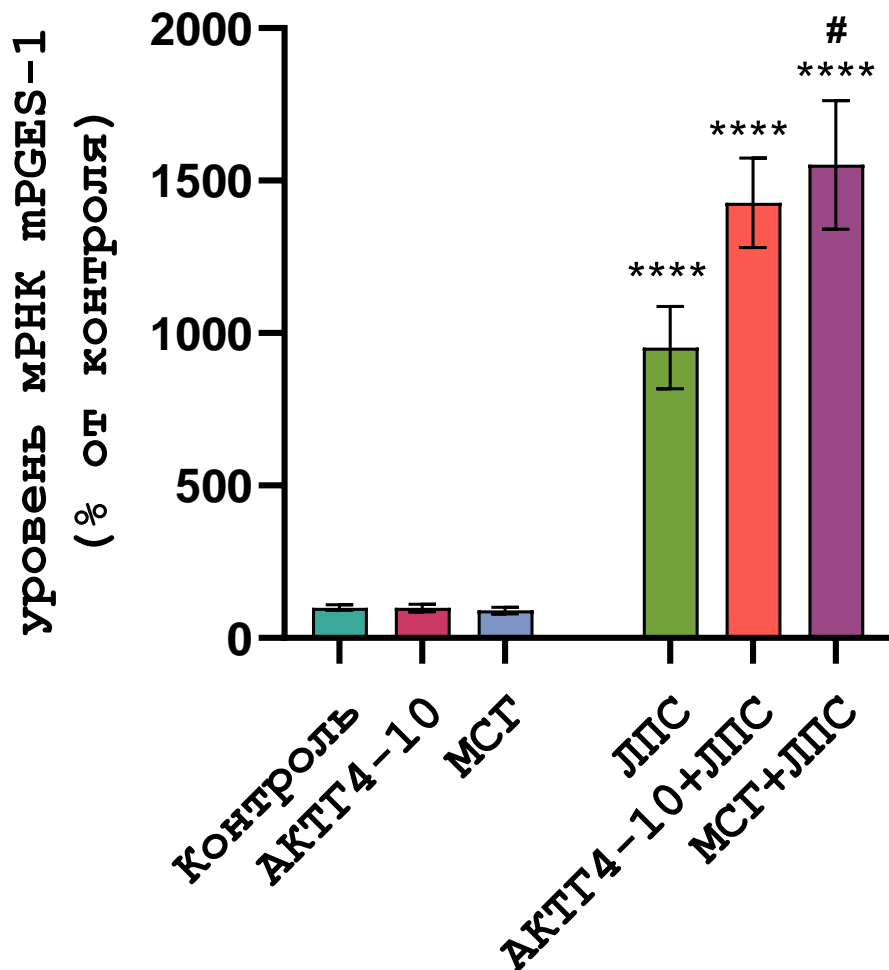


Рис. 11 Влияние ЛПС, АКТГ4-10 и α -МСГ на экспрессию мРНК mPGES-1 в гиппокампе крысы. Число животных в группах: Контроль - N=10; АКТГ4-10 - N=8; МСГ - N=8; ЛПС - N=9; ЛПС+АКТГ4-10 - N=9; ЛПС+МСГ - N=11.

Mean±SEM. Уровень значимости отличий от групп «Контроль», «АКТГ4-10», «МСГ»: **** - $p < 0,0001$; Уровень значимости отличий от группы «ЛПС»: # - $p < 0,05$

Показано, что PGE_2 вовлечен в процессы синаптической пластичности (Аканея et al., 2008). В частности, PGE_2 увеличивает секрецию BDNF в культуре гиппокампальных нейронов (Yu, Jiang, 2020), а стимуляция роста отростков гиппокампальных нейронов под действием агониста простагландиновых рецепторов мизопроста проиходит BDNF-зависимым образом (Anglada-Huguet et al., 2016). Эти данные позволяют предположить, что АКТГ4-10 и α -МСГ, увеличивая экспрессию мРНК mPGES-1 в гиппокампе на фоне введения ЛПС, могут участвовать в стимуляции экспрессии мРНК BDNF, что подтверждается нашими экспериментальными данными.

4.1.7. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на экспрессию мРНК iNOS в гипофизе, гипоталамусе, гиппокампе

NO-синтазы – ферменты, катализирующие образование оксида азота из L-аргинина, являются важными медиаторами воспаления. В настоящее время известно три типа NO-синтаз различающихся по локализации: нейрональная, эндотелиальная и индуцибельная. В низких концентрациях NO выступает в качестве нейромедиатора и вазодилататора, высокие концентрации оксида азота оказывают провоспалительное действие и являются нейротоксичными. Показано, что NO вовлечен в регуляцию активности ГГНС, полового и пищевого поведения, влияет на двигательную активность. Различные виды стресса приводят к активации NO-синтаз, а ингибиторы этих ферментов обладают антидепрессантными свойствами. Известно, что введение липополисахарида приводит к увеличению экспрессии индуцибельной NO-синтазы (Wong et al., 1996).

Как видно из графиков, представленных на рис. 12 и рис. 13, через 5,5 ч. после внутривенного введения ЛПС в гипофизе и гипоталамусе крысы наблюдается повышенный уровень экспрессии мРНК индуцибельной NO-синтазы.

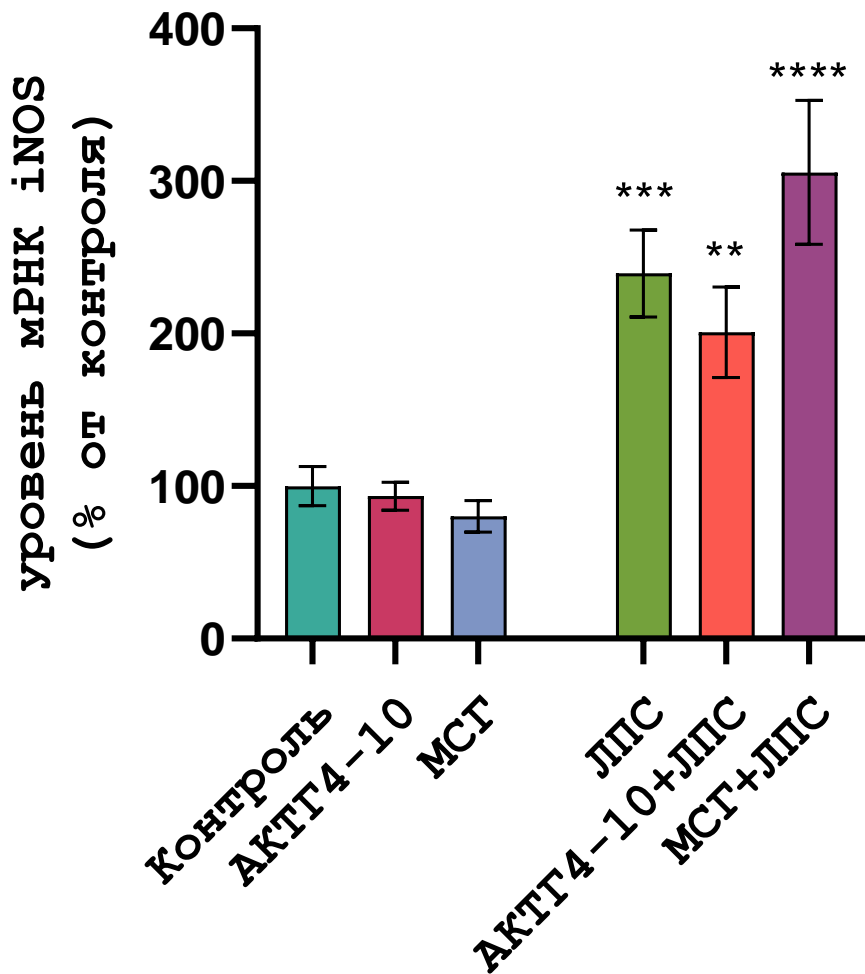


Рис. 12 Влияние ЛПС, АКТГ4-10 и α -МСГ на экспрессию мРНК iNOS в гипофизе крысы. Число животных в группах: Контроль - N=10; АКТГ4-10 - N=8; МСГ - N=8; ЛПС - N=9; ЛПС+АКТГ4-10 - N=9; ЛПС+МСГ - N=11. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от группы «Контроль»: ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; **** - $p < 0,0001$

У животных, получивших инъекцию липополисахарида, уровень экспрессии мРНК iNOS в гипофизе в 2 раза выше по сравнению с животными контрольной группы, а в гипоталамусе в 1,5 раза.

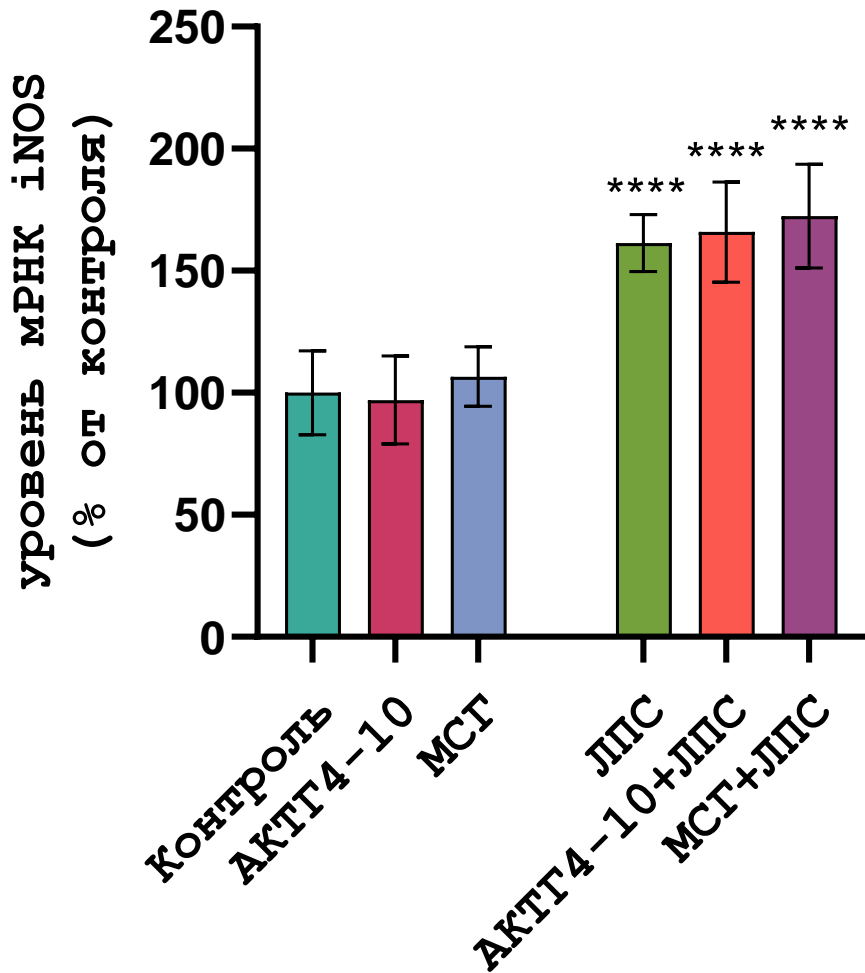


Рис. 13 Влияние ЛПС, АКТГ4-10 и α -МСГ на экспрессию мРНК iNOS в гипоталамусе крысы. Число животных в группах: Контроль - N=10; АКТГ4-10 - N=8; МСГ - N=8; ЛПС - N=9; ЛПС+АКТГ4-10 - N=9; ЛПС+МСГ - N=11. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от групп «Контроль», «АКТГ4-10», «МСГ»: **** - $p < 0,0001$

В случае гипофиза анализ полученных результатов с помощью двухфакторного ANOVA выявил только значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 49) = 69,87$; $P < 0,0001$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на уровень экспрессии

mPНК iNOS и об отсутствии влияния исследуемых пептидов. Множественные сравнения выявили значимое увеличение экспрессии mPНК iNOS в группах «ЛПС» ($P=0,0003$), «ЛПС+АКТГ4-10» ($P=0,0054$) и «ЛПС+МСГ» ($P<0,0001$) в сравнении с группой «Контроль». В случае гипоталамуса анализ полученных результатов с помощью двухфакторного ANOVA также выявил только значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 48) = 20,54$; $P<0,0001$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на уровень экспрессии mPНК iNOS и об отсутствии влияния исследуемых пептидов.

По данным литературы динамика экспрессии mPНК iNOS в гипофизе и различных структурах мозга зависит от используемой дозы ЛПС. Внутривентрикулярное введение ЛПС в дозе 250 мкг/кг приводит к увеличению экспрессии mPНК iNOS в гипофизе и гипоталамусе через 8 ч., при дозе 2,5 мг/кг уровень экспрессии в гипофизе и гипоталамусе возрастает уже через 1 ч., достигая максимальных значений через 3 ч. (Jacobs et al., 1997; Satta et al., 1998).

Различными группами исследователей показано, что меланокортины способны влиять на экспрессию mPНК iNOS и образование NO как в культуре клеток, так и в экспериментальных моделях *in vivo*. α -МСГ подавляет экспрессию mPНК iNOS в макрофагах линии RAW 264.7 (Star et al., 1995) и, как следствие, снижает образование NO этими клетками, при этом помимо самого α -МСГ, подобным эффектом также обладают α -МСГ1–10 и α -МСГ11–13 (Mandriks et al., 2001).

Фрагмент АКТГ1-24 тоже способен снижать экспрессию mPНК iNOS в культуре перитонеальных макрофагов крысы (Altavilla et al., 2000), а α -МСГ снижает экспрессию mPНК индуцибельной NO синтазы не только в макрофагах, но и в астроцитах крысы (Caruso et al., 2007).

Внутрижелудочковое введение α -МСГ подавляет экспрессию mPНК iNOS в гипоталамусе крысы на фоне внутривентрикулярного введения ЛПС. При этом введение антагониста MC4R HS024 блокирует данный эффект (Caruso et al., 2004). Интрацестернальное введение α -МСГ и синтетических аналогов

меланокортинов приводит к снижению образования NO в мозге мышей (Muceniece et al., 2004; Muceniece et al., 2006).

В нашей работе предварительное внутрибрюшинное введение АКТГ4-10 и α -МСГ не оказывало влияния на экспрессию мРНК iNOS, что может объясняться низкой дозой исследуемых пептидов, их периферическим способом введения или выбранной для анализа экспрессии временной точкой.

4.1.8. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на экспрессию мРНК MC4R в гипофизе, гипоталамусе, гиппокампе

Меланокортиновый рецептор 4-го типа широко экспрессируется в различных отделах мозга и принимает участие в регуляции работы сердечно-сосудистой системы, пищевого и полового поведения, вовлечен в процессы развития тревожности, восприятия боли, подавления нейровоспаления (Тао, 2010).

В настоящей работе показано, что периферическое введение бактериального эндотоксина приводит к увеличению экспрессии мРНК меланокортинового рецептора 4-го типа.

Статистически значимое увеличение экспрессии мРНК MC4R наблюдается в гипофизе и гиппокампе крысы. Как видно из данных, представленных на рис. 14 и рис. 15, у животных групп «ЛПС», «ЛПС+АКТГ4-10» и «ЛПС+МСГ» уровень экспрессии в 2 раза выше по сравнению с уровнем экспрессии у животных в контрольной группе. Значимого влияния АКТГ4-10 и α -МСГ обнаружено не было. В случае гипофиза анализ полученных результатов с помощью двухфакторного ANOVA выявил значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 46) = 69,04$; $P < 0,0001$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на уровень экспрессии мРНК MC4R и об отсутствии влияния исследуемых пептидов. Множественные сравнения выявили значимое увеличение экспрессии мРНК MC4R в группах «ЛПС» ($P < 0,0001$), «ЛПС+АКТГ4-10» ($P < 0,0001$) и «ЛПС+МСГ» ($P < 0,0001$) в сравнении с группой «Контроль». В случае гиппокампа анализ полученных результатов с помощью

двухфакторного ANOVA также выявил только значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 49) = 32,90$; $P < 0,0001$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на уровень экспрессии мРНК MC4R и об отсутствии влияния исследуемых пептидов.

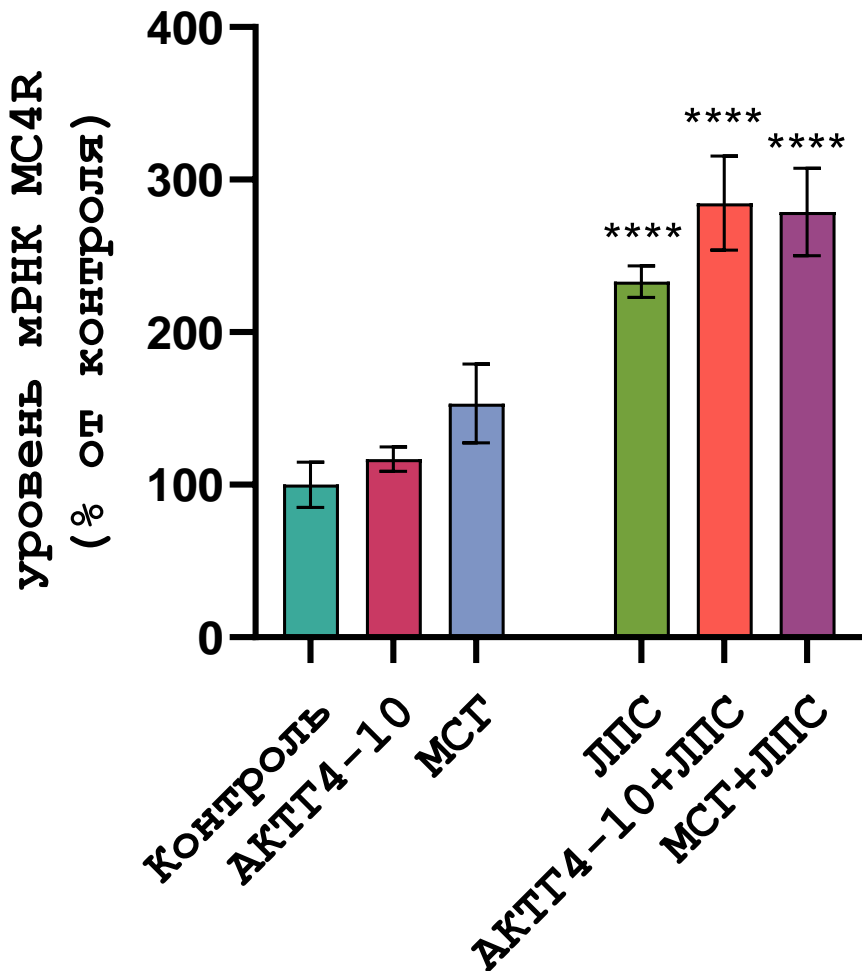


Рис. 14 Влияние ЛПС, АКТГ4-10 и α -МСГ на экспрессию мРНК MC4R в гипофизе крысы. Число животных в группах: Контроль - N=10; АКТГ4-10 - N=8; МСГ - N=8; ЛПС - N=9; ЛПС+АКТГ4-10 - N=9; ЛПС+МСГ - N=11. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от группы «Контроль»: **** - $p < 0,0001$

Множественные сравнения выявили значимое увеличение экспрессии мРНК MC4R в группах «ЛПС» ($P=0,0169$), «ЛПС+АКТГ4-10» ($P=0,0080$) и «ЛПС+МСГ» ($P=0,0001$) в сравнении с группой «Контроль». В гипоталамусе значимых различий в уровне экспрессии мРНК MC4R между экспериментальными группами животных обнаружено не было.

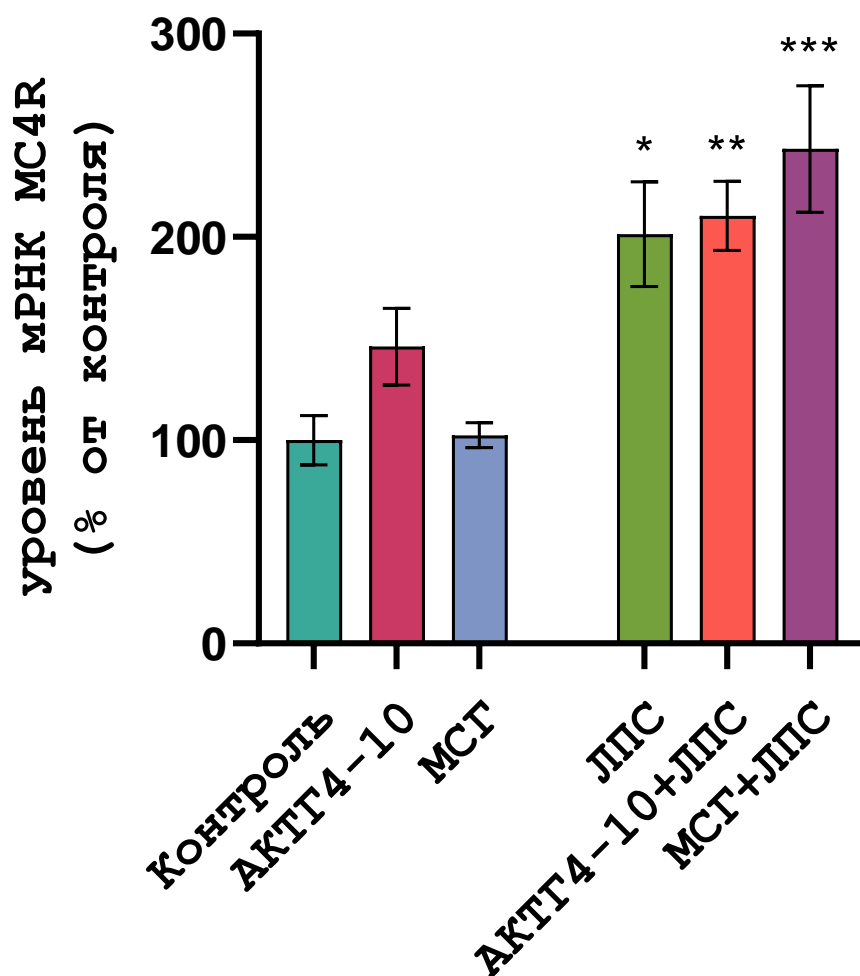


Рис. 15 Влияние ЛПС, АКТГ4-10 и α -МСГ на экспрессию мРНК MC4R в гиппокампе крысы. Число животных в группах: Контроль - N=10; АКТГ4-10 - N=8; МСГ - N=8; ЛПС - N=9; ЛПС+АКТГ4-10 - N=9; ЛПС+МСГ - N=11. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от группы «Контроль»: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p = 0,0001$

В настоящее время влияние воспаления и самих меланокортинов на экспрессию меланокортинового рецептора 4-го типа не изучено. Показано лишь, что внутрибрюшинное введение ЛПС в дозе 100 мкг/кг приводит к увеличению экспрессии мРНК MC4R в паравентрикулярном ядре гипоталамуса крыс через 2 ч. после введения, однако, уже через 6 ч. уровень экспрессии возвращается к контрольным значениям (Borges et al., 2011), что, возможно, отражает отсутствие

в нашей работе значимого эффекта ЛПС в более низкой дозе через 5,5 ч. после внутрибрюшинного введения.

4.1.9. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКГГ4-10 на экспрессию мРНК POMC, AVP, CRH, TrkB в гипофизе, гипоталамусе, гиппокампе

Нами была проведена оценка уровня экспрессии мРНК POMC в гипофизе и гипоталамусе, однако статистически значимых различий между экспериментальными группами животных нами обнаружено не было. Одни авторы отмечают увеличение экспрессии мРНК POMC в 1,5 раза в аркуатном ядре гипоталамуса через 4 ч. после внутрибрюшинного введения ЛПС в дозе 125 мкг/кг (Sergeyev et al., 2001). Другие исследователи свидетельствуют об отсутствии какого-либо эффекта ЛПС на экспрессию мРНК POMC в гипоталамусе. В частности, через 5 ч. после внутрибрюшинного введения ЛПС в дозе 100 мкг/кг изменений в уровне экспрессии мРНК POMC в гипоталамусе крысы не было обнаружено (Turpin et al., 2001). В гипофизе крысы уровень экспрессии мРНК POMC увеличивается через 2 ч. после внутрибрюшинного введения ЛПС в дозе 50 мкг на животное (Takemura et al., 1997). По-видимому, в нашем случае отсутствие эффекта ЛПС на экспрессию мРНК POMC можно объяснить низкой дозой ЛПС и временным интервалом, прошедшим с момента инъекции животных бактериальным эндотоксином.

Нами также был проведен анализ экспрессии мРНК AVP, CRH, TrkB в гипоталамусе и мРНК TrkB в гиппокампе, однако статистически значимых различий между экспериментальными группами животных нами обнаружено не было.

4.2. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на уровень кортикостерона и TNF- α

4.2.1. Влияние АКТГ4-10 на уровень кортикостерона в сыворотке крови крысы

Определение уровня кортикостерона использовалось нами в качестве маркера активации ГГНС. В многочисленных работах показано, что ЛПС (Tilders et al., 1994; Beishuizen, Thijs, 2003), а также провоспалительные цитокины (Besedovsky et al., 1991; Rivier et al., 1993) активируют ГГНС, что выражается в увеличении уровня циркулирующего АКТГ и кортикостерона. Концентрация АКТГ и кортикостерона в крови увеличивается через 90 мин. после внутрибрюшинного введения ЛПС (Lenczowski et al., 1997). В настоящей работе нами было исследовано влияние внутрибрюшинного введения АКТГ4-10 в дозе 60 мкг/кг на фоне введения ЛПС на уровень кортикостерона в сыворотке крови экспериментальных животных. Из результатов, представленных на рис. 16 следует, что уровень кортикостерона существенно повышен в сыворотке крови крыс через 1,5 ч. после введения ЛПС во всех группах, получивших инъекцию бактериального эндотоксина. Проведенный четырехфакторный ANOVA с факторами «ЛПС», «АКТГ4-10», «SHU» и «ВРЕМЯ» выявил значимое взаимодействие факторов «ЛПС», «АКТГ4-10» и «SHU» ($F(1, 56) = 9.49$; $P=0.003$), а также факторов «ЛПС» и «ВРЕМЯ» ($F(1, 56) = 91.60$; $P=0.00$), указывая на то, что эффект ЛПС на уровень кортикостерона зависит от времени. Трехфакторный ANOVA с факторами «АКТГ4-10», «SHU» и «ВРЕМЯ», проведенный только для групп животных получивших инъекцию ЛПС, выявил значимый эффект фактора «ВРЕМЯ» ($F(1, 31) = 293.39$; $P=0.00$) и значимое взаимодействие факторов «АКТГ4-10» и «SHU» ($F(1, 31) = 6.29$; $P=0.018$). Последующий двухфакторный ANOVA с факторами «АКТГ4-10» и «ВРЕМЯ» выявил значимые эффекты факторов «АКТГ4-10» ($F(1, 15) = 7.75$; $P=0.014$) и «ВРЕМЯ» ($F(1, 15) = 142.72$; $P=0.00$), указывая на то, что АКТГ4-10 приводит к

снижению уровня кортикостерона у животных, получивших инъекцию ЛПС как через 1.5 ч., так и через 5.5 ч. после введения.

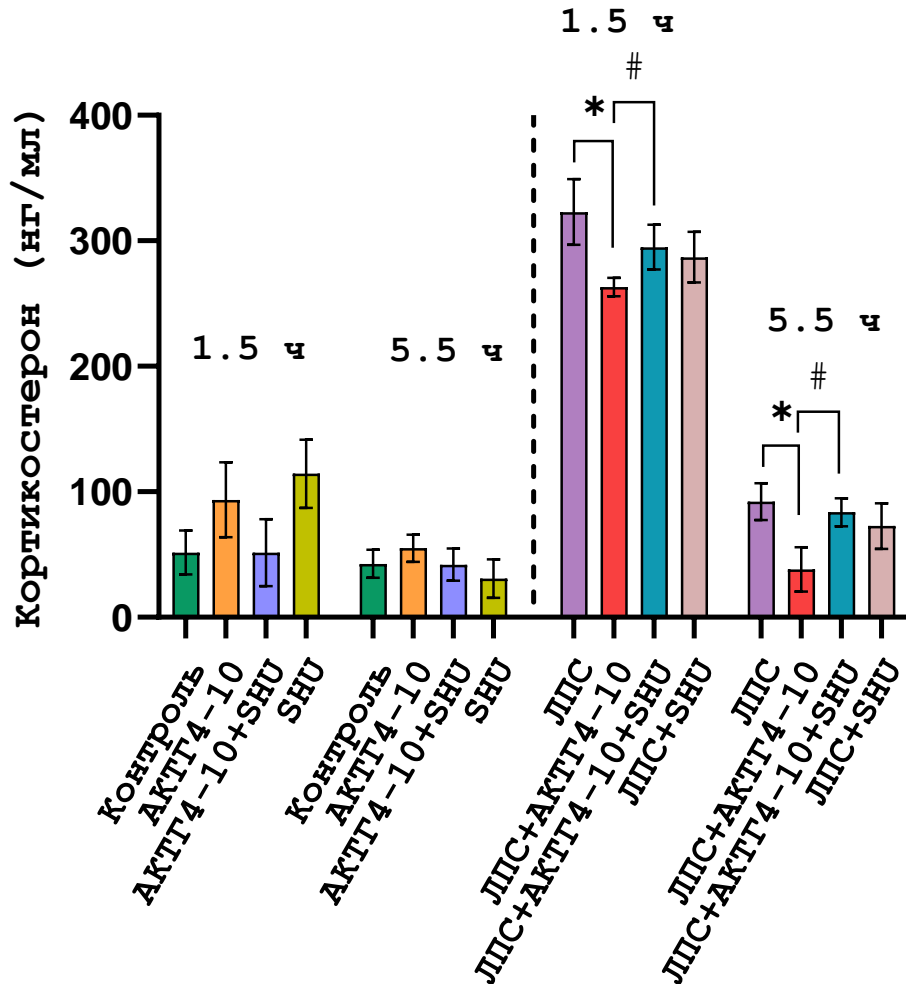


Рис. 16 Влияние ЛПС, АКТГ4-10 и SHU 9119 на уровень кортикостерона в сыворотке крови крысы. Число животных в группах: Контроль - N=8; АКТГ4-10 - N=8; АКТГ4-10+SHU - N=7; SHU - N=6; ЛПС - N=10; ЛПС+АКТГ4-10 - N=7; ЛПС+АКТГ4-10+SHU - N=9; ЛПС+SHU - N=9. Mean±SEM. Уровень значимости отличий от группы «ЛПС»: * - $p < 0,05$; Уровень значимости отличий от группы «ЛПС+АКТГ4-10+SHU»: # - $p < 0,05$

Двухфакторный ANOVA с факторами «SHU» и «ВРЕМЯ» для групп животных не получивших инъекцию АКТГ4-10 выявил значимый эффект фактора «ВРЕМЯ» ($F(1, 17) = 105.12; P=0.00$), указывая на то, что SHU 9119 блокирует действие АКТГ4-10 в двух временных точках. Двухфакторный ANOVA с

факторами «SHU» и «ВРЕМЯ» для групп животных получивших инъекцию АКТГ4-10 выявил значимый эффект фактора «ВРЕМЯ» ($F(1, 14) = 423.45$; $P=0.00$) и фактора «SHU» ($F(1, 14) = 4.71$; $P=0.048$), указывая на то, что введение SHU 9119 приводит к увеличению уровня кортикостерона у животных, получивших инъекцию АКТГ4-10.

Уровень кортикостерона у животных группы «ЛПС+АКТГ4-10» был значимо ниже по сравнению с животными других групп, также получивших ЛПС. Введение SHU 9119, являющегося антагонистом меланокортиновых рецепторов подтипов MC3R и MC4R и агонистом MC1R и MC5R, блокировало эффект АКТГ4-10. Через 5,5 ч. после введения ЛПС уровень кортикостерона у животных всех исследуемых групп значительно снижался, возвращаясь к контрольным значениям. При этом у животных группы «ЛПС+АКТГ4-10» уровень кортикостерона был значимо ниже остальных групп, получивших ЛПС. Введение SHU 9119 блокировало эффект АКТГ4-10. Cragolini A. с соавторами наблюдали подобный эффект для α -МСГ. Внутрижелудочковое введение IL-1 β приводило к увеличению уровня кортикостерона в плазме крови крыс. Внутрижелудочковое введение α -МСГ в дозе 0,1 мкг не влияло на уровень кортикостерона, но приводило к его снижению на фоне введения IL-1 β . Введение антагонистов меланокортиновых рецепторов HS014 и SHU 9119 блокировало эффект α -МСГ. Авторы предполагают, что α -МСГ подавляет индуцированную IL-1 β активацию ГГНС на уровне ЦНС путем активации центральных рецепторов MC3R/MC4R (Cragolini et al., 2004).

Регуляция ГГНС по механизму отрицательной обратной связи может осуществляться посредством пептидов семейства меланокортинов на уровне гипоталамуса. Специфические места связывания меланокортинов, содержащих последовательность АКТГ4-10, обнаружены в срединном возвышении (Van Houten et al., 1985; Tatro, 1990; Tatro, 1993). Предполагается, что тоническая активность нейронов срединного возвышения, экспрессирующих меланокортиновые рецепторы, необходима для увеличения выброса CRH. Это

предположение подтверждается тем, что внутрижелудочковое введение SHU 9119 крысам приводит к снижению уровня АКТГ в плазме, индуцированного центральным введением CRH (de Vries et al., 2011). Кроме того, показано, что внутрибрюшинное введение α -МСГ на фоне ЛПС приводит к снижению уровня АКТГ и кортикостерона в плазме крови крыс. При этом внутрижелудочковое введение SHU 9119 не блокирует влияние α -МСГ на уровень кортикостерона (Huang et al., 1998).

Известно, что синтез глюкокортикоидов в коре надпочечников запускается путем активации MC2R. Минимально необходимой для активации MC2R последовательностью является последовательность АКТГ1-16 (Chen et al., 2007). Wiegant V. с соавторами показали, что внутрижелудочковое введение АСТН1-24, АСТН1-16 и (D-Phe7)АСТН4-10 приводит к увеличению уровня кортикостерона в плазме крови крыс. При подкожном введении уровень кортикостерона увеличивается только при введении АСТН1-24, но не АСТН1-16 (Wiegant et al., 1979). Неспособность фрагментов меньшего размера стимулировать секрецию глюкокортикоидов также подтверждается тем, что внутрибрюшинное введение α -МСГ в дозах 25-200 мкг/кг не приводит к увеличению уровня кортикостерона в плазме крови крыс (Nussdorfer et al., 1986). Кроме того, в отличие от других типов рецепторов, MC2R не обнаружен во взрослой ЦНС. В связи с этим можно предположить, что фрагменты короче АКТГ1-15 могут принимать участие в регуляции ГГНС по механизму отрицательной обратной связи, но не на уровне коры надпочечников, а на уровне гипоталамуса.

АКТГ4-10 не способен активировать MC1R, но при этом активирует MC3R и MC5R (Gantz et al., 1993). SHU 9119 в свою очередь является антагонистом MC3R и MC4R и агонистом MC1R и MC5R (Hruby et al., 1995). Так как MC2R не активируется фрагментами короче АКТГ1-16, эффект АКТГ4-10 на уровень кортикостерона может опосредоваться MC1R, MC3R, MC4R или MC5R. Если бы основная роль принадлежала MC1R, то АКТГ4-10 не влиял бы на уровень кортикостерона, т.к. не способен активировать этот тип рецептора, а SHU 9119,

напротив, приводил бы к снижению уровня кортикостерона, т.к. является агонистом MC1R, что противоречит наблюдаемой картине. Если бы эффект определялся активацией MC5R, то как АКТГ4-10, так и SHU 9119 были бы эффективны в отношении снижения уровня кортикостерона, так как оба пептида являются агонистами данного типа рецептора. Однако эффекты АКТГ4-10 и SHU 9119 противоположны. Учитывая, что АКТГ4-10 является преимущественным агонистом MC3R, можно предположить, что именно этот тип рецептора ответственен за снижение уровня кортикостерона под действием АКТГ4-10.

4.2.2. Влияние АКТГ4-10 на уровень TNF- α в сыворотке крови крысы

Определение уровня TNF- α в сыворотке крови крыс нами было использовано в качестве маркера активации иммунной системы при периферическом введении ЛПС. Известно, что бактериальный липополисахарид является мощным индуктором секреции провоспалительных цитокинов. Показано, что уровень TNF- α в плазме начинает повышаться через 30 мин. после внутрибрюшинного введения ЛПС, достигая максимального значения через 1,5 ч (Kakizaki et al., 1999). Также хорошо известно, что α -МСГ оказывает противовоспалительные эффекты. Однако о противовоспалительном действии АКТГ4-10 известно немного. Показано, что иммунокомпетентные клетки экспрессируют несколько типов меланокортиновых рецепторов (Star et al., 1995; Catania et al., 1996; Buggy, 1998; Becher et al., 1999; Getting et al., 1999; Neumann Andersen et al., 2001; Johnson et al., 2001; Andersen et al., 2017). В тоже время, какой конкретно тип рецептора ответственен за наблюдаемые противовоспалительные эффекты, остается неизвестным. Нами было исследовано влияние внутрибрюшинного введения АКТГ4-10 в дозе 60 мкг/кг на уровень TNF- α в сыворотке крови крысы на фоне введения бактериального эндотоксина в дозе 25 мкг/кг, а также оценены эффекты антагониста меланокортиновых рецепторов MC3R/MC4R SHU 9119 в дозе 4,3 мкг/кг. Как видно из представленных на рис. 17 данных, через 1,5 ч. после введения ЛПС у всех животных, получивших

инъекцию ЛПС, наблюдается существенное увеличение уровня циркулирующего TNF- α . Уровень TNF- α в группах «ЛПС», «ЛПС+АКТГ4-10», «ЛПС+АКТГ4-10+SHU» и «ЛПС+SHU» составлял более 3000 пг/мл, в то время как в группе контрольных животных он находился ниже предела детекции.

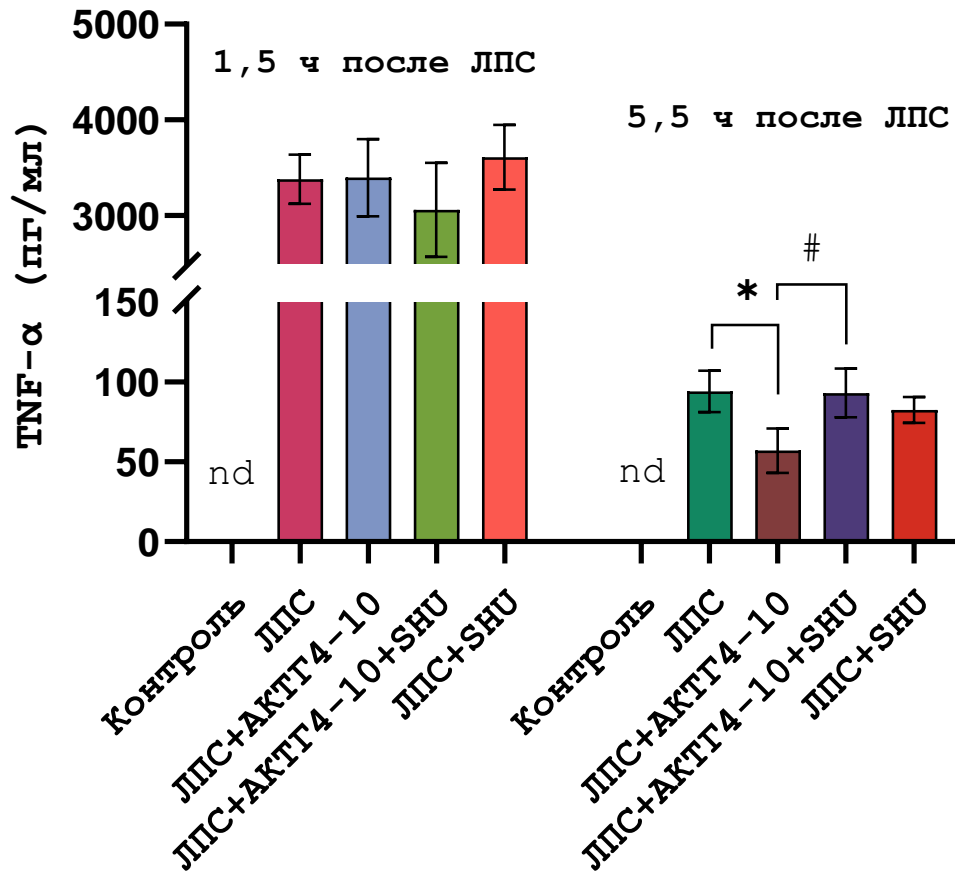


Рис. 17 Влияние ЛПС, АКТГ4-10 и SHU 9119 на уровень TNF- α в сыворотке крови крысы. Число животных в группах: Контроль - N=10; ЛПС - N=10; ЛПС+АКТГ4-10 - N=7; ЛПС+АКТГ4-10+SHU - N=9; ЛПС+SHU - N=9. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от группы «ЛПС»: # - $p < 0,05$; Уровень значимости отличий от группы «ЛПС+АКТГ4-10+SHU»: * - $p < 0,05$

Через 5,5 ч. после введения ЛПС во всех исследуемых группах наблюдалось существенное снижение уровня TNF- α . Однако уровень TNF- α в группе «ЛПС+АКТГ4-10» был значимо ниже, чем во всех остальных группах. Введение

SHU 9119 блокировало эффект АКТГ4-10. Проведенный трехфакторный ANOVA выявил значимое взаимодействие факторов «АКТГ4-10», «SHU» и «ВРЕМЯ» ($F(1, 62) = 4,821$; $P=0,0319$). Последующий двухфакторный ANOVA для временной точки 1.5 ч. не выявил значимых различий в уровне TNF- α между группами. Применение двухфакторного ANOVA для временной точки 5.5 ч. показало значимое взаимодействие факторов «АКТГ4-10» и «SHU» ($F(1, 31) = 4,227$; $P=0,0483$). Множественные сравнения выявили значимое снижение уровня TNF- α в группе «ЛПС+АКТГ4-10» по сравнению с группами «ЛПС» и «ЛПС+АКТГ4-10+SHU».

Известно, что фрагмент АКТГ4-10 не способен активировать MC1R, но при этом активирует MC3R (Gantz et al., 1993). АКТГ4-10 является агонистом MC3R и MC5R, а SHU 9119 антагонистом MC3R/MC4R и агонистом MC1R и MC5R (Hruby et al., 1995). Учитывая, что MC2R активируется фрагментами длиннее АКТГ1-16, противовоспалительный эффект АКТГ4-10 может опосредоваться MC1R, MC3R, MC4R или MC5R. Если бы ключевую роль в противовоспалительных эффектах меланокортинов играл MC1R, то АКТГ4-10 был бы неэффективным в подавлении воспалительного ответа, а SHU 9119, напротив, приводил бы к снижению уровня TNF- α , чего мы не наблюдаем. Если бы эффект опосредовался MC5R, то как АКТГ4-10, так и SHU 9119 приводили бы к снижению уровня TNF- α , что опять противоречит полученным данным. Учитывая, что АКТГ4-10 является агонистом MC3R, можно сделать вывод, что именно этому типу рецептора принадлежит основная роль в снижении воспалительного ответа, который блокируется SHU 9119, являющимся антагонистом MC3R/MC4R.

4.3. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на поведение животных

4.3.1. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на двигательную активность

Известно, что введение бактериального липополисахарида приводит к развитию комплекса поведенческих реакций, свойственных больному животному.

Подобное поведение выражается, в том числе, и в снижении двигательной активности животных. В частности, было показано, что ЛПС в дозе 25 мкг/кг через 4 ч. после введения приводит к уменьшению количества пересеченных крысами секторов в тесте «открытое поле», а увеличение дозы ЛПС до 1000 мкг/кг приводит к существенному подавлению двигательной активности (Yirmiya et al., 1994).

У человека депрессия не является воспалительным заболеванием и те пациенты, у которых наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов, характеризуются слабовыраженным воспалением. Поэтому, при моделировании депрессивного состояния мы использовали низкую дозу ЛПС, достаточную для активации иммунной и нейроэндокринной систем и не приводящую к существенному угнетению поведенческой активности у животных. Нами была проведена оценка влияния используемой низкой субсептической дозы ЛПС (25 мкг/кг) на локомоторную активность крыс в тесте «Открытое поле». Данные, представленные на рис. 18 и рис. 19 показывают, что введение ЛПС действительно приводит к значимому снижению двигательной активности, что выражается в снижении количества пересеченных секторов животными группы «ЛПС». В случае эксперимента с α -МСГ проведенный двухфакторный ANOVA выявил только значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 47) = 6,673; P=0,0130$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на уровень двигательной активности и об отсутствии влияния α -МСГ ($F(1, 47) = 0,8688; P=0,3560$). В случае эксперимента с АКТГ4-10 проведенный двухфакторный ANOVA выявил значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 29) = 13,69; P=0,0009$) и «АКТГ4-10» ($F(1, 29) = 5,848; P=0,0221$), без взаимодействия факторов, что свидетельствует как о влиянии ЛПС, так и АКТГ4-10 на двигательную активность.

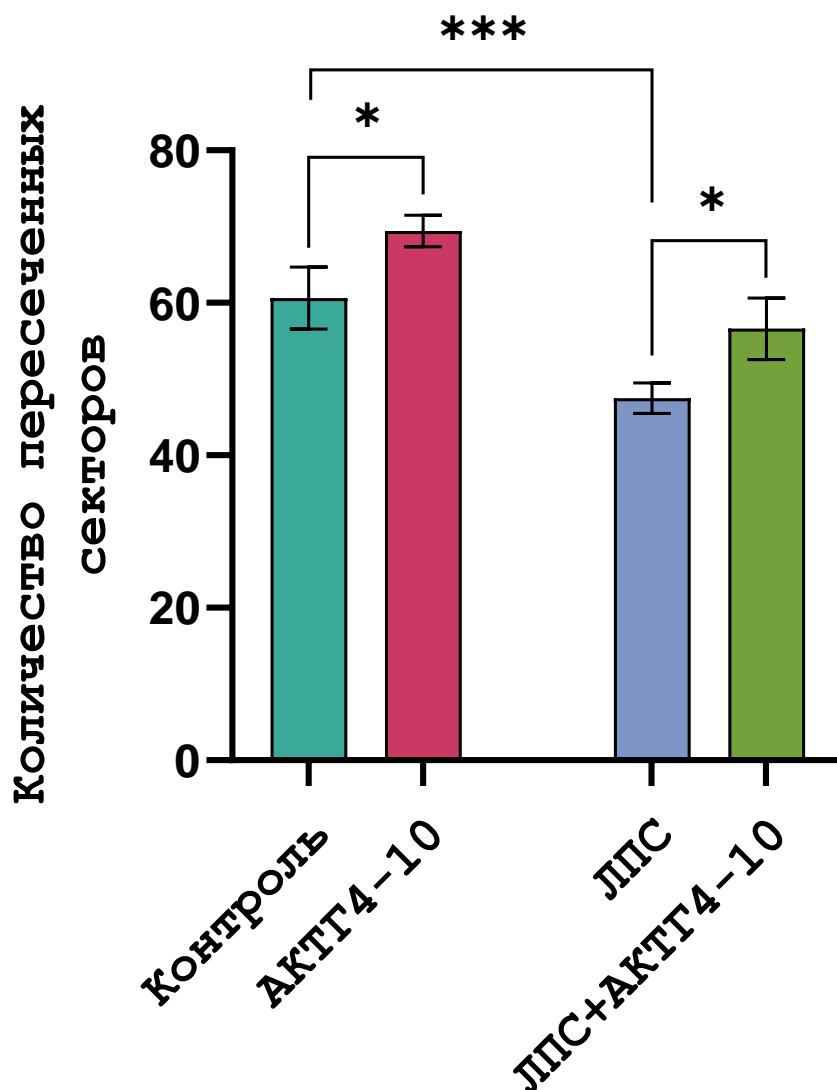


Рис. 18 Влияние ЛПС и АКТГ4-10 на двигательную активность крыс в тесте Открытое поле. Число животных в группах: Контроль - N=8; АКТГ4-10 - N=7; ЛПС - N=8; ЛПС+АКТГ4-10 - N=10. Mean±SEM. Уровень значимости отличий от групп «Контроль» и «ЛПС»: * - $p < 0,05$; Уровень значимости отличий от группы «Контроль»: *** - $p < 0,001$

В группе «Контроль» общее количество пересеченных секторов животными составляло 60, а в группе «ЛПС» оно снижалось до 47. Вместе с тем, стоит отметить, что, несмотря на значимое торможение двигательной активности в открытом поле, используемая нами доза ЛПС не приводила к ее подавлению, а

значит, не оказывала сильного негативного влияния на состояние экспериментальных животных.

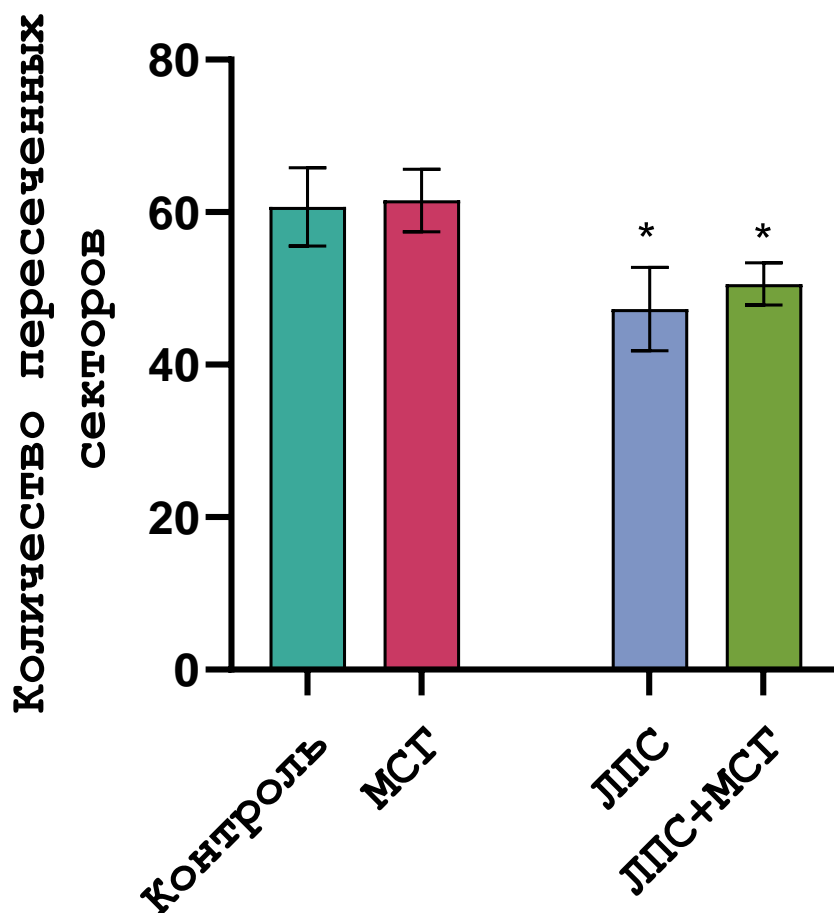


Рис. 19 Влияние ЛПС и α -МСГ на двигательную активность крыс в тесте Открытое поле. Число животных в группах: Контроль - N=13; МСГ - N=11; ЛПС - N=13; ЛПС+МСГ - N=14. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от групп «Контроль» и «МСГ»: * - p <0,05

Введение АКГ4-10 приводило к повышению двигательной активности, в то время как при введении α -МСГ такого эффекта не наблюдалось. В настоящее время в литературе нет работ, в которых бы предметно изучалось влияние меланокортинов на двигательную активность. Вместе с тем показано, что подкожное введение антагониста MC4R (MCL0129) в высокой дозе (100 мг/кг) приводит к снижению спонтанной двигательной активности у мышей (Chaki et al.,

2003). Самцы мышей, нокаутные по гену MC4R, также характеризуются снижением двигательной активности (Ste Marie et al., 2000). При этом острое и субхроническое пероральное введение антагониста MC4R (MCL0129) в меньших дозах (до 10 мг/кг) не влияет на двигательную активность (Shimazaki, Chaki, 2005), как и внутрижелудочковое введение агониста меланокортиновых рецепторов MT-II (Fan et al., 1997).

Исходя из имеющихся данных можно предположить, что конститутивная активность MC4R необходима для нормальной двигательной активности, а блокирование рецептора приводит к ее снижению. Вероятно, конкретные эффекты меланокортинов на двигательную активность зависят от способа введения, дозы и селективности агонистов/антагонистов по отношению к меланокортиновым рецепторам. Обращает на себя внимание тот факт, что фрагмент АКТГ4-10 отличается от α -МСГ по спектру своей активности, что может быть связано с различным спектром активируемых ими подтипов меланокортиновых рецепторов.

Нами были проанализированы и другие поведенческие параметры в тесте «открытое поле» (количество стоек, число актов уринации, дефекации, груминга, обследование отверстий), которые отражают исследовательское поведение и уровень тревожности животных. Однако значимых различий по этим параметрам между экспериментальными группами животных обнаружено не было.

4.3.2. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на потребление корма

Острое системное воспаление, вызванное введением эндотоксина или цитокинов, приводит к торможению пищевого поведения, что выражается в снижении потребления корма. Показано, что внутрибрюшинное введение ЛПС приводит к существенному снижению потребления корма и вызывает изменение в уровне экспрессии нейропептидов, участвующих в регуляции пищевого поведения (Sergeyev et al., 2001). Провоспалительные цитокины тоже обладают анорексигенным эффектом, снижая количество потребляемого корма, а также

уменьшая продолжительность и частоту его потребления (Plata-Salamán et al., 1998). Нами была проведена оценка влияния внутрибрюшинного введения α -МСГ в дозе 100 мкг/кг и АКТГ4-10 в дозе 60 мкг/кг на фоне введения ЛПС (25 мкг/кг) на потребление корма экспериментальными животными. Из приведенных на рис. 20 и рис. 21 данных видно, что эндотоксемия приводит к значимому снижению потребления корма.

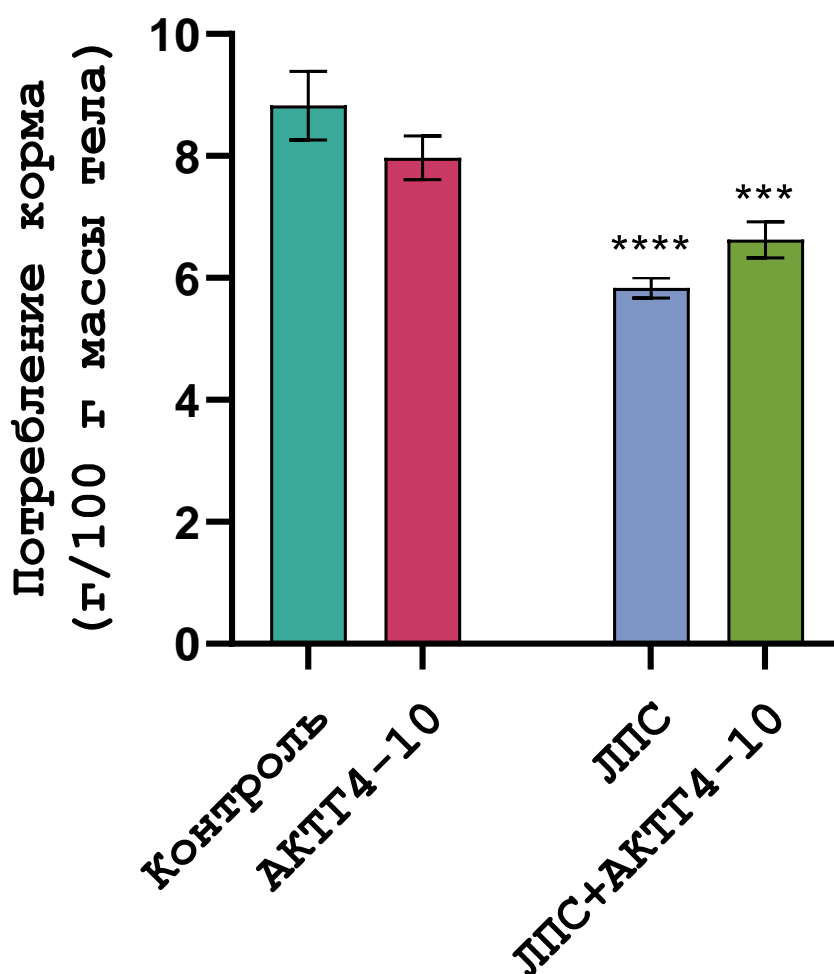


Рис. 20 Влияние ЛПС и АКТГ4-10 на потребление корма крысами. Число животных в группах: Контроль - N=8; АКТГ4-10 - N=7; ЛПС - N=8; ЛПС+АКТГ4-10 - N=10. Mean±SEM. Уровень значимости отличий от группы «Контроль» *** - $p < 0,001$; **** - $p < 0,0001$

В случае эксперимента с α -МСГ проведенный двухфакторный ANOVA выявил только значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 46) = 10,14$; $P=0,0026$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на потребление корма и об отсутствии влияния α -МСГ ($F(1, 46) = 0,01291$; $P=0,9100$). В случае эксперимента с АКТГ4-10 проведенный двухфакторный ANOVA выявил значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 29) = 33,59$; $P<0,0001$), а также взаимодействие факторов «ЛПС» и «АКТГ4-10» ($F(1, 29) = 4,843$; $P=0,0359$). Множественные сравнения выявили значимое снижение потребления корма в группах «ЛПС» ($P<0,0001$) и «ЛПС+АКТГ4-10» ($P=0,0007$) по сравнению с группой «Контроль».

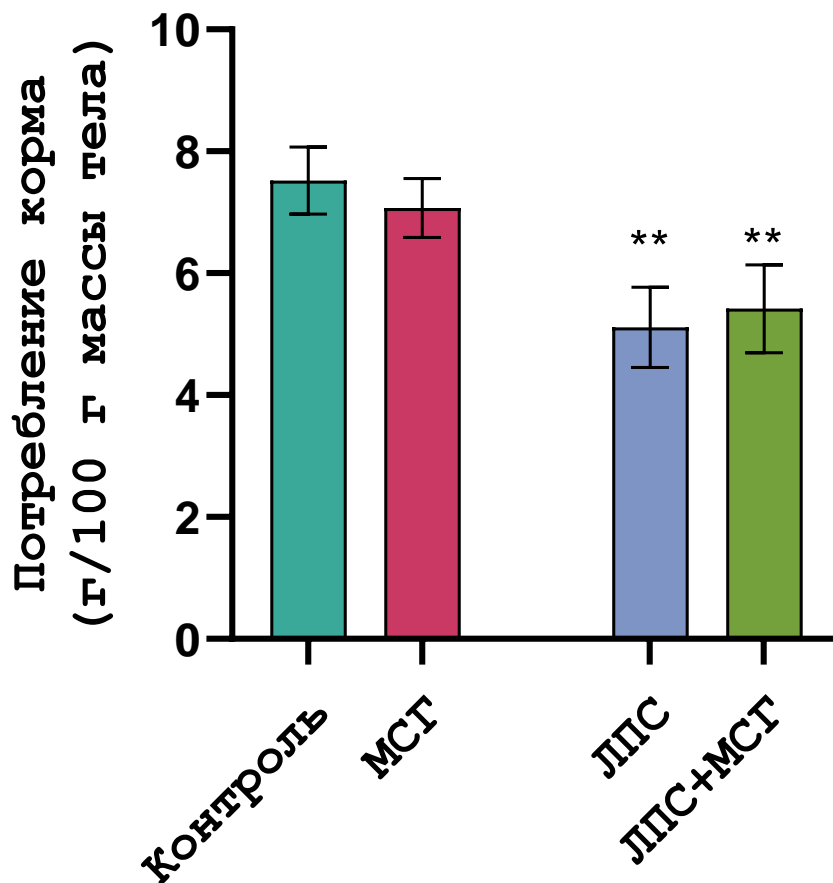


Рис. 21 Влияние ЛПС и α -МСГ на потребление корма крысами. Число животных в группах: Контроль - $N=13$; МСГ - $N=10$; ЛПС - $N=13$; ЛПС+МСГ - $N=14$. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от группы «Контроль»: ** - $p < 0,01$

В группе «ЛПС» потребление корма в течение 18 ч. составляло 5,8 г/100 г массы тела, и было значимо ниже уровня потребления корма животными группы «Контроль» 8,8 г/100 г. Хорошо известно, что меланокортины при их центральном введении обладают анорексигенным эффектом, т.е. способствуют снижению потребления пищи (Vergoni, Bertolini, 2000). Однако, в нашем случае, при периферическом введении исследуемых пептидов, какого-либо эффекта на потребление корма не наблюдается. Уровень потребления корма животными групп «АКТГ4-10» и «МСГ» значимо не отличается от уровня потребления корма животными группы «Контроль». При этом уровни потребления корма крысами групп «ЛПС+АКТГ4-10» и «ЛПС+МСГ» значимо ниже уровней потребления контрольными животными.

4.3.3. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на массу тела

Следствием снижения потребления корма при остром введении бактериального эндотоксина является замедление набора массы тела животными. Как видно из приведенных ниже результатов, представленных на рис. 22 и рис. 23, у животных, получивших внутрибрюшинную инъекцию ЛПС, наблюдается статистически значимое снижение массы тела по сравнению с контрольными животными. В случае эксперимента с α -МСГ проведенный двухфакторный ANOVA выявил только значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 47) = 23,44; P < 0,0001$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на массу тела и об отсутствии эффекта α -МСГ ($F(1, 47) = 0,006739; P = 0,9349$). Множественные сравнения выявили значимое снижение массы тела в группах «ЛПС» ($P = 0,0060$) и «ЛПС+МСГ» ($P = 0,0047$) в сравнении с группой «Контроль». В случае эксперимента с АКТГ4-10 проведенный двухфакторный ANOVA также выявил только значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 29) = 16,09; P = 0,0004$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на массу тела и об отсутствии влияния АКТГ4-10 ($F(1, 29) = 0,7065; P = 0,4075$). Множественные сравнения выявили значимое снижение массы тела в группах

«ЛПС» ($P=0,0022$) и «ЛПС+АКТГ4-10» ($P= 0,0060$) по сравнению с группой «Контроль».

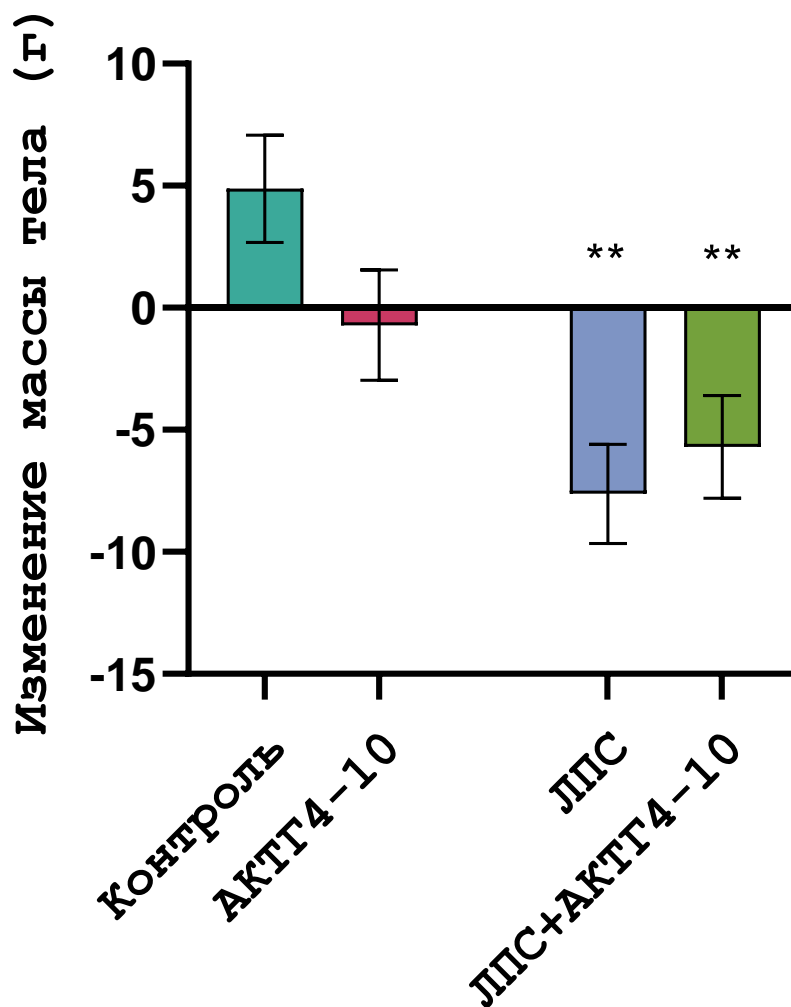


Рис. 22 Влияние ЛПС и АКТГ4-10 на массу тела крысы. Число животных в группах: Контроль - $N=8$; АКТГ4-10 - $N=7$; ЛПС - $N=8$; ЛПС+АКТГ4-10 - $N=10$. $Mean \pm SEM$. Уровень значимости отличий от группы «Контроль»: ** - $p < 0,01$

Если у животных в группе «Контроль» прирост массы тела за сутки составлял 1,8-4,8 г, то у животных из групп «ЛПС», «ЛПС+АКТГ4-10», «ЛПС+МСГ», напротив, наблюдалось значительное снижение массы тела. При этом ни α -МСГ, ни фрагмент АКТГ4-10 не оказывали значимого влияния на массу тела экспериментальных животных.

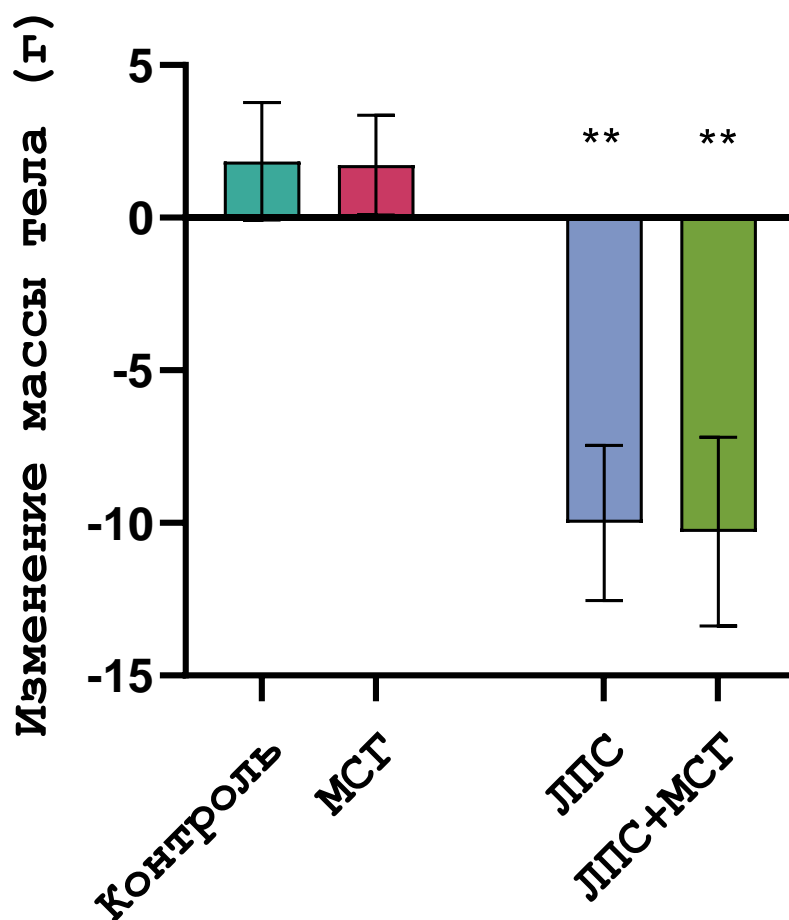


Рис. 23 Влияние ЛПС и α -MSG на массу тела крысы. Число животных в группах: Контроль - N=13; MSG - N=11; ЛПС - N=13; ЛПС+MSG - N=14. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от группы «Контроль»: ** - $p < 0,01$

4.3.4. Влияние ЛПС, α -MSG и АКГГ4-10 на потребление жидкости

Данные, представленные на рис. 24 и рис. 25 свидетельствуют о том, что внутрибрюшинное введение ЛПС приводит к снижению потребления животными жидкости (воды или раствора сахарозы).

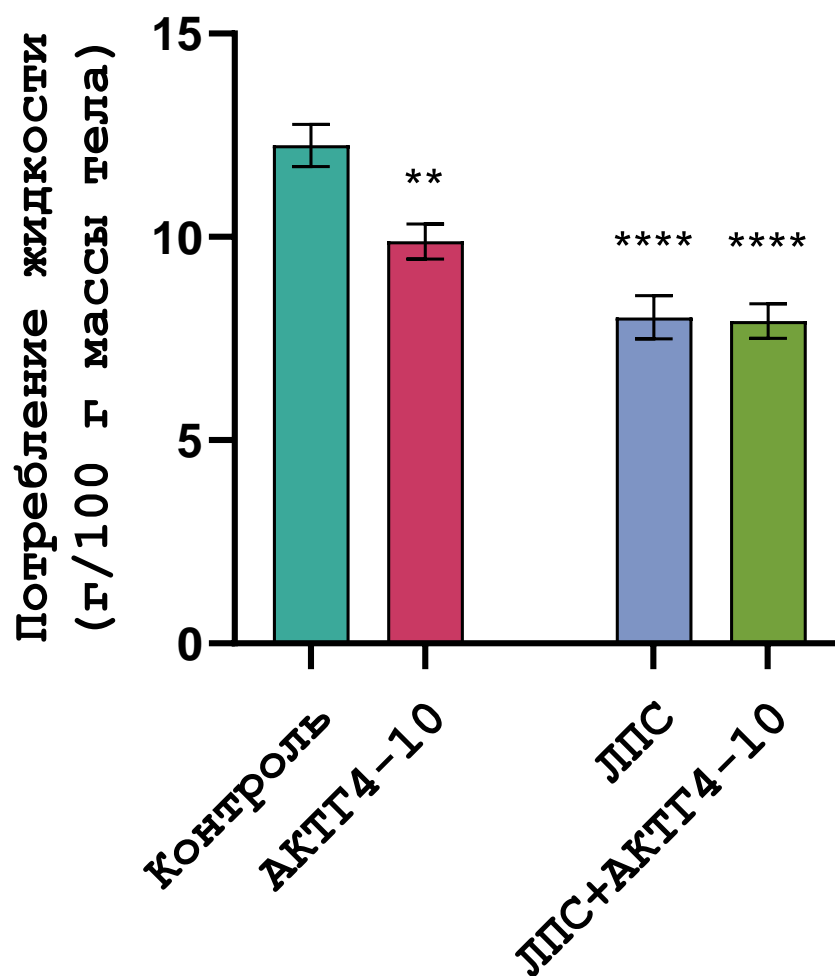


Рис. 24 Влияние ЛПС и АКТГ4-10 на потребление жидкости крысами. Число животных в группах: Контроль - N=8; АКТГ4-10 - N=7; ЛПС - N=8; ЛПС+АКТГ4-10 - N=10. Mean±SEM. Уровень значимости отличий от группы «Контроль»: ** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,0001$

В случае эксперимента с α -МСГ проведенный двухфакторный ANOVA выявил только значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 47) = 4,523$; $P=0,0387$), что свидетельствует о влиянии ЛПС на потребление жидкости и об отсутствии влияния α -МСГ. В случае эксперимента с АКТГ4-10 проведенный двухфакторный ANOVA выявил значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 29) = 41,01$; $P<0,0001$) и «АКТГ4-10» ($F(1, 29) = 6,443$; $P=0,0168$), а также взаимодействие факторов «ЛПС» и «АКТГ4-10» ($F(1, 29) = 5,572$; $P=0,0252$). Множественные сравнения выявили

значимое снижение потребления жидкости в группах «ЛПС» ($P < 0,0001$), «ЛПС+АКТГ4-10» ($P < 0,0001$) и «АКТГ4-10» ($P = 0,0097$) в сравнении с группой «Контроль». Введение α -МСГ не влияло на потребление жидкости животными, в то время как введение АКТГ4-10 приводило к снижению потребления жидкости.

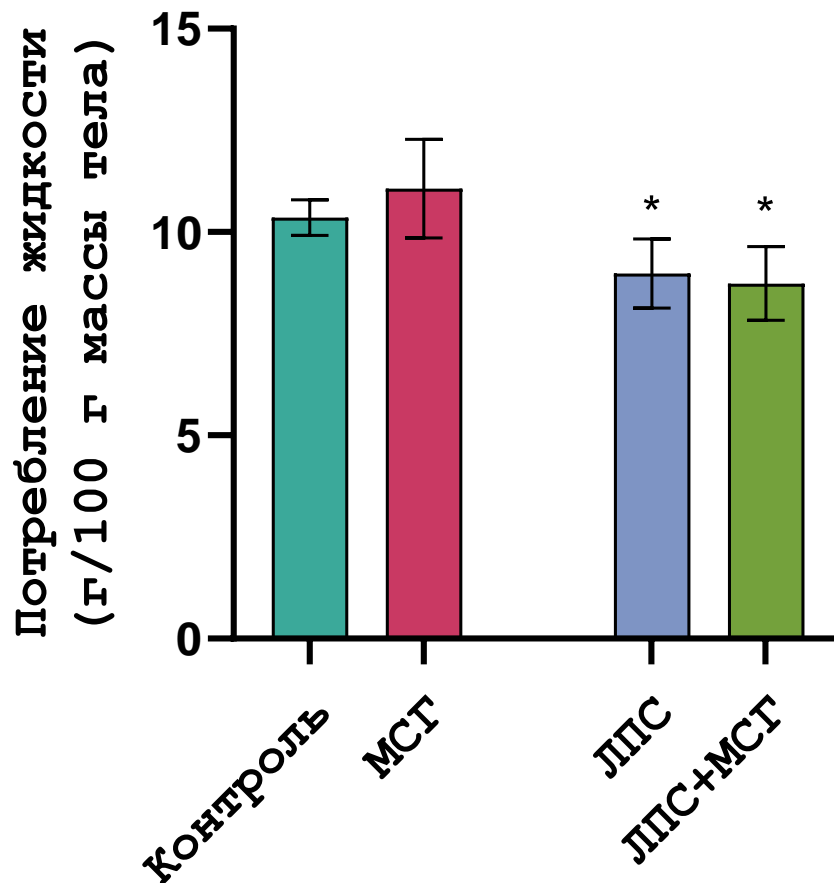


Рис. 25 Влияние ЛПС и α -МСГ на потребление жидкости крысами. Число животных в группах: Контроль - N=13; МСГ - N=11; ЛПС - N=13; ЛПС+МСГ - N=14. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от группы «Контроль»: * - $p < 0,05$

Центральное введение агонистов меланокортиновых рецепторов приводит к снижению потребления пищи животными. Однако о влиянии меланокортинов на потребление жидкости на данный момент практически ничего не известно. Показано, что внутрибрюшинное введение МТ-II, неселективного агониста

меланокортиновых рецепторов, приводит к снижению потребления воды крысами (Choi et al., 2003). Вероятно, подобный эффект мы наблюдаем в нашей работе в случае АКТГ4-10, при введении которого наблюдается снижение потребления жидкости.

4.3.5. Влияние ЛПС, α -МСГ и АКТГ4-10 на предпочтение раствора сахарозы

Ангедония, наряду с подавленным настроением, является одним из двух основных симптомов депрессии у человека. В отличие от подавленного настроения, состояние ангедонии у грызунов можно оценить в экспериментальных условиях. Наиболее широко используемым методом оценки состояния ангедонии является тест предпочтения раствора сахарозы. В нормальных условиях большинство животных, как правило, потребляет преимущественно сладкий раствор сахарозы, сводя к минимуму потребление обычной питьевой воды. При развитии депрессивноподобного поведения животные становятся более безразличными к выбору типа жидкости, что выражается в снижении потребления приятного на вкус раствора сахарозы и увеличении объема потребляемой обычной питьевой воды. Известно, что введение бактериального липополисахарида приводит к развитию депрессивноподобного поведения, в том числе и ангедонии. Считается, что комплекс поведенческих реакций, характерных для больного животного развивается в течение первых 6 ч. после введения ЛПС, в то время как депрессивноподобное поведение, включая развитие ангедонии, проявляется через 24 ч. после введения ЛПС (Frenois et al., 2007). В связи с этим для оценки состояния ангедонии нами был выбран именно этот временной диапазон, когда симптомы болезненного поведения начинают ослабевать и проявляются признаки депрессивноподобного состояния.

Нами было исследовано влияние внутрибрюшинного введения α -МСГ в дозе 100 мкг/кг и АКТГ4-10 в дозе 60 мкг/кг (эквиволярные дозы) на степень

выраженности состояния ангедонии, индуцированного введением липополисахарида в низкой субсептической дозе 25 мкг/кг. Как видно из рис. 26 и рис. 27, введение бактериального эндотоксина приводит к значимому снижению предпочтения животными группы «ЛПС» раствора сахарозы по сравнению с животными группы «Контроль».

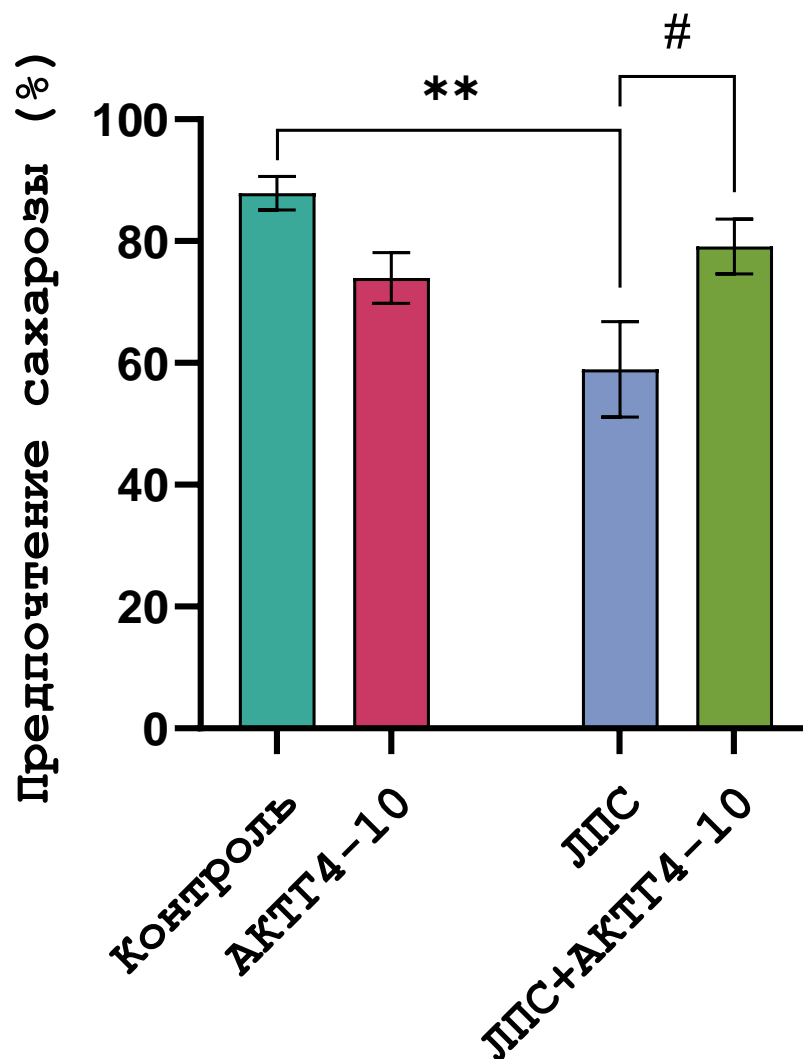


Рис. 26 Влияние ЛПС и АКТГ4-10 на предпочтение раствора сахарозы крысами. Число животных в группах: Контроль - N=8; АКТГ4-10 - N=7; ЛПС - N=8; ЛПС+АКТГ4-10 - N=10. Mean±SEM. Уровень значимости отличий от группы «ЛПС+АКТГ4-10»: # - $p < 0,05$; Уровень значимости отличий от группы «Контроль»: ** - $p < 0,01$

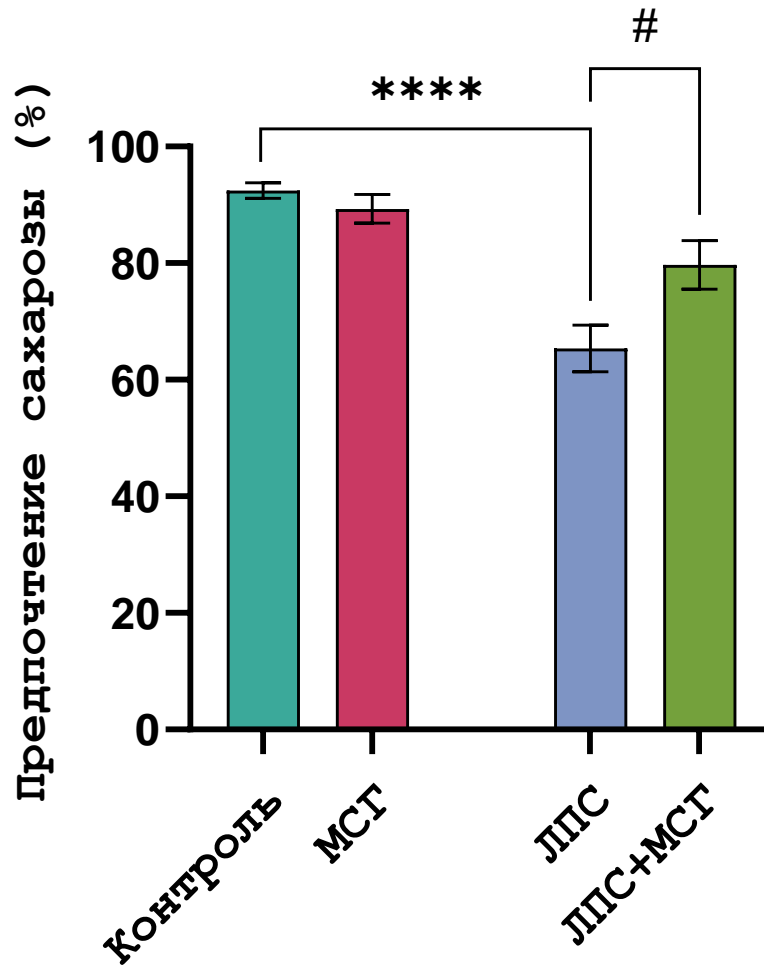


Рис. 27 Влияние ЛПС и α -MSG на предпочтение раствора сахарозы крысами. Число животных в группах: Контроль - N=13; MSG - N=11; ЛПС - N=13; ЛПС+MSG - N=14. Mean \pm SEM. Уровень значимости отличий от группы «ЛПС+MSG»: # - $p < 0,05$; Уровень значимости отличий от группы «Контроль»: **** - $p < 0,0001$

В случае эксперимента с α -MSG проведенный двухфакторный ANOVA выявил значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 47) = 22,54$; $P < 0,0001$) и взаимодействие факторов «ЛПС» и «MSG» ($F(1, 47) = 5,355$; $P = 0,0251$). Множественные сравнения выявили значимое снижение предпочтения раствора сахарозы в группе «ЛПС» по сравнению с группами «Контроль» ($P < 0,0001$) и «ЛПС+MSG» ($P = 0,0243$). В случае эксперимента с АКГ4-10 проведенный двухфакторный

ANOVA выявил значимый эффект «ЛПС» ($F(1, 29) = 5,172$; $P=0,0305$) и взаимодействие факторов «ЛПС» и «АКТГ4-10» ($F(1, 29) = 10,69$; $P=0,0028$). Множественные сравнения выявили значимое снижение предпочтения раствора сахарозы в группе «ЛПС» по сравнению с группами «Контроль» ($P=0,0032$) и «ЛПС+АКТГ4-10» ($P=0,0378$). Если в группе контрольных животных среднее значение предпочтения сладкого раствора в течение 18 ч. составляло 88%, то в группе животных, получивших инъекцию ЛПС, оно снижалось до 59%. Введение исследуемых пептидов, как α -МСГ так и АКТГ4-10, на фоне ЛПС, приводило к значимому увеличению предпочтения раствора сахарозы животными. В группе «ЛПС+АКТГ4-10» также как и в группе «ЛПС+МСГ» среднее предпочтение составляло 79%. Таким образом, нами впервые показано, что периферическое введение α -МСГ и АКТГ4-10 приводит к нормализации предпочтения животными раствора сахарозы в экспериментальной воспалительной модели депрессии. Предотвращение развития ангедонии в условиях острого системного воспаления свидетельствует об антидепрессантоподобной активности α -МСГ и АКТГ4-10, сравнимой с действием клинически применяемых антидепрессантов (Yirmiya, 1996; Rodrigues et al., 2018).

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе впервые продемонстрирована способность α -МСГ и АКТГ4-10 при периферическом введении ослаблять ангедонию у лабораторных животных в экспериментальной воспалительной модели депрессии. Подобный эффект свойственен клинически применяемым антидепрессантам. Результаты представленной работы свидетельствуют о том, что N-концевые фрагменты АКТГ проявляют антидепрессантоподобные эффекты. Нами впервые показано, что периферическое введение α -МСГ и АКТГ4-10 приводит к увеличению экспрессии мРНК BDNF, GR и mPGES-1 в гиппокампе крысы. Учитывая, что увеличение экспрессии мРНК GR и mPGES-1 приводит к последующему увеличению экспрессии мРНК BDNF, можно предположить, что исследуемые меланокортины оказывают антидепрессантные эффекты BDNF-зависимым способом. Подобные эффекты на экспрессию мРНК BDNF и GR также характерны для антидепрессантов. Нами показана способность фрагмента АКТГ4-10 ослаблять воспалительный ответ при низкодозовой эндотоксемии, что подтверждается снижением уровня одного из ключевых провоспалительных цитокинов TNF- α . Полученные в ходе работы результаты свидетельствуют о способности фрагмента АКТГ4-10 ослаблять также активацию ГГНС, что выражается в снижении уровня циркулирующего кортикостерона. На основании полученных данных можно предполагать, что исследуемые пептиды подавляют активность ГГНС на уровне гипоталамуса и гиппокампа. Полученные в данной работе результаты об эффектах агониста (АКТГ4-10) и антагониста/агониста (SHU 9119) различных подтипов меланокортиновых рецепторов, дают возможность предполагать, что наблюдаемые эффекты фрагментов АКТГ на иммунную и нейроэндокринную систему опосредуются через третий тип меланокортиновых рецепторов MC3R.

Полученные результаты указывают на то, что N-концевые фрагменты АКТГ или их аналоги могут найти применение в клинической практике при лечении различных патологий с воспалительным компонентом. В связи с тем, что многие психические и нейродегенеративные заболевания характеризуются подавлением

нейрогенеза и нарушением процессов синаптической пластичности, важное значение приобретает способность изучаемых пептидов при периферическом введении стимулировать экспрессию в мозге нейротрофических факторов.

Клинические и экспериментальные данные показывают, что в основе патофизиологии депрессии лежат нарушения в функционировании нервной, иммунной и нейроэндокринной систем. Способность меланокортинов оказывать противовоспалительные эффекты, регулировать активность ГГНС и влиять на уровень нейротрофического фактора мозга (Рис. 28) свидетельствует об их потенциальной способности оказывать антидепрессантные эффекты.

Одновременная нормализация уровней провоспалительных цитокинов, кортизола и BDNF при введении меланокортинов депрессивным пациентам, может приводить к более эффективной нормализации состояния. В настоящее время синтезировано большое количество лигандов меланокортиновых рецепторов (Ericson et al., 2017), которые используются в научно-исследовательских целях. Помимо этого часть препаратов на основе меланокортинов уже одобрена для клинического использования: Acthar® Gel – полноразмерный АКТГ1-39 (для лечения рассеянного склероза и младенческих судорог), Cortrosyn™ – кортикотропный фрагмент АКТГ1-24 полноразмерного АКТГ (применяется для диагностики недостаточности коры надпочечников), Synacthen® Depot – фрагмент АКТГ1-24 (для лечения рассеянного склероза и младенческих судорог), Scenesse® - Афамеланотид, аналог α -МСГ (для лечения эритропоэтической протопорфири), Vyleesi® - Бремеланотид, циклический гептапептид (лечение сниженного полового влечения у женщин), Imcivree® - Сетмеланотид, циклический октапептид (лечение генетических форм ожирения) (Montero-Melendez et al., 2022).

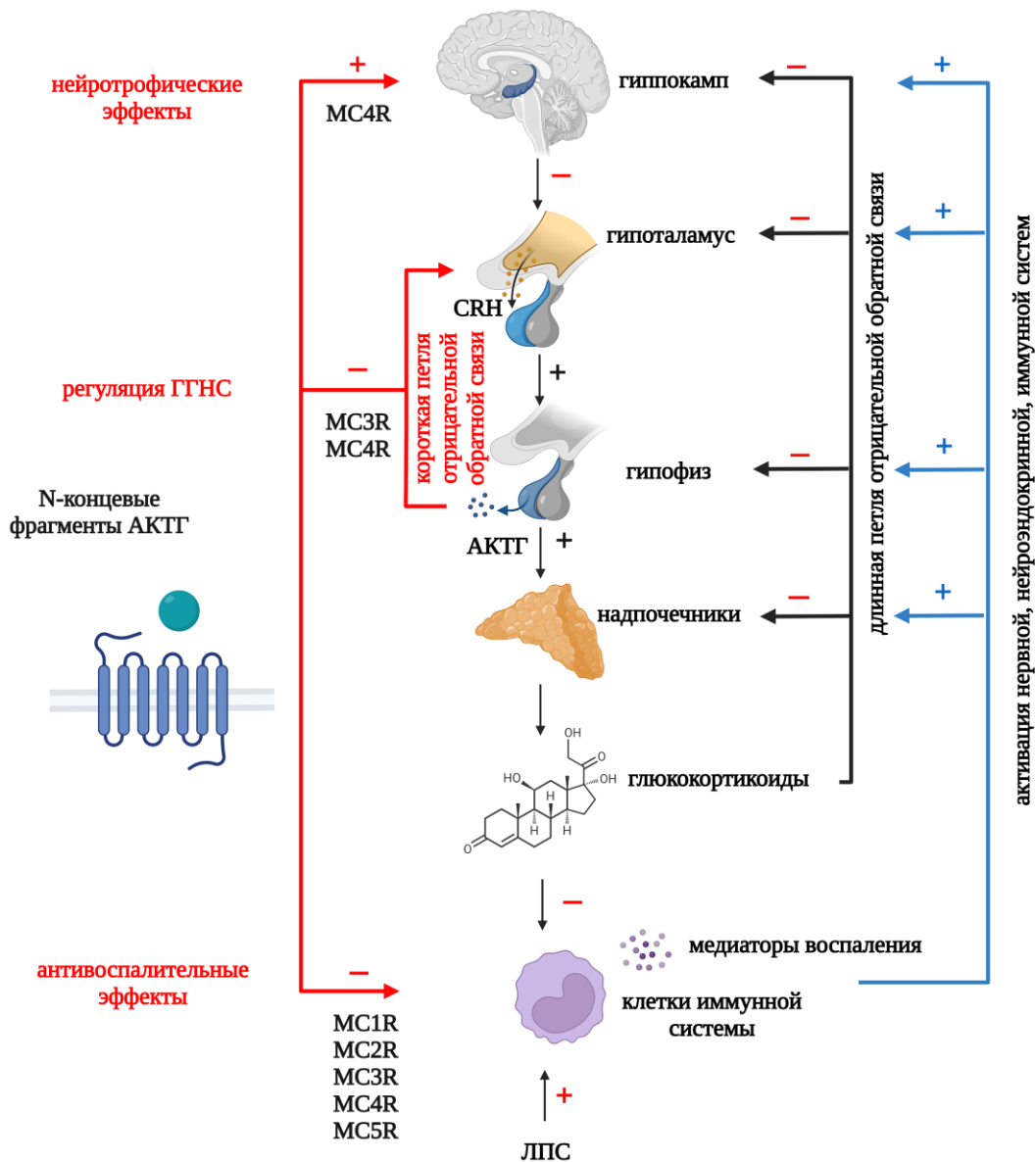


Рис. 28 Нейротрофические, нейроэндокринные и противовоспалительные эффекты меланокортинов

В России к таким лекарственным средствам относится Семакс - аналог фрагмента АКТГ4–10, который включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. Этот препарат обладает ноотропным, церебропротективным, антигипоксическим и антиоксидантным действием. Семакс используется при ишемическом инсульте, интеллектуально-мнестических расстройствах, связанных с сосудистыми поражениями головного мозга, невритах воспалительной, токсико-аллергической этиологии, для профилактики психического утомления, применяется с целью повышения адаптационных

возможностей организма человека в экстремальных ситуациях. Предлагается также использовать Семакс для лечения депрессии (Рае, 2008). Наличие уже одобренных для клинического применения препаратов на основе меланокортинов существенно облегчает возможность их тестирования на пациентах с симптомами депрессии.

При исследовании эффектов меланокортинов в экспериментальных моделях их часто вводят внутривенно или непосредственно в те отделы мозга, которые представляют интерес при конкретной задаче. С точки зрения использования агонистов/антагонистов меланокортиновых рецепторов в качестве лекарственных препаратов для человека центральный способ введения является неприемлемым и предпочтение отдается периферическим способам введения. Несмотря на быструю биодegradацию при периферическом введении, пептиды обладают рядом важных преимуществ, в том числе высокой аффинностью, специфичностью по отношению к рецепторам, а также низкой иммуногенностью и токсичностью. При этом в настоящее время есть подходы, позволяющие улучшить абсорбционные свойства пептидов, повысить их протеолитическую стабильность, снизить почечный клиренс. Среди стратегий, которые часто используются при создании лекарственных препаратов на основе пептидов можно назвать: циклизацию молекул, ацетилирование N-конца, замену L-аминокислот на D-аминокислоты, использование неканонических аминокислот, конъюгацию с другими молекулами (Di, 2015; Lamers, 2022). Возможность интраназального введения синтетических аналогов меланокортинов с целью их быстрой доставки в мозг и предотвращения их деградации является важным преимуществом этих пептидов и создает базис для синтеза новых более эффективных молекул на их основе.

Результаты настоящей работы углубляют наше понимание в области механизмов действия меланокортинов на иммунную, нервную и нейроэндокринную системы и свидетельствуют о наличии у агонистов/антагонистов меланокортиновых рецепторов потенциала в качестве

терапевтических препаратов, направленных на лечение патологий, характеризующихся нарушением функционирования нервной, иммунной и нейроэндокринной систем, к которым, в том числе, относится и депрессия.

6. ВЫВОДЫ

- 1) α -МСГ и АКТГ4-10 при системном введении стимулируют экспрессию мРНК BDNF в гиппокампе крыс
- 2) α -МСГ и АКТГ4-10 при системном введении стимулируют экспрессию мРНК GR в гиппокампе крыс
- 3) АКТГ4-10 при системном введении ослабляет воспалительный ответ в условиях острого системного воспаления
- 4) АКТГ4-10 при системном введении ослабляет активацию ГНС в условиях острого системного воспаления
- 5) Регуляторные эффекты АКТГ4-10 на иммунную и нейроэндокринную системы опосредованы активацией меланокортиновых рецепторов 3-го типа (МС3R)
- 6) Системно вводимые α -МСГ и АКТГ4-10 ослабляют ангедонию в воспалительной модели депрессии

7. СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи:

- 1) Дубынина Е.В., Иноземцева Л.С., Марков Д.Д., Яценко К.А., Долотов О.В., Гривенников И.А. Альфа-меланоцитстимулирующий гормон увеличивает экспрессию фактора роста сосудистого эндотелия в астроцитах гиппокампа крысы *in vitro* // Нейрохимия. - 2009. – Т. 26 (4). - С. 297-301. (IF - 0,596; RSCI)
- 2) Долотов О.В., Дубынина Е.В., Марков Д.Д., Иноземцева Л.С., Яценко К.А., Гривенников И.А. Влияние меланокортинов на экспрессию ряда нейротрофических факторов в клетках гиппокампа крысы *in vitro* // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2011. – Т. 4. - С. 10-16. (IF - 0,23; RSCI)
- 3) Глазова Н.Ю., Атанов М.С., Пызгарева А.В., Андреева Л.А., Манченко Д.М., Марков Д.Д., Иноземцева Л.С., Долотов О.В., Левицкая Н.Г., Каменский А.А., Гривенников И.А., Мясоедов Н.Ф. Исследование нейротропной активности аналога фрагмента АКТГ-АКТГ7-10PGP // Доклады Академии Наук. - 2011. – Т. 440 (4). - С. 544-549. (IF - 0,965; WoS/Scopus)
- 4) Markov D.D., Yatsenko K.A., Inozemtseva L.S., Grivennikov I.A., Myasoedov N.F., Dolotov O.V.. Systemic N-terminal fragments of adrenocorticotropin reduce inflammation- and stress-induced anhedonia in rats // Psychoneuroendocrinology. - 2017. – V. 82. - P. 173–186. (IF - 3.7; WoS/Scopus)
- 5) Курко О.Д, Иноземцева Л.С., Глазова Н.Ю., Е.А. Себенцова Е.А., Марков Д.Д., Хухарева Д.Д., Левицкая Н.Г., Гривенников И.А, Долотов О.В. Эффекты хронического непредсказуемого стресса и острой низкодозовой эндотоксемии у крыс WISTAR HAN и SPRAGUE DAWLEY // Журнал

высшей нервной деятельности им И. П. Павлова. - 2020. – Т. 70 (1). - С. 86-103. (IF - 0,569; WoS/Scopus)

- 6) Markov D.D. Sucrose Preference Test as a Measure of Anhedonic Behavior in a Chronic Unpredictable Mild Stress Model of Depression: Outstanding Issues // Brain Sciences. - 2022. - V. 12(10). - P. 1287. (IF - 3.3; WoS/Scopus)
- 7) Markov D.D., Novosadova E.V. Chronic Unpredictable Mild Stress Model of Depression: Possible Sources of Poor Reproducibility and Latent Variables // Biology. -2022. – V. 11(11). - P. 1621. (IF - 4.2; WoS/Scopus)
- 8) Markov D.D., Dolotov O.V., Grivennikov I.A. The Melanocortin System: A Promising Target for the Development of New Antidepressant Drugs // International Journal of Molecular Sciences. - 2023. – V. 24(7). - P. 6664. (IF - 5.6; WoS/Scopus)

Тезисы:

- 1) Дубынина Е.В., Иноземцева Л.С., Марков Д.Д., Долотов О.В., Гривенников И.А. Активация меланокортинами Семакс и альфа-МСГ экспрессии нейротрофических факторов в культуре астроцитов гиппокампа крысы // Сборник тезисов конференции с международным участием «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга».- 2008.
- 2) Дубынина Е.В., Марков Д.Д., Яценко К.А. Снижение уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови крысы под действием стресса, вызванного принудительным плаванием // Сборник тезисов конференции «Ломоносов-2009».-2009.
- 3) Гривенников И.А., Долотов О.В., Дубынина Е.В., Иноземцева Л.С., Марков Д.Д., Яценко К.А., Мясоедов Н.Ф. Меланокортины в ЦНС: функции и

возможные механизмы действия // Сборник тезисов IV Российского симпозиума «Белки и пептиды».- 2009. - С. 49.

- 4) Иноземцева Л.С., Дубынина Е.В., Яценко К.А., Марков Д.Д., Долотов О.В., Гривенников И.А. Изменение уровней альфа-меланокортина и нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови крысы в условиях острого стресса // Сборник тезисов IV Российского симпозиума «Белки и пептиды».- 2009. - С. 198.
- 5) Гривенников И.А., Долотов О.В., Иноземцева Л.С., Лебедев А.Н., Марков Д.Д., Новосадова Е.В., Пызгарева А.В., Яценко К.А. Создание тест-системы для скрининга лекарственных препаратов с нейропротекторной активностью на клеточном и организменном уровне // Сборник тезисов итоговой конференции по результатам выполнения мероприятий за 2009 год в рамках приоритетного направления «Живые системы».- 2009. - С. 162.
- 6) Марков Д.Д., Иноземцева Л.С., Яценко К.А., Долотов О.В., Гривенников И.А. Влияние меланокортинов на экспрессию генов про- и противовоспалительных цитокинов в моделях воспаления *in vitro* и *in vivo* // Сборник тезисов VIII Международной конференции «Молекулярная генетика соматических клеток».-2011.- С. 40.
- 7) Долотов О.В., Яценко К.А., Иноземцева Л.С., Марков Д.Д., Гривенников И.А. Эффекты меланокортинов в моделях депрессии // Сборник тезисов VI российского симпозиума «Белки и пептиды».- 2013. - С. 115.
- 8) Яценко К.А., Иноземцева Л.С., Марков Д.Д., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Гривенников И.А., Долотов О.В. Аналог фрагмента АКТГ 4-10 Семакс ослабляет эффекты хронического стресса у крыс // Сборник тезисов VI российского симпозиума «Белки и пептиды».- 2013. - С. 289.

- 9) Долотов О.В., Марков Д.Д., Яценко К.А., Иноземцева Л.А., Андреева Л.А., Гривенников И.А. Роль меланокортиновой системы в регуляции депрессивноподобного поведения // Сборник тезисов конференции «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга».- 2014. - С. 51.
- 10) Марков Д.Д., Яценко К.А., Иноземцева Л.С., Гривенников И.А., Долотов О.В. Альфа-меланоцитстимулирующий гормон ослабляет поведенческие эффекты острого системного воспаления у крыс и снижает уровень экспрессии индуцибельной NO-синтазы // Сборник тезисов конференции «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга».- 2014. - С. 93.
- 11) Марков Д.Д. Альфа-меланоцитстимулирующий гормон и его фрагмент 4-10 ослабляют поведенческие эффекты острого системного воспаления у крыс // Сборник тезисов конференции «Ломоносов-2015».- 2015. - С. 378.
- 12) Долотов О.В., Марков Д.Д., Иноземцева Л.С., Яценко К.А., Гривенников И.А., Мясоедов Н.Ф. Меланокортиновые рецепторы как мишень для разработки новых антидепрессантов // Сборник тезисов конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам».- 2015.
- 13) Долотов О.В., Марков Д.Д., Иноземцева Л.С., Яценко К.А., Гривенников И.А., Мясоедов Н.Ф. Эффекты N-концевых фрагментов адренокортикотропного гормона в моделях депрессивноподобного поведения // Сборник тезисов II Научной конференции «Физиологическая активность регуляторных пептидов». – 2015.
- 14) Марков Д.Д., Долотов О.В., Иноземцева Л.С., Курко О.Д., Гривенников И.А. Антидепрессантные эффекты меланокортинов в условиях острого

системного воспаления у крыс // Сборник тезисов конференции «Геномика и биология живых систем».- 2016.

- 15) Марков Д.Д., Долотов О.В., Иноземцева Л.С., Гривенников И.А. Влияние меланокортинов на гедонистическое поведение крыс в условиях острого системного воспаления // ACTA NATURAE.- 2016. - Т. 2. - С. 159.
- 16) Шадрина М.И., Бондаренко Е.А., Долотов О.В., Марков Д.Д., Дружкова Т.А., Гуляева Н.В., Гехт А.Б., Сломинский П.А. Поиск молекулярных мишеней и механизмов, связанных с развитием депрессии // Сборник тезисов XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова. – 2017.
- 17) Марков Д.Д., Яценко К.А., Иноземцева Л.С., Гривенников И.А., Долотов О.В. Антидепрессантные эффекты эндогенных меланокортинов в модели непредсказуемого хронического стресса // Сборник тезисов VIII российского симпозиума «Белки и пептиды».- 2017.
- 18) Шадрина М.И., Бондаренко Е.А., Власов И.Н., Долотов О.В., Марков Д.Д., Курко О.Д., Гривенников И.А., Гехт А.Б., Сломинский П.А. Поиск молекулярных мишеней и механизмов, связанных с развитием депрессии: между моделью и пациентом // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.- 2018.
- 19) Долотов О.В., Марков Д.Д., Курко О.Д., Иноземцева Л.С., Гривенников И.А. Изучение роли меланокортиновой системы в стрессовом ответе и развитии депрессивных состояний // Сборник тезисов XXVI ежегодной научной конференции «Перспективные направления молекулярной генетики». – 2018.
- 20) Марков Д.Д., Курко О.Д., Иноземцева Л.С., Долотов О.В., Гривенников И.А. Антидепрессантные эффекты N-концевых фрагментов АКТГ в условиях острого системного воспаления // Сборник тезисов V съезда

фармакологов России "Научные основы поиска и создания новых лекарств".
– 2018.

8. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дергунова Л.В. и др. Пептидный препарат АКТГ(4-7)PGP (семакс) подавляет транскрипцию генов провоспалительных медиаторов, индуцированную обратимой ишемией мозга крыс // Молекулярная биология. 2021. Vol. 55, № 3. P. 402–411.
2. Дмитриева Т.Б., Краснов В.Н., Незнанов Н.Г., Семке В.Я., Тиганов А.С. Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание. 2015.
3. Adzic M. et al. The contribution of hypothalamic neuroendocrine, neuroplastic and neuroinflammatory processes to lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviour in female and male rats: Involvement of glucocorticoid receptor and C/EBP- β // *Behav. Brain Res.* 2015. Vol. 291. P. 130–139.
4. Agapova T.Y. et al. Neurotrophin gene expression in rat brain under the action of Semax, an analogue of ACTH4–10 // *Neurosci. Lett.* 2007. Vol. 417, № 2. P. 201–205.
5. Akaneya Y. The remarkable mechanism of prostaglandin E2 on synaptic plasticity // *Gene Regul. Syst. Bio.* 2008. Vol. 1. P. 83–89.
6. Alboni S. et al. Stress induces altered CRE/CREB pathway activity and BDNF expression in the hippocampus of glucocorticoid receptor-impaired mice // *Neuropharmacology.* 2011. Vol. 60, № 7–8. P. 1337–1346.
7. Alldredge B. Pathogenic involvement of neuropeptides in anxiety and depression // *Neuropeptides.* 2010. Vol. 44, № 3. P. 215–224.
8. Allen A.T. et al. Inter-individual variability amplified through breeding reveals control of reward-related action strategies by Melanocortin-4 Receptor in the dorsomedial striatum // *Commun. Biol.* 2022. Vol. 5, № 1. P. 116.
9. Altavilla D. et al. Adrenocorticotropin inhibits nitric oxide synthase II mRNA expression in rat macrophages // *Life Sci.* 2000. Vol. 66, № 23. P. 2247–2254.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, 2013.

11. Amin M. et al. Implication of Melanocortin Receptor Genes in the Familial Comorbidity of Type 2 Diabetes and Depression // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, № 15. P. 8350.
12. Andersen M. et al. Melanocortin 2, 3 and 4 Receptor Gene Expressions are Downregulated in CD8 + T Cytotoxic Lymphocytes and CD19 + B Lymphocytes in Rheumatoid Arthritis Responding to TNF- α Inhibition // *Scand. J. Immunol.* 2017. Vol. 86, № 1. P. 31–39.
13. Anglada-Huguet M. et al. Prostaglandin E2 EP2 activation reduces memory decline in R6/1 mouse model of Huntington's disease by the induction of BDNF-dependent synaptic plasticity // *Neurobiol. Dis.* 2016. Vol. 95. P. 22–34.
14. Aydemir O., Deveci A., Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry.* 2005. Vol. 29, № 2. P. 261–265.
15. Baker R.A., Herkenham M., Brady L.S. Effects of Long-Term Treatment with Antidepressant Drugs on Proopiomelanocortin and Neuropeptide Y mRNA Expression in the Hypothalamic Arcuate Nucleus of Rats // *J. Neuroendocrinol.* 1996. Vol. 8, № 5. P. 337–343.
16. Banks W.A., Robinson S.M. Minimal penetration of lipopolysaccharide across the murine blood–brain barrier // *Brain. Behav. Immun.* 2010. Vol. 24, № 1. P. 102–109.
17. Bariohay B. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor/Tropomyosin-Related Kinase Receptor Type B Signaling Is a Downstream Effector of the Brainstem Melanocortin System in Food Intake Control // *Endocrinology.* 2009. Vol. 150, № 6. P. 2646–2653.
18. Baune B.T. Are Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs Clinically Suitable for the Treatment of Symptoms in Depression-Associated Inflammation? // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2016. P. 303–319.

19. Baykal A. et al. Epinephrine and endotoxin tolerance differentially modulate serum cytokine levels to high-dose lipopolysaccharide challenge in a murine model // *Surgery*. 1999. Vol. 125, № 4. P. 403–410.
20. Bay-Richter C. et al. Changes in behaviour and cytokine expression upon a peripheral immune challenge // *Behav. Brain Res.* 2011. Vol. 222, № 1. P. 193–199.
21. Becher E. et al. Human Peripheral Blood-Derived Dendritic Cells Express Functional Melanocortin Receptor MC-1R // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999. Vol. 885, № 1. P. 188–195.
22. Beishuizen A., Thijs L.G. Endotoxin and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis // *J. Endotoxin Res.* 2003. Vol. 9, № 1. P. 3–24.
23. Bellinger F.P., Madamba S., Siggins G.R. Interleukin 1 β inhibits synaptic strength and long-term potentiation in the rat CA1 hippocampus // *Brain Res.* 1993. Vol. 628, № 1–2. P. 227–234.
24. Benson S. et al. Neural circuitry mediating inflammation-induced central pain amplification in human experimental endotoxemia // *Brain. Behav. Immun.* 2015. Vol. 48. P. 222–231.
25. Berk M. et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? // *BMC Med.* 2013. Vol. 11, № 1. P. 200.
26. Berrettini W.H. et al. Pro-opiomelanocortin-related peptides in cerebrospinal fluid: A study of manic-depressive disorder // *Psychiatry Res.* 1985. Vol. 16, № 4. P. 287–302.
27. Berruien N.N.A., Smith C.L. Emerging roles of melanocortin receptor accessory proteins (MRAP and MRAP2) in physiology and pathophysiology // *Gene*. 2020. Vol. 757. P. 144949.
28. Berton O., Nestler E.J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines // *Nat. Rev. Neurosci.* 2006. Vol. 7, № 2. P. 137–151.
29. Besedovsky H.O. et al. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1991. Vol. 40, № 4–6. P. 613–618.

30. Besedovsky H. et al. Immunoregulatory Feedback Between Interleukin-1 and Glucocorticoid Hormones // *Science*. 1986. Vol. 233, № 4764. P. 652–654.
31. Biesmans S. et al. Systematic Analysis of the Cytokine and Anhedonia Response to Peripheral Lipopolysaccharide Administration in Rats // *Biomed Res. Int.* 2016. Vol. 2016. P. 1–14.
32. Blasey C.M. et al. A multisite trial of mifepristone for the treatment of psychotic depression: A site-by-treatment interaction // *Contemp. Clin. Trials*. 2009. Vol. 30, № 4. P. 284–288.
33. Borges B. et al. Expression of hypothalamic neuropeptides and the desensitization of pituitary–adrenal axis and hypophagia in the endotoxin tolerance // *Horm. Behav.* 2007. Vol. 52, № 4. P. 508–519.
34. Borges B.C. et al. Leptin resistance and desensitization of hypophagia during prolonged inflammatory challenge // *Am. J. Physiol. Metab.* 2011. Vol. 300, № 5. P. E858–E869.
35. Brás J.P. et al. Peripheral Biomarkers of Inflammation in Depression: Evidence from Animal Models and Clinical Studies // *Methods Mol. Biol.* 2019. P. 467–492.
36. Brkic Z. et al. Distinct modifications of hippocampal glucocorticoid receptor phosphorylation and FKBP by lipopolysaccharide in depressive female and male rats // *J. Psychopharmacol.* 2017. Vol. 31, № 9. P. 1234–1249.
37. Brkic Z. et al. Male-specific effects of lipopolysaccharide on glucocorticoid receptor nuclear translocation in the prefrontal cortex of depressive rats // *Psychopharmacology (Berl)*. 2016. Vol. 233, № 18. P. 3315–3330.
38. Bruschetta G. et al. MC4R Signaling in Dorsal Raphe Nucleus Controls Feeding, Anxiety, and Depression // *Cell Rep.* 2020. Vol. 33, № 2. P. 108267.
39. Brzoska T. et al. α -Melanocyte-Stimulating Hormone and Related Tripeptides: Biochemistry, Antiinflammatory and Protective Effects in Vitro and in Vivo, and Future Perspectives for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases // *Endocr. Rev.* 2008. Vol. 29, № 5. P. 581–602.

40. Buggy J.J. Binding of α -melanocyte-stimulating hormone to its G-protein-coupled receptor on B-lymphocytes activates the Jak/STAT pathway // *Biochem. J.* 1998. Vol. 331, № 1. P. 211–216.
41. Burke H.M. et al. Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis // *Psychoneuroendocrinology*. 2005. Vol. 30, № 9. P. 846–856.
42. Buttini M. et al. Lipopolysaccharide induces expression of tumour necrosis factor alpha in rat brain: inhibition by methylprednisolone and by rolipram // *Br. J. Pharmacol.* 1997. Vol. 122, № 7. P. 1483–1489.
43. Cabeza de Vaca S. et al. Feeding, body weight, and sensitivity to non-ingestive reward stimuli during and after 12-day continuous central infusions of melanocortin receptor ligands // *Peptides*. 2005. Vol. 26, № 11. P. 2314–2321.
44. Calabrese F. et al. Chronic Duloxetine Treatment Induces Specific Changes in the Expression of BDNF Transcripts and in the Subcellular Localization of the Neurotrophin Protein // *Neuropsychopharmacology*. 2007. Vol. 32, № 11. P. 2351–2359.
45. Calogero A.E. et al. Multiple feedback regulatory loops upon rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion. Potential clinical implications // *J. Clin. Invest.* 1988. Vol. 82, № 3. P. 767–774.
46. Carpenter W.T., Bunney W.E. Adrenal Cortical Activity in Depressive Illness // *Am. J. Psychiatry*. 1971. Vol. 128, № 1. P. 31–40.
47. Carroll B.J. et al. Pathophysiology of hypercortisolism in depression // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. Vol. 115, № s433. P. 90–103.
48. Carroll B.J. et al. Pathophysiology of hypercortisolism in depression: pituitary and adrenal responses to low glucocorticoid feedback // *Acta Psychiatr. Scand.* 2012. Vol. 125, № 6. P. 478–491.
49. Caruso C. et al. Activation of Melanocortin 4 Receptors Reduces the Inflammatory Response and Prevents Apoptosis Induced by Lipopolysaccharide and Interferon- γ in Astrocytes // *Endocrinology*. 2007. Vol. 148, № 10. P. 4918–4926.

50. Caruso C. et al. Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone through Melanocortin-4 Receptor Inhibits Nitric Oxide Synthase and Cyclooxygenase Expression in the Hypothalamus of Male Rats // *Neuroendocrinology*. 2004. Vol. 79, № 5. P. 278–286.
51. Caruso C. et al. Melanocortin 4 receptor activation induces brain-derived neurotrophic factor expression in rat astrocytes through cyclic AMP – Protein kinase A pathway // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012. Vol. 348, № 1. P. 47–54.
52. Casarotto P.C. et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors // *Cell*. 2021. Vol. 184, № 5. P. 1299-1313.e19.
53. Casarotto P., Umemori J., Castrén E. BDNF receptor TrkB as the mediator of the antidepressant drug action // *Front. Mol. Neurosci.* 2022. Vol. 15.
54. Castanon N. et al. Effects of antidepressants on cytokine production and actions // *Brain. Behav. Immun.* 2002. Vol. 16, № 5. P. 569–574.
55. Castrén E., Monteggia L.M. Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Depression and Antidepressant Action // *Biol. Psychiatry*. 2021. Vol. 90, № 2. P. 128–136.
56. Catania A. et al. The neuropeptide α -MSH has specific receptors on neutrophils and reduces chemotaxis in vitro // *Peptides*. 1996. Vol. 17, № 4. P. 675–679.
57. Catania A., Suffredini A.F., Lipton J.M. Endotoxin Causes Release of α -Melanocyte-Stimulating Hormone in Normal Human Subjects // *Neuroimmunomodulation*. 1995. Vol. 2, № 5. P. 258–262.
58. Ceruso A. et al. Alterations of the HPA Axis Observed in Patients with Major Depressive Disorder and Their Relation to Early Life Stress: A Systematic Review // *Neuropsychobiology*. 2020. Vol. 79, № 6. P. 417–427.
59. Chaki S. et al. Involvement of the melanocortin MC4 receptor in stress-related behavior in rodents // *Eur. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 474, № 1. P. 95–101.
60. Chaki S., Okuyama S. Involvement of melanocortin-4 receptor in anxiety and depression // *Peptides*. 2005. Vol. 26, № 10. P. 1952–1964.

61. Chaki S. et al. MCL0042: A nonpeptidic MC4 receptor antagonist and serotonin reuptake inhibitor with anxiolytic- and antidepressant-like activity // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2005. Vol. 82, № 4. P. 621–626.
62. Chan L.F. et al. MRAP and MRAP2 are bidirectional regulators of the melanocortin receptor family // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2009. Vol. 106, № 15. P. 6146–6151.
63. Chao H.M. et al. Adrenal Steroid Regulation of Neurotrophic Factor Expression in the Rat Hippocampus // *Endocrinology.* 1998. Vol. 139, № 7. P. 3112–3118.
64. Chen B. et al. Increased hippocampal bdnf immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication // *Biol. Psychiatry.* 2001. Vol. 50, № 4. P. 260–265.
65. Chen M. et al. Molecular Identification of the Human Melanocortin-2 Receptor Responsible for Ligand Binding and Signaling // *Biochemistry.* 2007. Vol. 46, № 40. P. 11389–11397.
66. Choi Y.-H. et al. MTII administered peripherally reduces fat without invoking apoptosis in rats // *Physiol. Behav.* 2003. Vol. 79, № 2. P. 331–337.
67. Churrua I. et al. Effects of fluoxetine administration on hypothalamic melanocortin system in obese Zucker rats // *Neuropeptides.* 2008. Vol. 42, № 3. P. 293–299.
68. Cole A.B. et al. What the hippocampus tells the HPA axis: Hippocampal output attenuates acute stress responses via disynaptic inhibition of CRF+ PVN neurons // *Neurobiol. Stress.* 2022. Vol. 20. P. 100473.
69. Coppel A.L., Pei Q., Zetterström T.S.C. Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment // *Neuropharmacology.* 2003. Vol. 44, № 7. P. 903–910.
70. Corda M.G., Orlandi M., Fratta W. Proconflict effect of ACTH1–24: Interaction with benzodiazepines // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1990. Vol. 36, № 3. P. 631–634.

71. Cragolini A.B. et al. α -MSH and γ -MSH inhibit IL-1 β induced activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis through central melanocortin receptors // Regul. Pept. 2004. Vol. 122, № 3. P. 185–190.
72. Cragolini A.B., Schiöth H.B., Scimonelli T.N. Anxiety-like behavior induced by IL-1 β is modulated by α -MSH through central melanocortin-4 receptors // Peptides. 2006. Vol. 27, № 6. P. 1451–1456.
73. Cross-Mellor S. Activation of the immune system in rats with lipopolysaccharide reduces voluntary sucrose intake but not intraoral intake // Pharmacol. Biochem. Behav. 2003. Vol. 76, № 1. P. 153–159.
74. Cross-Mellor S.K., Kavaliers M., Ossenkopp K.-P. Comparing immune activation (lipopolysaccharide) and toxin (lithium chloride)-induced gustatory conditioning: lipopolysaccharide produces conditioned taste avoidance but not aversion // Behav. Brain Res. 2004. Vol. 148, № 1–2. P. 11–19.
75. Cross-Mellor S.K. et al. Differential effects of lipopolysaccharide and cholecystokinin on sucrose intake and palatability // Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol. 1999. Vol. 277, № 3. P. R705–R715.
76. Cryan J.F., Holmes A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety // Nat. Rev. Drug Discov. 2005. Vol. 4, № 9. P. 775–790.
77. Dahl J. et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery // Psychoneuroendocrinology. 2014. Vol. 45. P. 77–86.
78. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity // Eur. J. Pharmacol. 2004. Vol. 500, № 1–3. P. 399–411.
79. Dantzer R. Cytokine-Induced Sickness Behavior: Mechanisms and Implications // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2001. Vol. 933, № 1. P. 222–234.
80. Dantzer R. Cytokine-Induced Sickness Behavior: Where Do We Stand? // Brain. Behav. Immun. 2001. Vol. 15, № 1. P. 7–24.

81. Dantzer R. et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain // *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. Vol. 9, № 1. P. 46–56.
82. Daynes R.A. et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone exhibits target cell selectivity in its capacity to affect interleukin 1-inducible responses in vivo and in vitro // *J. Immunol.* 1987. Vol. 139, № 1. P. 103–109.
83. De La Garza R. Endotoxin- or pro-inflammatory cytokine-induced sickness behavior as an animal model of depression: focus on anhedonia // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005. Vol. 29, № 4–5. P. 761–770.
84. de Vries K. Brain Melanocortin Receptors are Involved In CRH-Mediated HPA Axis Activity And Thermogenesis // *Open Neuroendocrinol. J.* 2011. Vol. 4, № 1. P. 127–135.
85. Deak T. et al. Behavioral responses during the forced swim test are not affected by anti-inflammatory agents or acute illness induced by lipopolysaccharide // *Behav. Brain Res.* 2005. Vol. 160, № 1. P. 125–134.
86. de Beaurepaire R. Questions raised by the cytokine hypothesis of depression // *Brain. Behav. Immun.* 2002. Vol. 16, № 5. P. 610–617.
87. Delgado R. et al. Melanocortin peptides inhibit production of proinflammatory cytokines and nitric oxide by activated microglia // *J. Leukoc. Biol.* 1998. Vol. 63, № 6. P. 740–745.
88. Delvecchio G. et al. Pituitary gland in Bipolar Disorder and Major Depression: Evidence from structural MRI studies // *J. Affect. Disord.* 2017. Vol. 218. P. 446–450.
89. Di L. Strategic Approaches to Optimizing Peptide ADME Properties // *AAPS J.* 2015. Vol. 17, № 1. P. 134–143.
90. Dienes K.A., Hazel N.A., Hammen C.L. Cortisol secretion in depressed, and at-risk adults // *Psychoneuroendocrinology.* 2013. Vol. 38, № 6. P. 927–940.

91. Ding H. et al. Depression-like behaviors induced by chronic corticosterone exposure via drinking water: Time-course analysis // *Neurosci. Lett.* 2018. Vol. 687. P. 202–206.
92. Dinparastisaleh R., Mirsaeidi M. Antifibrotic and Anti-Inflammatory Actions of α -Melanocytic Hormone: New Roles for an Old Player // *Pharmaceuticals.* 2021. Vol. 14, № 1. P. 45.
93. Diorio D., Viau V., Meaney M. The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress // *J. Neurosci.* 1993. Vol. 13, № 9. P. 3839–3847.
94. Dolotov O. V. et al. Semax, an analog of ACTH(4–10) with cognitive effects, regulates BDNF and trkB expression in the rat hippocampus // *Brain Res.* 2006. Vol. 1117, № 1. P. 54–60.
95. Dowlati Y. et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression // *Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 67, № 5. P. 446–457.
96. Draper A. et al. Effort but not Reward Sensitivity is Altered by Acute Sickness Induced by Experimental Endotoxemia in Humans // *Neuropsychopharmacology.* 2018. Vol. 43, № 5. P. 1107–1118.
97. Duman R.S., Monteggia L.M. A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders // *Biol. Psychiatry.* 2006. Vol. 59, № 12. P. 1116–1127.
98. Dunham J.S. et al. Expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor and its receptors in Stanley consortium brains // *J. Psychiatr. Res.* 2009. Vol. 43, № 14. P. 1175–1184.
99. Dunn A.J., Swiergiel A.H. The Reductions in Sweetened Milk Intake Induced by Interleukin-1 and Endotoxin Are Not Prevented by Chronic Antidepressant Treatment // *Neuroimmunomodulation.* 2001. Vol. 9, № 3. P. 163–169.
100. Eiring A., Sulser F. Increased synaptic availability of norepinephrine following desipramine is not essential for increases in GR mRNA // *J. Neural Transm.* 1997. Vol. 104, № 11–12. P. 1255–1258.

101. Eisenberger N.I. et al. Inflammation-Induced Anhedonia: Endotoxin Reduces Ventral Striatum Responses to Reward // *Biol. Psychiatry*. 2010. Vol. 68, № 8. P. 748–754.
102. Eisenberger N.I. et al. An fMRI study of cytokine-induced depressed mood and social pain: The role of sex differences // *Neuroimage*. 2009. Vol. 47, № 3. P. 881–890.
103. Eliason N.L. et al. Melanocortin receptor agonist melanotan-II microinjected in the nucleus accumbens decreases appetitive and consumptive responding for food // *Neuropeptides*. 2022. Vol. 96. P. 102289.
104. Engler H. et al. Men and women differ in inflammatory and neuroendocrine responses to endotoxin but not in the severity of sickness symptoms // *Brain. Behav. Immun*. 2016. Vol. 52. P. 18–26.
105. Ericson M.D. et al. Bench-top to clinical therapies: A review of melanocortin ligands from 1954 to 2016 // *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis*. 2017. Vol. 1863, № 10. P. 2414–2435.
106. Eriksson C. et al. Expression of interleukin 1 α and β , and interleukin 1 receptor antagonist mRNA in the rat central nervous system after peripheral administration of lipopolysaccharides // *Cytokine*. 2000. Vol. 12, № 5. P. 423–431.
107. Erroi A. et al. Differential regulation of cytokine production in lipopolysaccharide tolerance in mice // *Infect. Immun*. 1993. Vol. 61, № 10. P. 4356–4359.
108. Esch T. et al. The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders // *Neuro Endocrinol. Lett*. 2002. Vol. 23, № 3. P. 199–208.
109. Eyre H. et al. Modulatory Effects of Antidepressant Classes on the Innate and Adaptive Immune System in Depression // *Pharmacopsychiatry*. 2016. Vol. 49, № 03. P. 85–96.

110. Eyre H.A. et al. A critical review of the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in depression // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. 2015. Vol. 57. P. 11–16.
111. Fan W. et al. Role of melanocortinergetic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome // *Nature*. 1997. Vol. 385, № 6612. P. 165–168.
112. Fava M., Davidson K.G. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression // *Psychiatr. Clin. North Am.* 1996. Vol. 19, № 2. P. 179–200.
113. Feldman S. et al. Differential effect of amygdaloid lesions on CRF-41, ACTH and corticosterone responses following neural stimuli // *Brain Res.* 1994. Vol. 658, № 1–2. P. 21–26.
114. Figlewicz D.P. et al. Moderate high fat diet increases sucrose self-administration in young rats // *Appetite*. 2013. Vol. 61. P. 19–29.
115. Filippenkov I.B. et al. Novel Insights into the Protective Properties of ACTH(4-7)PGP (Semax) Peptide at the Transcriptome Level Following Cerebral Ischaemia–Reperfusion in Rats // *Genes (Basel)*. 2020. Vol. 11, № 6. P. 681.
116. Fischer C.W. et al. Chronic lipopolysaccharide infusion fails to induce depressive-like behaviour in adult male rats // *Acta Neuropsychiatr.* 2015. Vol. 27, № 3. P. 189–194.
117. Flint J. The genetic basis of major depressive disorder // *Mol. Psychiatry*. 2023.
118. Frenois F. et al. Lipopolysaccharide induces delayed FosB/DeltaFosB immunostaining within the mouse extended amygdala, hippocampus and hypothalamus, that parallel the expression of depressive-like behavior // *Psychoneuroendocrinology*. 2007. Vol. 32, № 5. P. 516–531.
119. Furtado M., Katzman M.A. Examining the role of neuroinflammation in major depression // *Psychiatry Res.* 2015. Vol. 229, № 1–2. P. 27–36.
120. Gantz I. et al. Molecular cloning of a novel melanocortin receptor // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268, № 11. P. 8246–8250.

121. Gatti S., Bartfai T. Induction of tumor necrosis factor- α mRNA in the brain after peripheral endotoxin treatment: comparison with interleukin-1 family and interleukin-6 // *Brain Res.* 1993. Vol. 624, № 1–2. P. 291–294.
122. Gervasoni N. et al. Partial Normalization of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Remitted Patients after a Major Depressive Episode // *Neuropsychobiology.* 2005. Vol. 51, № 4. P. 234–238.
123. Getting S.J. et al. POMC gene-derived peptides activate melanocortin type 3 receptor on murine macrophages, suppress cytokine release, and inhibit neutrophil migration in acute experimental inflammation // *J. Immunol.* 1999. Vol. 162, № 12. P. 7446–7453.
124. Getting S.J. Targeting melanocortin receptors as potential novel therapeutics // *Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 111, № 1. P. 1–15.
125. Gibertini M. et al. Spatial Learning Impairment in Mice Infected with *Legionella pneumophila* or Administered Exogenous Interleukin-1- β // *Brain. Behav. Immun.* 1995. Vol. 9, № 2. P. 113–128.
126. Gilbody S.M. et al. The causes, consequences and detection of publication bias in psychiatry // *Acta Psychiatr. Scand.* 2000. Vol. 102, № 4. P. 241–249.
127. Goelst K., Mitchell D., Laburn H. Effects of alpha-melanocyte stimulating hormone on fever caused by endotoxin in rabbits // *J. Physiol.* 1991. Vol. 441, № 1. P. 469–476.
128. Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression // *Mol. Psychiatry.* 2016. Vol. 21, № 12. P. 1696–1709.
129. Gonzalez M.I., Vaziri S., Wilson C.A. Behavioral effects of α -MSH and MCH after central administration in the female rat // *Peptides.* 1996. Vol. 17, № 1. P. 171–177.

130. Goshen I. et al. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression // *Mol. Psychiatry*. 2008. Vol. 13, № 7. P. 717–728.
131. Goujon E. et al. Adrenalectomy enhances pro-inflammatory cytokines gene expression, in the spleen, pituitary and brain of mice in response to lipopolysaccharide // *Mol. Brain Res*. 1996. Vol. 36, № 1. P. 53–62.
132. Goyal S. et al. Alpha-melanocyte stimulating hormone antagonizes antidepressant-like effect of neuropeptide Y in Porsolt's test in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2006. Vol. 85, № 2. P. 369–377.
133. Grieb Z.A., Cross E.A., Albers H.E. Alpha-melanocyte-stimulating hormone (α MSH) modulates the rewarding properties of social interactions in an oxytocin receptor-dependent manner in Syrian hamsters (*Mesocricetus Auratus*) // *Physiol. Behav*. 2022. Vol. 252. P. 113828.
134. Grigoleit J.-S. et al. Salivary α -amylase response to endotoxin administration in humans // *Psychoneuroendocrinology*. 2013. Vol. 38, № 9. P. 1819–1823.
135. Grigoleit J.-S. et al. Dose-Dependent Effects of Endotoxin on Neurobehavioral Functions in Humans // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, № 12. P. e28330.
136. Grinevich V. et al. Effect of Repeated Lipopolysaccharide Administration on Tissue Cytokine Expression and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity in Rats // *J. Neuroendocrinol*. 2001. Vol. 13, № 8. P. 711–723.
137. Guan Z., Fang J. Peripheral immune activation by lipopolysaccharide decreases neurotrophins in the cortex and hippocampus in rats // *Brain. Behav. Immun*. 2006. Vol. 20, № 1. P. 64–71.
138. Gururajan A. et al. The future of rodent models in depression research // *Nat. Rev. Neurosci*. 2019. Vol. 20, № 11. P. 686–701.
139. Haba R. et al. Lipopolysaccharide affects exploratory behaviors toward novel objects by impairing cognition and/or motivation in mice: Possible role of activation of the central amygdala // *Behav. Brain Res*. 2012. Vol. 228, № 2. P. 423–431.

140. Hamani C. et al. Deep Brain Stimulation Reverses Anhedonic-Like Behavior in a Chronic Model of Depression: Role of Serotonin and Brain Derived Neurotrophic Factor // *Biol. Psychiatry*. 2012. Vol. 71, № 1. P. 30–35.
141. Hannestad J., DellaGioia N., Bloch M. The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis // *Neuropsychopharmacology*. 2011. Vol. 36, № 12. P. 2452–2459.
142. Hannestad J. et al. Citalopram reduces endotoxin-induced fatigue // *Brain. Behav. Immun.* 2011. Vol. 25, № 2. P. 256–259.
143. Hansson A.C. et al. Gluco- and mineralocorticoid receptor-mediated regulation of neurotrophic factor gene expression in the dorsal hippocampus and the neocortex of the rat // *Eur. J. Neurosci.* 2000. Vol. 12, № 8. P. 2918–2934.
144. Harno E. et al. POMC: The Physiological Power of Hormone Processing // *Physiol. Rev.* 2018. Vol. 98, № 4. P. 2381–2430.
145. Hart B.L. Biological basis of the behavior of sick animals // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1988. Vol. 12, № 2. P. 123–137.
146. Hein A.M. et al. Sustained hippocampal IL-1 β overexpression impairs contextual and spatial memory in transgenic mice // *Brain. Behav. Immun.* 2010. Vol. 24, № 2. P. 243–253.
147. Hengartner M.P. et al. Efficacy of new-generation antidepressants assessed with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the gold standard clinician rating scale: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, № 2. P. e0229381.
148. Hengartner M.P., Plöderl M. Statistically Significant Antidepressant-Placebo Differences on Subjective Symptom-Rating Scales Do Not Prove That the Drugs Work: Effect Size and Method Bias Matter! // *Front. Psychiatry*. 2018. Vol. 9.
149. Herbert J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry // *Psychol. Med.* 2013. Vol. 43, № 3. P. 449–469.

150. Herman J.P. et al. Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. 2005. Vol. 29, № 8. P. 1201–1213.
151. Herman J. et al. Evidence for hippocampal regulation of neuroendocrine neurons of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis // *J. Neurosci*. 1989. Vol. 9, № 9. P. 3072–3082.
152. Hidese S. et al. Plasma neuropeptide levels in patients with schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder and healthy controls: A multiplex immunoassay study // *Neuropsychopharmacol. Reports*. 2022.
153. Himmerich H. et al. Cytokine Research in Depression: Principles, Challenges, and Open Questions // *Front. Psychiatry*. 2019. Vol. 10.
154. Hodes G.E. et al. Neuroimmune mechanisms of depression // *Nat. Neurosci*. 2015. Vol. 18, № 10. P. 1386–1393.
155. Hohenadel M.G. et al. Brain-derived neurotrophic factor in human subjects with function-altering melanocortin-4 receptor variants // *Int. J. Obes*. 2014. Vol. 38, № 8. P. 1068–1074.
156. Holdeman M., Lipton J.M. Antipyretic activity of a potent α -MSH analog // *Peptides*. 1985. Vol. 6, № 2. P. 273–275.
157. Holmes A. et al. Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders // *Trends Pharmacol. Sci*. 2003. Vol. 24, № 11. P. 580–588.
158. Holsboer F., Barden N. Antidepressants and Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Regulation // *Endocr. Rev*. 1996. Vol. 17, № 2. P. 187–205.
159. Horstmann S. et al. Suppressive effect of mirtazapine on the HPA system in acutely depressed women seems to be transient and not related to antidepressant action // *Psychoneuroendocrinology*. 2009. Vol. 34, № 2. P. 238–248.
160. Hoshaw B.A., Malberg J.E., Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects // *Brain Res*. 2005. Vol. 1037, № 1–2. P. 204–208.

161. Howard D.M. et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions // *Nat. Neurosci.* 2019. Vol. 22, № 3. P. 343–352.
162. Hruby V.J. et al. Cyclic lactam alpha-melanotropin analogues of Ac-Nle4-cyclo[Asp5, D-Phe7,Lys10] alpha-melanocyte-stimulating hormone-(4-10)-NH₂ with bulky aromatic amino acids at position 7 show high antagonist potency and selectivity at specific melanocortin receptors // *J. Med. Chem.* 1995. Vol. 38, № 18. P. 3454–3461.
163. Huang Q.-H. et al. Antipyretic Role of Endogenous Melanocortins Mediated by Central Melanocortin Receptors during Endotoxin-Induced Fever // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17, № 9. P. 3343–3351.
164. Huang Q.-H., Hruby V.J., Tatro J.B. Systemic α -MSH suppresses LPS fever via central melanocortin receptors independently of its suppression of corticosterone and IL-6 release // *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 1998. Vol. 275, № 2. P. R524–R530.
165. Ising M. et al. The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry.* 2005. Vol. 29, № 6. P. 1085–1093.
166. Jacobowitz D.M., O'Donohue T.L. alpha-Melanocyte stimulating hormone: immunohistochemical identification and mapping in neurons of rat brain. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1978. Vol. 75, № 12. P. 6300–6304.
167. Jacobs R.A. et al. Induction of nitric oxide synthase and interleukin-1 β , but not heme oxygenase, messenger RNA in rat brain following peripheral administration of endotoxin // *Mol. Brain Res.* 1997. Vol. 49, № 1–2. P. 238–246.
168. Jacobsen J.P.R., Mørk A. The effect of escitalopram, desipramine, electroconvulsive seizures and lithium on brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the rat brain and the correlation to 5-HT and 5-HIAA levels // *Brain Res.* 2004. Vol. 1024, № 1–2. P. 183–192.

169. Jacobson L., Sapolsky R. The Role of the Hippocampus in Feedback Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis // *Endocr. Rev.* 1991. Vol. 12, № 2. P. 118–134.
170. Janssen D.G.A. et al. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2010. Vol. 25, № 3. P. 201–215.
171. Jeanneteau F., Garabedian M.J., Chao M. V. Activation of Trk neurotrophin receptors by glucocorticoids provides a neuroprotective effect // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008. Vol. 105, № 12. P. 4862–4867.
172. Jiang Y., Zhu J. Effects of sleep deprivation on behaviors and abnormal hippocampal BDNF/miR-10B expression in rats with chronic stress depression // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. Vol. 8, № 1. P. 586–593.
173. Johnson E.W., Hughes T.K., Smith E.M. ACTH receptor distribution and modulation among murine mononuclear leukocyte populations // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2001. Vol. 15, № 2. P. 156–162.
174. Kakizaki Y. et al. Temporal Profiles of Interleukin-1.BETA., Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor-.ALPHA. in the Plasma and Hypothalamic Paraventricular Nucleus after Intravenous or Intraperitoneal Administration of Lipopolysaccharide in the Rat. Estimation by Push-Pull // *Endocr. J.* 1999. Vol. 46, № 4. P. 487–496.
175. Kamran M. et al. Major Depressive Disorder: Existing Hypotheses about Pathophysiological Mechanisms and New Genetic Findings // *Genes (Basel).* 2022. Vol. 13, № 4. P. 646.
176. Kang H.-J. et al. BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients // *J. Affect. Disord.* 2013. Vol. 151, № 2. P. 679–685.
177. Karege F. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients // *Psychiatry Res.* 2002. Vol. 109, № 2. P. 143–148.

178. Karege F. et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs // *Mol. Brain Res.* 2005. Vol. 136, № 1–2. P. 29–37.
179. Kastin A.J. et al. Enkephalin and other peptides reduce passiveness // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1978. Vol. 9, № 4. P. 515–519.
180. Kendler K.S. et al. A Swedish National Twin Study of Lifetime Major Depression // *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163, № 1. P. 109–114.
181. Kenis G., Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002. Vol. 5, № 4. P. S1461145702003164.
182. Kennis M. et al. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis // *Mol. Psychiatry.* 2020. Vol. 25, № 2. P. 321–338.
183. Kessing L.V., Willer I.S., Knorr U. Volume of the adrenal and pituitary glands in depression // *Psychoneuroendocrinology.* 2011. Vol. 36, № 1. P. 19–27.
184. Kim C.S. et al. Distribution and pharmacokinetics of double-radiolabeled endotoxin in the rat brain and peripheral organs // *Toxicol. Ind. Health.* 2014. Vol. 30, № 5. P. 432–441.
185. Kirsch I. et al. Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration // *PLoS Med.* 2008. Vol. 5, № 2. P. e45.
186. Kishi T. et al. Expression of melanocortin 4 receptor mRNA in the central nervous system of the rat // *J. Comp. Neurol.* 2003. Vol. 457, № 3. P. 213–235.
187. Kitamura Y. et al. Chronic coadministration of carbamazepine together with imipramine produces antidepressant-like effects in an ACTH-induced animal model of treatment-resistant depression: Involvement of 5-HT_{2A} receptors? // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2008. Vol. 89, № 3. P. 235–240.
188. Kitamura Y., Araki H., Gomita Y. Influence of ACTH on the effects of imipramine, desipramine and lithium on duration of immobility of rats in the forced swim test // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002. Vol. 71, № 1–2. P. 63–69.

189. Klawonn A.M. et al. Motivational valence is determined by striatal melanocortin 4 receptors // *J. Clin. Invest.* 2018. Vol. 128, № 7. P. 3160–3170.
190. Kling M.A., Coleman V.H., Schulkin J. Glucocorticoid inhibition in the treatment of depression: can we think outside the endocrine hypothalamus? // *Depress. Anxiety.* 2009. Vol. 26, № 7. P. 641–649.
191. Knorr U. et al. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: A systematic review and meta-analysis // *Psychoneuroendocrinology.* 2010. Vol. 35, № 9. P. 1275–1286.
192. Köhler C.A. et al. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis // *Mol. Neurobiol.* 2017.
193. Köhler O. et al. Effect of Anti-inflammatory Treatment on Depression, Depressive Symptoms, and Adverse Effects // *JAMA Psychiatry.* 2014. Vol. 71, № 12. P. 1381.
194. Köhler-Forsberg O. et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials // *Acta Psychiatr. Scand.* 2019. Vol. 139, № 5. P. 404–419.
195. Kokare D.M., Chopde C.T., Subhedar N.K. Participation of α -melanocyte stimulating hormone in ethanol-induced anxiolysis and withdrawal anxiety in rats // *Neuropharmacology.* 2006. Vol. 51, № 3. P. 536–545.
196. Kokare D.M. et al. Involvement of α -MSH in the social isolation induced anxiety- and depression-like behaviors in rat // *Neuropharmacology.* 2010. Vol. 58, № 7. P. 1009–1018.
197. Konsman J.P., Parnet P., Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications // *Trends Neurosci.* 2002. Vol. 25, № 3. P. 154–159.
198. Koo J.W., Duman R.S. IL-1 β is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008. Vol. 105, № 2. P. 751–756.

199. Kopschina Feltes P. et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy // *J. Psychopharmacol.* 2017. Vol. 31, № 9. P. 1149–1165.
200. Kormos V., Gaszner B. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: From animals to humans // *Neuropeptides.* 2013. Vol. 47, № 6. P. 401–419.
201. Krishnadas R., Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012. Vol. 83, № 5. P. 495–502.
202. Krishnan K.R.R. et al. Pituitary Size in Depression // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991. Vol. 72, № 2. P. 256–259.
203. Krishnan V., Nestler E.J. The molecular neurobiology of depression // *Nature.* 2008. Vol. 455, № 7215. P. 894–902.
204. Krishnan V., Nestler E.J. Animal Models of Depression: Molecular Perspectives // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2011. P. 121–147.
205. Kupcova I. et al. Anxiety and Depression: What Do We Know of Neuropeptides? // *Behav. Sci. (Basel).* 2022. Vol. 12, № 8. P. 262.
206. Kvarta M.D. et al. Corticosterone mediates the synaptic and behavioral effects of chronic stress at rat hippocampal temporoammonic synapses // *J. Neurophysiol.* 2015. Vol. 114, № 3. P. 1713–1724.
207. Laflamme N., Barden N., Rivest S. Corticotropin-releasing factor and glucocorticoid receptor (GR) gene expression in the paraventricular nucleus of immune-challenged transgenic mice expressing type II GR antisense ribonucleic acid // *J. Mol. Neurosci.* 1997. Vol. 8, № 3. P. 165–179.
208. Laiho L., Murray J.F. The Multifaceted Melanocortin Receptors // *Endocrinology.* 2022. Vol. 163, № 7.
209. Lam C., Getting S. Melanocortin Receptor Type 3 as a Potential Target for Anti-Inflammatory Therapy // *Curr. Drug Target -Inflammation Allergy.* 2004. Vol. 3, № 3. P. 311–315.

210. Lambert W.M. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling Rewrites the Glucocorticoid Transcriptome via Glucocorticoid Receptor Phosphorylation // *Mol. Cell. Biol.* 2013. Vol. 33, № 18. P. 3700–3714.
211. Lamers C. Overcoming the shortcomings of peptide-based therapeutics // *Futur. Drug Discov.* 2022. Vol. 4, № 2.
212. Lapchak P.A., Araujo D.M., Hefti F. Systemic interleukin-1 β decreases brain-derived neurotrophic factor messenger RNA expression in the rat hippocampal formation // *Neuroscience*. 1993. Vol. 53, № 2. P. 297–301.
213. Larson S.J., Dunn A.J. Behavioral Effects of Cytokines // *Brain. Behav. Immun.* 2001. Vol. 15, № 4. P. 371–387.
214. Lasaga M. et al. Role of α -melanocyte stimulating hormone and melanocortin 4 receptor in brain inflammation // *Peptides*. 2008. Vol. 29, № 10. P. 1825–1835.
215. Lasselin J. et al. Mood disturbance during experimental endotoxemia: Predictors of state anxiety as a psychological component of sickness behavior // *Brain. Behav. Immun.* 2016. Vol. 57. P. 30–37.
216. Lasselin J. et al. Comparison of bacterial lipopolysaccharide-induced sickness behavior in rodents and humans: Relevance for symptoms of anxiety and depression // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020. Vol. 115. P. 15–24.
217. Layé S. et al. Peripheral administration of lipopolysaccharide induces the expression of cytokine transcripts in the brain and pituitary of mice // *Mol. Brain Res.* 1994. Vol. 27, № 1. P. 157–162.
218. Legrand R. et al. Dopamine release in the lateral hypothalamus is stimulated by α -MSH in both the anticipatory and consummatory phases of feeding // *Psychoneuroendocrinology*. 2015. Vol. 56. P. 79–87.
219. Lenczowski M.J.P. et al. Role of circulating endotoxin and interleukin-6 in the ACTH and corticosterone response to intraperitoneal LPS // *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 1997. Vol. 273, № 6. P. R1870–R1877.
220. Li A.-J. et al. Interleukin-6 inhibits long-term potentiation in rat hippocampal slices // *Brain Res.* 1997. Vol. 748, № 1–2. P. 30–38.

221. Li K. et al. Risk of Suicidal Behaviors and Antidepressant Exposure Among Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Observational Studies // *Front. Psychiatry*. 2022. Vol. 13.
222. Li Y. et al. The role of brain derived neurotrophic factor in central nervous system // *Front. Aging Neurosci*. 2022. Vol. 14.
223. Li Z. et al. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications // *Neurosci. Bull*. 2021. Vol. 37, № 6. P. 863–880.
224. Lim B.K. et al. Anhedonia requires MC4R-mediated synaptic adaptations in nucleus accumbens // *Nature*. 2012. Vol. 487, № 7406. P. 183–189.
225. Lindberg C. et al. Cytokine production by a human microglial cell line: Effects of β amyloid and α -melanocyte-stimulating hormone // *Neurotox. Res*. 2005. Vol. 8, № 3–4. P. 267–276.
226. Lippert R.N., Ellacott K.L.J., Cone R.D. Gender-Specific Roles for the Melanocortin-3 Receptor in the Regulation of the Mesolimbic Dopamine System in Mice // *Endocrinology*. 2014. Vol. 155, № 5. P. 1718–1727.
227. Lipton J.M., Catania A. Mechanisms of Antiinflammatory Action of the Neuroimmunomodulatory Peptide α -MSH // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1998. Vol. 840, № 1. P. 373–380.
228. Lipton J.M., Catania A., Delgado R. Peptide Modulation of Inflammatory Processes within the Brain // *Neuroimmunomodulation*. 1998. Vol. 5, № 3–4. P. 178–183.
229. Liu D. et al. Recent advances in endotoxin tolerance // *J. Cell. Biochem*. 2019. Vol. 120, № 1. P. 56–70.
230. Liu J. et al. Melanocortin-4 receptor in the medial amygdala regulates emotional stress-induced anxiety-like behaviour, anorexia and corticosterone secretion // *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2013. Vol. 16, № 1. P. 105–120.
231. Liu J. et al. The Melanocortinergetic Pathway Is Rapidly Recruited by Emotional Stress and Contributes to Stress-Induced Anorexia and Anxiety-Like Behavior // *Endocrinology*. 2007. Vol. 148, № 11. P. 5531–5540.

232. Lombardo G. et al. Baseline cortisol and the efficacy of antiglucocorticoid treatment in mood disorders: A meta-analysis // *Psychoneuroendocrinology*. 2019. Vol. 110. P. 104420.
233. Lu X.-Y. et al. Interaction between α -Melanocyte-Stimulating Hormone and Corticotropin-Releasing Hormone in the Regulation of Feeding and Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Responses // *J. Neurosci*. 2003. Vol. 23, № 21. P. 7863–7872.
234. Luger T.A. et al. New Insights into the Functions of α -MSH and Related Peptides in the Immune System // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2003. Vol. 994, № 1. P. 133–140.
235. Lyson K., McCann S.M. Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone Abolishes IL-1- and IL-6-Induced Corticotropin-Releasing Factor Release from the Hypothalamus in vitro // *Neuroendocrinology*. 1993. Vol. 58, № 2. P. 191–195.
236. Ma Y. et al. Cyclooxygenase-2-related signaling in the hypothalamus plays differential roles in response to various acute stresses // *Brain Res*. 2013. Vol. 1508. P. 23–33.
237. Ma Y. et al. Glucocorticoids Suppress the Protective Effect of Cyclooxygenase-2-Related Signaling on Hippocampal Neurogenesis Under Acute Immune Stress // *Mol. Neurobiol*. 2017. Vol. 54, № 3. P. 1953–1966.
238. Maaser C., Kannengiesser K., Kucharzik T. Role of the Melanocortin System in Inflammation // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2006. Vol. 1072, № 1. P. 123–134.
239. Maes M. et al. Abnormal pituitary function during melancholia: Reduced α -melanocyte-stimulating hormone secretion and increased intact ACTH non-suppression // *J. Affect. Disord*. 1991. Vol. 22, № 3. P. 149–157.
240. Maes M. et al. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways // *BMC Med*. 2012. Vol. 10, № 1. P. 66.
241. Mandrika I., Muceniece R., Wikberg J.E. Effects of melanocortin peptides on lipopolysaccharide/interferon-gamma-induced NF-kappaB DNA binding and

- nitric oxide production in macrophage-like RAW 264.7 cells: evidence for dual mechanisms of action // *Biochem. Pharmacol.* 2001. Vol. 61, № 5. P. 613–621.
242. Markov D.D. et al. Systemic N-terminal fragments of adrenocorticotropin reduce inflammation- and stress-induced anhedonia in rats // *Psychoneuroendocrinology*. 2017. Vol. 82. P. 173–186.
243. Martin L.W., Lipton J.M. Acute phase response to endotoxin: rise in plasma alpha-MSH and effects of alpha-MSH injection // *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 1990. Vol. 259, № 4. P. R768–R772.
244. Martin L.W. et al. Neuropeptide α -MSH antagonizes IL-6- and TNF-induced fever // *Peptides*. 1991. Vol. 12, № 2. P. 297–299.
245. Mason B.L., Pariante C.M. The effects of antidepressants on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Drug News Perspect.* 2006. Vol. 19, № 10. P. 603.
246. McCusker R.H., Kelley K.W. Immune–neural connections: how the immune system’s response to infectious agents influences behavior // *J. Exp. Biol.* 2013. Vol. 216, № 1. P. 84–98.
247. Micioni Di Bonaventura E. et al. Investigating the role of the central melanocortin system in stress and stress-related disorders // *Pharmacol. Res.* 2022. Vol. 185. P. 106521.
248. Mikulska J. et al. HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation // *Brain Sci.* 2021. Vol. 11, № 10. P. 1298.
249. Miller A.H., Maletic V., Raison C.L. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression // *Biol. Psychiatry*. 2009. Vol. 65, № 9. P. 732–741.
250. Miller A.H., Pariante C.M., Pearce B.D. Effects of Cytokines on Glucocorticoid Receptor Expression And Function. Glucocorticoid resistance and relevance to depression // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999. P. 107–116.

251. Moieni M. et al. Sex Differences in Depressive and Socioemotional Responses to an Inflammatory Challenge: Implications for Sex Differences in Depression // *Neuropsychopharmacology*. 2015. Vol. 40, № 7. P. 1709–1716.
252. Moitra M. et al. The global gap in treatment coverage for major depressive disorder in 84 countries from 2000–2019: A systematic review and Bayesian meta-regression analysis // *PLOS Med*. 2022. Vol. 19, № 2. P. e1003901.
253. Mojtabai R. Clinician-Identified Depression in Community Settings: Concordance with Structured-Interview Diagnoses // *Psychother. Psychosom*. 2013. Vol. 82, № 3. P. 161–169.
254. Mojtabai R., Olfson M. Proportion Of Antidepressants Prescribed Without A Psychiatric Diagnosis Is Growing // *Health Aff*. 2011. Vol. 30, № 8. P. 1434–1442.
255. Mokhtari M., Arfken C., Boutros N. The DEX/CRH test for major depression: A potentially useful diagnostic test // *Psychiatry Res*. 2013. Vol. 208, № 2. P. 131–139.
256. Molendijk M.L. et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state–trait issues, clinical features and pharmacological treatment // *Mol. Psychiatry*. 2011. Vol. 16, № 11. P. 1088–1095.
257. Moncrieff J. et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence // *Mol. Psychiatry*. 2022.
258. Moncrieff J., Wessely S., Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2004. Vol. 2012, № 10.
259. Montero-Melendez T., Boesen T., Jonassen T.E.N. Translational advances of melanocortin drugs: Integrating biology, chemistry and genetics // *Semin. Immunol*. 2022. Vol. 59. P. 101603.
260. Motta M., Mangili G., Martini L. A “Short” Feedback Loop in the Control of ACTH Secretion // *Endocrinology*. 1965. Vol. 77, № 2. P. 392–395.

261. Mountjoy K.G. et al. Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain // *Mol. Endocrinol.* 1994. Vol. 8, № 10. P. 1298–1308.
262. Muceniece R., Dambrova M. Melanocortins in Brain Inflammation: The Role of Melanocortin Receptor Subtypes // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010. P. 61–70.
263. Muceniece R. et al. β - and γ -melanocortins inhibit lipopolysaccharide induced nitric oxide production in mice brain // *Brain Res.* 2004. Vol. 995, № 1. P. 7–13.
264. Muceniece R. et al. The MC3 receptor binding affinity of melanocortins correlates with the nitric oxide production inhibition in mice brain inflammation model // *Peptides.* 2006. Vol. 27, № 6. P. 1443–1450.
265. Nadeau S., Rivest S. Regulation of the Gene Encoding Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in the Rat Brain and Pituitary in Response to Different Models of Systemic Immune Challenge // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1999. Vol. 58, № 1. P. 61–77.
266. Nandam L.S. et al. Cortisol and Major Depressive Disorder—Translating Findings From Humans to Animal Models and Back // *Front. Psychiatry.* 2020. Vol. 10.
267. Nestler E.J. et al. Neurobiology of Depression // *Neuron.* 2002. Vol. 34, № 1. P. 13–25.
268. Neumann Andersen G. et al. MC1 receptors are constitutively expressed on leucocyte subpopulations with antigen presenting and cytotoxic functions // *Clin. Exp. Immunol.* 2002. Vol. 126, № 3. P. 441–446.
269. Nibuya M., Morinobu S., Duman R. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments // *J. Neurosci.* 1995. Vol. 15, № 11. P. 7539–7547.
270. Nicholson J.R. et al. Melanocortin-4 Receptor Activation Stimulates Hypothalamic Brain-Derived Neurotrophic Factor Release to Regulate Food Intake, Body Temperature and Cardiovascular Function // *J. Neuroendocrinol.* 2007. Vol. 19, № 12. P. 974–982.

271. Nilsberth C. et al. Peripheral Lipopolysaccharide Administration Induces Cytokine mRNA Expression in the Viscera and Brain of Fever-Refractory Mice Lacking Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 // *J. Neuroendocrinol.* 2009. Vol. 21, № 8. P. 715–721.
272. Novoselova T.V., Chan L.F., Clark A.J.L. Pathophysiology of melanocortin receptors and their accessory proteins // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 32, № 2. P. 93–106.
273. Numakawa T. et al. Brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoids: Reciprocal influence on the central nervous system // *Neuroscience.* 2013. Vol. 239. P. 157–172.
274. Nussdorfer G.G., Mazzocchi G., Malendowicz L.K. Acute effects of α -MSH on the rat zona glomerulosa in vivo // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1986. Vol. 141, № 3. P. 1279–1284.
275. O’Leary O.F., Cryan J.F. Towards translational rodent models of depression // *Cell Tissue Res.* 2013. Vol. 354, № 1. P. 141–153.
276. Ortuño M.J. et al. Melanocortin 4 receptor stimulation prevents antidepressant-associated weight gain in mice caused by long-term fluoxetine exposure // *J. Clin. Invest.* 2021. Vol. 131, № 24.
277. Osimo E.F. et al. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls // *Brain. Behav. Immun.* 2020. Vol. 87. P. 901–909.
278. Overstreet D.H. Modeling Depression in Animal Models // *Methods Mol. Biol.* 2012. P. 125–144.
279. Pace T.W.W., Hu F., Miller A.H. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression // *Brain. Behav. Immun.* 2007. Vol. 21, № 1. P. 9–19.
280. Pae C.-U. Therapeutic Possibility of “Semax” for Depression // *CNS Spectr.* 2008. Vol. 13, № 1. P. 20–21.

281. Panaro B.L., Cone R.D. Melanocortin-4 receptor mutations paradoxically reduce preference for palatable foods // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2013. Vol. 110, № 17. P. 7050–7055.
282. Pandit R. et al. Melanocortin 3 Receptor Signaling in Midbrain Dopamine Neurons Increases the Motivation for Food Reward // *Neuropsychopharmacology*. 2016. Vol. 41, № 9. P. 2241–2251.
283. Pandit R. et al. Central Melanocortins Regulate the Motivation for Sucrose Reward // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 3. P. e0121768.
284. Papadimitriou A., Priftis K.N. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis // *Neuroimmunomodulation*. 2009. Vol. 16, № 5. P. 265–271.
285. Pariante C.M., Miller A.H. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment // *Biol. Psychiatry*. 2001. Vol. 49, № 5. P. 391–404.
286. Patel A. Review: the role of inflammation in depression // *Psychiatr. Danub.* 2013. Vol. 25 Suppl 2. P. S216-23.
287. Peiffer A., Veilleux S., Barden N. Antidepressant and other centrally acting drugs regulate glucocorticoid receptor messenger RNA levels in rat brain // *Psychoneuroendocrinology*. 1991. Vol. 16, № 6. P. 505–515.
288. Planchez B., Surget A., Belzung C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges // *J. Neural Transm.* 2019. Vol. 126, № 11. P. 1383–1408.
289. Plata-Salaman C.R. Cytokine-Induced Anorexia: Behavioral, Cellular, and Molecular Mechanisms // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998. Vol. 856, № 1. P. 160–170.
290. Porsolt R.D., Le Pichon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // *Nature*. 1977. Vol. 266, № 5604. P. 730–732.
291. Qu N. et al. A POMC-originated circuit regulates stress-induced hypophagia, depression, and anhedonia // *Mol. Psychiatry*. 2020. Vol. 25, № 5. P. 1006–1021.

292. Racca S. et al. Effects of swim stress and α -MSH acute pre-treatment on brain 5-HT transporter and corticosterone receptor // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2005. Vol. 81, № 4. P. 894–900.
293. Rachal Pugh C. et al. The immune system and memory consolidation: a role for the cytokine IL-1 β // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2001. Vol. 25, № 1. P. 29–41.
294. Rai D. et al. Country- and individual-level socioeconomic determinants of depression: multilevel cross-national comparison // *Br. J. Psychiatry.* 2013. Vol. 202, № 3. P. 195–203.
295. Rajora N. et al. α -MSH Modulates Local and Circulating Tumor Necrosis Factor- α in Experimental Brain Inflammation // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17, № 6. P. 2181–2186.
296. Ramírez D. et al. Melanocortin 4 receptor activates ERK-cFos pathway to increase brain-derived neurotrophic factor expression in rat astrocytes and hypothalamus // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015. Vol. 411. P. 28–37.
297. Ray M.T., Shannon Weickert C., Webster M.J. Decreased BDNF and TrkB mRNA expression in multiple cortical areas of patients with schizophrenia and mood disorders // *Transl. Psychiatry.* 2014. Vol. 4, № 5. P. e389–e389.
298. Reichenberg A. et al. Cytokine-Associated Emotional and Cognitive Disturbances in Humans // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001. Vol. 58, № 5. P. 445.
299. Richards D.B., Lipton J.M. Effect of α -MSH 11–13 (lysine-proline-valine) on fever in the rabbit // *Peptides.* 1984. Vol. 5, № 4. P. 815–817.
300. Ridder S. Mice with Genetically Altered Glucocorticoid Receptor Expression Show Altered Sensitivity for Stress-Induced Depressive Reactions // *J. Neurosci.* 2005. Vol. 25, № 26. P. 6243–6250.
301. Ripke S. et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder // *Mol. Psychiatry.* 2013. Vol. 18, № 4. P. 497–511.
302. Rivier C. Effect of Peripheral and Central Cytokines on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis of the Rat // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1993. Vol. 697, № 1 Corticotropin. P. 97–105.

303. Rivier C., Chizzonite R., Vale W. In the Mouse, the Activation of the Hypothalamic Pituitary-Adrenal Axis by a Lipopolysaccharide (Endotoxin) Is Mediated through Interleukin-1 // *Endocrinology*. 1989. Vol. 125, № 6. P. 2800–2805.
304. Rodrigues A.R., Almeida H., Gouveia A.M. Intracellular signaling mechanisms of the melanocortin receptors: current state of the art // *Cell. Mol. Life Sci.* 2015. Vol. 72, № 7. P. 1331–1345.
305. Rodrigues F.T.S. et al. Major depression model induced by repeated and intermittent lipopolysaccharide administration: Long-lasting behavioral, neuroimmune and neuroprogressive alterations // *J. Psychiatr. Res.* 2018. Vol. 107. P. 57–67.
306. Roselli-Reh fuss L. et al. Identification of a receptor for gamma melanotropin and other proopiomelanocortin peptides in the hypothalamus and limbic system // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993. Vol. 90, № 19. P. 8856–8860.
307. Rosenhan D.L. On Being Sane in Insane Places // *Science*. 1973. Vol. 179, № 4070. P. 250–258.
308. Rosenthal R. The file drawer problem and tolerance for null results // *Psychol. Bull.* 1979. Vol. 86, № 3. P. 638–641.
309. Rubin R.T. et al. Adrenal gland volume in major depression: Relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function // *Biol. Psychiatry*. 1996. Vol. 40, № 2. P. 89–97.
310. Ryan K.K. et al. Loss of melanocortin-4 receptor function attenuates HPA responses to psychological stress // *Psychoneuroendocrinology*. 2014. Vol. 42. P. 98–105.
311. Saaltink D.-J., Vreugdenhil E. Stress, glucocorticoid receptors, and adult neurogenesis: a balance between excitation and inhibition? // *Cell. Mol. Life Sci.* 2014. Vol. 71, № 13. P. 2499–2515.

312. Saarelainen T. et al. Activation of the TrkB Neurotrophin Receptor Is Induced by Antidepressant Drugs and Is Required for Antidepressant-Induced Behavioral Effects // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23, № 1. P. 349–357.
313. Saba J. et al. Melanocortin 4 receptor activation protects striatal neurons and glial cells from 3-nitropropionic acid toxicity // *Mol. Cell. Neurosci.* 2019. Vol. 94. P. 41–51.
314. Sabban E.L. et al. Comparative effects of intranasal neuropeptide Y and HS014 in preventing anxiety and depressive-like behavior elicited by single prolonged stress // *Behav. Brain Res.* 2015. Vol. 295. P. 9–16.
315. Sagar S.M. et al. Anatomic patterns of FOS immunostaining in rat brain following systemic endotoxin administration // *Brain Res. Bull.* 1995. Vol. 36, № 4. P. 381–392.
316. Sandman C. Enhancement of attention in man with ACTH/MSH 4–10 // *Physiol. Behav.* 1975. Vol. 15, № 5. P. 427–431.
317. Sapolsky R.M., Krey L.C., McEwen B.S. Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1984. Vol. 81, № 19. P. 6174–6177.
318. Satta M.A. et al. Endotoxin Induces Interleukin-1 β and Nitric Oxide Synthase mRNA in Rat Hypothalamus and Pituitary // *Neuroendocrinology.* 1998. Vol. 67, № 1. P. 109–116.
319. Sawchenko P.E., Arias C. Evidence for Short-Loop Feedback Effects of ACTH on CRF and Vasopressin Expression in Parvocellular Neurosecretory Neurons // *J. Neuroendocrinol.* 1995. Vol. 7, № 9. P. 721–731.
320. Schaaf M.J. et al. Corticosterone regulates expression of BDNF and trkB but not NT-3 and trkC mRNA in the rat hippocampus // *J. Neurosci. Res.* 1997. Vol. 48, № 4. P. 334–341.
321. Schaefer M. et al. Interferon alpha (IFN α) and psychiatric syndromes // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry.* 2002. Vol. 26, № 4. P. 731–746.

322. Schedlowski M., Engler H., Grigoleit J.-S. Endotoxin-induced experimental systemic inflammation in humans: A model to disentangle immune-to-brain communication // *Brain. Behav. Immun.* 2014. Vol. 35. P. 1–8.
323. Schiöth H. et al. The melanocortin 1, 3, 4 or 5 receptors do not have a binding epitope for ACTH beyond the sequence of alpha-MSH // *J. Endocrinol.* 1997. Vol. 155, № 1. P. 73–78.
324. Schnydrig S. et al. Peripheral lipopolysaccharide administration transiently affects expression of brain-derived neurotrophic factor, corticotropin and proopiomelanocortin in mouse brain // *Neurosci. Lett.* 2007. Vol. 429, № 1. P. 69–73.
325. Schöbitz B. et al. Cellular Localization of Interleukin 6 mRNA and Interleukin 6 Receptor mRNA in Rat Brain // *Eur. J. Neurosci.* 1993. Vol. 5, № 11. P. 1426–1435.
326. Schroder H.S., Patterson E.H., Hirshbein L. Treatment-resistant depression reconsidered // *SSM - Ment. Heal.* 2022. Vol. 2. P. 100081.
327. Seckl J.R., Fink G. Antidepressants Increase Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptor mRNA Expression in Rat Hippocampus in vivo // *Neuroendocrinology.* 1992. Vol. 55, № 6. P. 621–626.
328. Seiden G., Brodish A. Physiological Evidence for ‘Short-Loop’ Feedback Effects of ACTH on Hypothalamic CRF // *Neuroendocrinology.* 1971. Vol. 8, № 3–4. P. 154–164.
329. Sen S., Duman R., Sanacora G. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Antidepressant Medications: Meta-Analyses and Implications // *Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 64, № 6. P. 527–532.
330. Sergeyev V., Broberger C., Hökfelt T. Effect of LPS administration on the expression of POMC, NPY, galanin, CART and MCH mRNAs in the rat hypothalamus // *Mol. Brain Res.* 2001. Vol. 90, № 2. P. 93–100.
331. Serova L.I. et al. Intranasal infusion of melanocortin receptor four (MC4R) antagonist to rats ameliorates development of depression and anxiety related

- symptoms induced by single prolonged stress // *Behav. Brain Res.* 2013. Vol. 250. P. 139–147.
332. Serova L.I. et al. Blockage of melanocortin-4 receptors by intranasal HS014 attenuates single prolonged stress-triggered changes in several brain regions // *J. Neurochem.* 2014. Vol. 131, № 6. P. 825–835.
333. Shadrina M. et al. Comparison of the Temporary Dynamics of NGF and BDNF Gene Expression in Rat Hippocampus, Frontal Cortex, and Retina Under Semax Action // *J. Mol. Neurosci.* 2010. Vol. 41, № 1. P. 30–35.
334. Shalts E. et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone antagonizes the neuroendocrine effects of corticotropin-releasing factor and interleukin-1 alpha in the primate // *Endocrinology.* 1992. Vol. 131, № 1. P. 132–138.
335. Shanmugarajah L. et al. Altered sucrose self-administration following injection of melanocortin receptor agonists and antagonists into the ventral tegmental area // *Psychopharmacology (Berl).* 2017. Vol. 234, № 11. P. 1683–1692.
336. Sharp B.M. et al. Tumor Necrosis Factor- α is a Potent ACTH Secretagogue: Comparison to Interleukin-1 β // *Endocrinology.* 1989. Vol. 124, № 6. P. 3131–3133.
337. Sheffler Z.M., Patel P., Abdijadid S. *Antidepressants.* 2022.
338. Shimazaki T., Chaki S. Anxiolytic-like effect of a selective and non-peptidergic melanocortin 4 receptor antagonist, MCL0129, in a social interaction test // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2005. Vol. 80, № 3. P. 395–400.
339. Shimizu E. et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants // *Biol. Psychiatry.* 2003. Vol. 54, № 1. P. 70–75.
340. Shirayama Y. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Produces Antidepressant Effects in Behavioral Models of Depression // *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22, № 8. P. 3251–3261.

341. Singh A.K., Jiang Y. How does peripheral lipopolysaccharide induce gene expression in the brain of rats? // *Toxicology*. 2004. Vol. 201, № 1–3. P. 197–207.
342. Sinha P.S., Schiöth H.B., Tatro J.B. Roles of the melanocortin-4 receptor in antipyretic and hyperthermic actions of centrally administered α -MSH // *Brain Res*. 2004. Vol. 1001, № 1–2. P. 150–158.
343. Siuciak J.A. et al. Antidepressant-Like Effect of Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1997. Vol. 56, № 1. P. 131–137.
344. Smith A.I., Funder J.W. Proopiomelanocortin Processing in the Pituitary, Central Nervous System, and Peripheral Tissues // *Endocr. Rev.* 1988. Vol. 9, № 1. P. 159–179.
345. Sonino N., Fallo F., Fava G.A. Psychosomatic aspects of Cushing's syndrome // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2010. Vol. 11, № 2. P. 95–104.
346. Star R.A. et al. Evidence of autocrine modulation of macrophage nitric oxide synthase by alpha-melanocyte-stimulating hormone // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995. Vol. 92, № 17. P. 8016–8020.
347. Ste Marie L. et al. A metabolic defect promotes obesity in mice lacking melanocortin-4 receptors // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000. Vol. 97, № 22. P. 12339–12344.
348. Steptoe A., Kunz-Ebrecht S.R., Owen N. Lack of association between depressive symptoms and markers of immune and vascular inflammation in middle-aged men and women // *Psychol. Med.* 2003. Vol. 33, № 4. P. 667–674.
349. Sterner E.Y., Kalynchuk L.E. Behavioral and neurobiological consequences of prolonged glucocorticoid exposure in rats: Relevance to depression // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. 2010. Vol. 34, № 5. P. 777–790.
350. Stetler C., Miller G.E. Depression and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activation: A Quantitative Summary of Four Decades of Research // *Psychosom. Med.* 2011. Vol. 73, № 2. P. 114–126.

351. Stokes P.E. Pretreatment DST and Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Function in Depressed Patients and Comparison Groups // Arch. Gen. Psychiatry. 1984. Vol. 41, № 3. P. 257.
352. Strawbridge R. et al. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis // Eur. Neuropsychopharmacol. 2015. Vol. 25, № 10. P. 1532–1543.
353. Suda T. et al. Inhibitory effect of adrenocorticotropin on corticotropin-releasing factor release from rat hypothalamus in vitro // Endocrinology. 1986. Vol. 118, № 1. P. 459–461.
354. Sullivan P.F., Neale M.C., Kendler K.S. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157, № 10. P. 1552–1562.
355. Swardfager W. et al. Mapping inflammation onto mood: Inflammatory mediators of anhedonia // Neurosci. Biobehav. Rev. 2016. Vol. 64. P. 148–166.
356. Szalach Ł.P., Lisowska K.A., Cubala W.J. The Influence of Antidepressants on the Immune System // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 2019. Vol. 67, № 3. P. 143–151.
357. Tadić A. et al. The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: A pilot study // Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 35, № 2. P. 415–420.
358. Takemura T. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical responses to single vs. repeated endotoxin lipopolysaccharide administration in the rat // Brain Res. 1997. Vol. 767, № 2. P. 181–191.
359. Taliaz D. et al. Resilience to Chronic Stress Is Mediated by Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor // J. Neurosci. 2011. Vol. 31, № 12. P. 4475–4483.
360. Taliaz D. et al. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis // Mol. Psychiatry. 2010. Vol. 15, № 1. P. 80–92.

361. Tancredi V. et al. The Inhibitory Effects of Interleukin-6 on Synaptic Plasticity in the Rat Hippocampus Are Associated with an Inhibition of Mitogen-Activated Protein Kinase ERK // *J. Neurochem.* 2000. Vol. 75, № 2. P. 634–643.
362. Tao Y.-X. The Melanocortin-4 Receptor: Physiology, Pharmacology, and Pathophysiology // *Endocr. Rev.* 2010. Vol. 31, № 4. P. 506–543.
363. Tarr A.J. et al. Neural and behavioral responses to low-grade inflammation // *Behav. Brain Res.* 2012. Vol. 235, № 2. P. 334–341.
364. Tatro J.B. Melanotropin receptors in the brain are differentially distributed and recognize both corticotropin and α -melanocyte stimulating hormone // *Brain Res.* 1990. Vol. 536, № 1–2. P. 124–132.
365. Tatro J.B. Brain Receptors for Central and Peripheral Melanotropins // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1993. Vol. 680, № 1. P. 621–625.
366. Teeling J.L. et al. Sub-pyrogenic systemic inflammation impacts on brain and behavior, independent of cytokines // *Brain. Behav. Immun.* 2007. Vol. 21, № 6. P. 836–850.
367. Tian H. et al. The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics // *MedComm.* 2022. Vol. 3, № 3.
368. Tilders F.J.H. et al. Activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis by bacterial endotoxins: Routes and intermediate signals // *Psychoneuroendocrinology.* 1994. Vol. 19, № 2. P. 209–232.
369. Tomaz V. de S. et al. Antidepressants of different classes cause distinct behavioral and brain pro- and anti-inflammatory changes in mice submitted to an inflammatory model of depression // *J. Affect. Disord.* 2020. Vol. 268. P. 188–200.
370. Tonelli L.H. et al. Differential induction of interleukin-1 β mRNA in the brain parenchyma of Lewis and Fischer rats after peripheral injection of lipopolysaccharides // *J. Neuroimmunol.* 2003. Vol. 140, № 1–2. P. 126–136.
371. Toth E. et al. Age-dependent effects of chronic stress on brain plasticity and depressive behavior // *J. Neurochem.* 2008. Vol. 107, № 2. P. 522–532.

372. Tozawa F. et al. Central administration of α -melanocyte-stimulating hormone inhibits corticotropin-releasing factor release in adrenalectomized rats // *Neurosci. Lett.* 1994. Vol. 174, № 1. P. 117–119.
373. Tsao C.-W. et al. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry.* 2006. Vol. 30, № 5. P. 899–905.
374. Turner E.H. Publication Bias, with a Focus on Psychiatry: Causes and Solutions // *CNS Drugs.* 2013. Vol. 27, № 6. P. 457–468.
375. Turner E.H. et al. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358, № 3. P. 252–260.
376. Turrin N.P. et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine mRNA induction in the periphery and brain following intraperitoneal administration of bacterial lipopolysaccharide // *Brain Res. Bull.* 2001. Vol. 54, № 4. P. 443–453.
377. Vallières L. et al. Reduced Hippocampal Neurogenesis in Adult Transgenic Mice with Chronic Astrocytic Production of Interleukin-6 // *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22, № 2. P. 486–492.
378. Vallières L., Rivest S. Regulation of the Genes Encoding Interleukin-6, Its Receptor, and gp130 in the Rat Brain in Response to the Immune Activator Lipopolysaccharide and the Proinflammatory Cytokine Interleukin-1 β // *J. Neurochem.* 1997. Vol. 69, № 4. P. 1668–1683.
379. van der Klaauw A.A. et al. Divergent effects of central melanocortin signalling on fat and sucrose preference in humans // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7, № 1. P. 13055.
380. van Eijk L.T. et al. Gender differences in the innate immune response and vascular reactivity following the administration of endotoxin to human volunteers // *Crit. Care Med.* 2007. Vol. 35, № 6. P. 1464–1469.

381. Van Houten M. et al. NH₂-terminal specificity and axonal localization of adrenocorticotropin binding sites in rat median eminence // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1985. Vol. 82, № 4. P. 1271–1275.
382. van Loo H.M. et al. Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review // *BMC Med.* 2012. Vol. 10, № 1. P. 156.
383. Vecsernyés M. et al. Involvement of Endogenous Corticotropin-Releasing Factor in Mediation of Neuroendocrine and Behavioral Effects to Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone // *Endocr. Res.* 2000. Vol. 26, № 3. P. 347–356.
384. Vergoni A.V., Bertolini A. Role of melanocortins in the central control of feeding // *Eur. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 405, № 1–3. P. 25–32.
385. Vichaya E.G., Dantzer R. Inflammation-induced motivational changes: perspective gained by evaluating positive and negative valence systems // *Curr. Opin. Behav. Sci.* 2018. Vol. 22. P. 90–95.
386. Vichaya E.G., Hunt S.C., Dantzer R. Lipopolysaccharide Reduces Incentive Motivation While Boosting Preference for High Reward in Mice // *Neuropsychopharmacology.* 2014. Vol. 39, № 12. P. 2884–2890.
387. Von Frijtag J.C. et al. The role of central melanocortin receptors in the activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal-axis and the induction of excessive grooming // *Br. J. Pharmacol.* 1998. Vol. 123, № 8. P. 1503–1508.
388. Vorvul A.O. et al. ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro ameliorates anxiety-like and depressive-like behaviour and gut mucosal microbiota composition in rats under conditions of chronic restraint stress // *Neuropeptides.* 2022. Vol. 93. P. 102247.
389. Vreeburg S.A. et al. Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2009. Vol. 66, № 6. P. 617.
390. Vulliémoz N.R. et al. Melanocortin Modulation of Inflammatory Cytokine and Neuroendocrine Responses to Endotoxin in the Monkey // *Endocrinology.* 2006. Vol. 147, № 4. P. 1878–1883.

391. Walker A.J. et al. Chronic adrenocorticotrophic hormone treatment alters tricyclic antidepressant efficacy and prefrontal monoamine tissue levels // *Behav. Brain Res.* 2013. Vol. 242. P. 76–83.
392. Wang C.S., Kavalali E.T., Monteggia L.M. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders // *Cell.* 2022. Vol. 185, № 1. P. 62–76.
393. Wang W. et al. Melanocortin Regulation of Inflammation // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019. Vol. 10.
394. Watson S. et al. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis function in patients with chronic depression // *Psychol. Med.* 2002. Vol. 32, № 6. P. 1021–1028.
395. Watson S. et al. The dex/CRH test—Is it better than the DST? // *Psychoneuroendocrinology*. 2006. Vol. 31, № 7. P. 889–894.
396. Wegner A. et al. Sex differences in the pro-inflammatory cytokine response to endotoxin unfold in vivo but not ex vivo in healthy humans // *Innate Immun.* 2017. Vol. 23, № 5. P. 432–439.
397. Wegner A. et al. Inflammation-induced hyperalgesia: Effects of timing, dosage, and negative affect on somatic pain sensitivity in human experimental endotoxemia // *Brain. Behav. Immun.* 2014. Vol. 41. P. 46–54.
398. Weiss J.M. et al. Effects of interleukin-1 infused into brain are antagonized by α -MSH in a dose-dependent manner // *Eur. J. Pharmacol.* 1991. Vol. 192, № 1. P. 177–179.
399. West M.A., Heagy W. Endotoxin tolerance: a review // *Crit. Care Med.* 2002. Vol. 30, № 1 Suppl. P. S64-73.
400. Whitaker K.W., Reyes T.M. Central blockade of melanocortin receptors attenuates the metabolic and locomotor responses to peripheral interleukin-1 β administration // *Neuropharmacology*. 2008. Vol. 54, № 3. P. 509–520.
401. Whiteside M.B., Quan N., Herkenharn M. Induction of Pituitary Cytokine Transcripts by Peripheral Lipopolysaccharide // *J. Neuroendocrinol.* 1999. Vol. 11, № 2. P. 115–120.

402. Więdołcha M. et al. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers – A meta-analysis // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. 2018. Vol. 80. P. 217–226.
403. Wiegant V.M. et al. Intracerebroventricular acth activates the pituitary-adrenal system: Dissociation from a behavioral response // *Life Sci*. 1979. Vol. 25, № 21. P. 1791–1796.
404. Wikberg J.E. Melanocortin receptors: perspectives for novel drugs // *Eur. J. Pharmacol*. 1999. Vol. 375, № 1–3. P. 295–310.
405. Wong E.Y.H., Herbert J. Roles of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the regulation of progenitor proliferation in the adult hippocampus // *Eur. J. Neurosci*. 2005. Vol. 22, № 4. P. 785–792.
406. Wong K.Y. et al. A Potential Mechanism of Local Anti-Inflammatory Action of Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone within the Brain: Modulation of Tumor Necrosis Factor-Alpha Production by Human Astrocytic Cells // *Neuroimmunomodulation*. 1997. Vol. 4, № 1. P. 37–41.
407. Wong M.-L. et al. Inducible nitric oxide synthase gene expression in the brain during systemic inflammation // *Nat. Med*. 1996. Vol. 2, № 5. P. 581–584.
408. World Health Organization. Depression. 2023.
409. Wray N.R. et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression // *Nat. Genet*. 2018. Vol. 50, № 5. P. 668–681.
410. Wright C.E. et al. Acute inflammation and negative mood: Mediation by cytokine activation // *Brain. Behav. Immun*. 2005. Vol. 19, № 4. P. 345–350.
411. Wu G.-S. et al. Sequence polymorphisms of MC1R gene and their association with depression and antidepressant response // *Psychiatr. Genet*. 2011. Vol. 21, № 1. P. 14–18.
412. Wu M.D. et al. Adult murine hippocampal neurogenesis is inhibited by sustained IL-1 β and not rescued by voluntary running // *Brain. Behav. Immun*. 2012. Vol. 26, № 2. P. 292–300.

413. Wu T.-C. et al. Mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents chronic corticosterone induced depression-like behavior // *Psychoneuroendocrinology*. 2013. Vol. 38, № 6. P. 871–883.
414. Xu B. et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor // *Nat. Neurosci.* 2003. Vol. 6, № 7. P. 736–742.
415. Xue Y. et al. The role of pro- and mature neurotrophins in the depression // *Behav. Brain Res.* 2021. Vol. 404. P. 113162.
416. Yen H.-H., Roseberry A.G. Decreased consumption of rewarding sucrose solutions after injection of melanocortins into the ventral tegmental area of rats // *Psychopharmacology (Berl)*. 2015. Vol. 232, № 1. P. 285–294.
417. Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats // *Brain Res.* 1996. Vol. 711, № 1–2. P. 163–174.
418. Yirmiya R. et al. Behavioral effects of lipopolysaccharide in rats: involvement of endogenous opioids // *Brain Res.* 1994. Vol. 648, № 1. P. 80–86.
419. Yu S. et al. Activation of MC1R with BMS-470539 attenuates neuroinflammation via cAMP/PKA/Nurr1 pathway after neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats // *J. Neuroinflammation*. 2021. Vol. 18, № 1. P. 26.
420. Yu Y., Jiang J. COX-2/PGE 2 axis regulates hippocampal BDNF/TrkB signaling via EP2 receptor after prolonged seizures // *Epilepsia Open*. 2020. Vol. 5, № 3. P. 418–431.
421. Zhang W., Wu Y. Mitogen- and stress-activated protein kinase-1 activation is involved in melanocortin-induced BDNF expression in Neuro2a neuronal cells // *Neuroreport*. 2020. Vol. 31, № 14. P. 1007–1014.
422. Zhu B. et al. Chronic lipopolysaccharide exposure induces cognitive dysfunction without affecting BDNF expression in the rat hippocampus // *Exp. Ther. Med.* 2014. Vol. 7, № 3. P. 750–754.
423. Ziegler-Heitbrock H.W. Molecular mechanism in tolerance to lipopolysaccharide // *J. Inflamm.* 1995. Vol. 45, № 1. P. 13–26.