

АНКСИОЛИТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПЕПТИДА GHK-GP И ЕГО СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ В ТЕСТЕ ПРИПОДНЯТОГО КРЕСТООБРАЗНОГО ЛАБИРИНТА

М.Е. Алферова^{1,*}, И.И. Бобынцев¹, А.О. Ворвуть¹, А.Н. Тенькова¹,
Л.А. Андреева², Н.Ф. Мясоедов²

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России
305041, Российская Федерация, Курск, ул. Карла Маркса, 3

² ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Российская Федерация, Москва, пл. Академика Курчатова, 1

В настоящее время регуляторные пептиды представляют большой интерес для исследования с целью разработки на их основе новых лекарственных препаратов. Одним из перспективных для изучения является пептид Gly-His-Lys (GHK). Однако его высокая подверженность действию протеаз требует разработки различных методов его защиты. Одним из таковых является присоединение Pro-Gly-Pro (PGP), а также различных пролинсодержащих аминокислотных последовательностей к С-концу GHK. Биологические эффекты новых образованных олигопептидов могут существенно отличаться от биологических эффектов GHK. Целью исследования стало изучение анксиолитических эффектов пептида GHK-GP (Gly-His-Lys-Gly-Pro) и его структурных аналогов в тесте приподнятого крестообразного лабиринта. Эксперименты выполнены на 200 крысах-самцах Wistar. В работе были использованы пептиды: GHK, PGP, GHK-PGP, GHK-GP, GHK-P (Gly-His-Lys-Pro), GHK-VEP (Gly-His-Lys-Val-Glu-Pro). Пептиды вводили внутривентрально в дозах 0,5, 5,0 и 50,0 мкг/кг. Контрольным животным вводили эквивалентные объемы физиологического раствора. Анксиолитическую активность в ненаказуемых условиях оценивали с использованием приподнятого крестообразного лабиринта. В результате исследования установлено, что пептид GHK обладал анксиолитической активностью во всех исследуемых дозах. У пептида PGP и GHK-PGP анксиолитического действия в рамках данного эксперимента не установлено. Таким образом, можно предположить, что пептид PGP полностью нивелирует анксиолитический эффект GHK. Также анксиолитический эффект полностью отсутствовал у пептидов GHK-P и GHK-VEP, что говорит о блокировании анксиолитического эффекта GHK за счет присоединения к его С-концу пролина и аминокислотной последовательности Val-Glu-Pro. Пептид GHK-GP, наоборот, обладал весьма выраженной анксиолитической активностью в дозах 0,5 и 5,0 мкг/кг, что может говорить о потенцировании анксиолитического эффекта GHK за счет присоединения к нему дипептида Gly-Pro, а также о непосредственном анксиолитическом действии самого пептида Gly-Pro посредством его прямого либо опосредованного нейротропного действия.

Ключевые слова: регуляторные пептиды, Gly-His-Lys, глипролины, анксиолитический эффект, приподнятый крестообразный лабиринт

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Алферова М.Е., Бобынцев И.И., Ворвуть А.О., Тенькова А.Н., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Анксиолитические эффекты пептида GHK-GP и его структурных аналогов в тесте приподнятого крестообразного лабиринта. *Биомедицина*. 2025;21(2):49–57. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-2-49-57>

Поступила 24.01.2025

Принята после доработки 10.04.2025

Опубликована 10.06.2025

ANXIOLYTIC EFFECTS OF GHK-GP PEPTIDE AND ITS STRUCTURAL ANALOGUES IN ELEVATED PLUS MAZE TEST

Marina E. Alferova^{1,*}, Igor I. Bobyntsev¹, Anton O. Vorvul¹, Anna N. Tenkova¹,
Lyudmila A. Andreeva², Nikolay F. Myasoedov²

¹ Kursk State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
305041, Russian Federation, Kursk, Karla Marksa Str., 3

² National Research Centre "Kurchatov Institute"
123182, Russian Federation, Moscow, Academician Kurchatov Square, 1

Regulatory peptides are currently attracting research interest due to their potential application in the creation of new drugs. Among them, Gly-His-Lys (GHK) peptide seems to be promising. However, its high susceptibility to proteases requires the development of various methods for its protection, such as the addition of Pro-Gly-Pro (PGP), as well as various proline-containing amino acid sequences, to the C-terminus of GHK. The biological effects of the newly formed oligopeptides can differ significantly from those of GHK. In this work, we investigate the anxiolytic effects of the GHK-GP (Gly-His-Lys-Gly-Pro) peptide and its structural analogs in an elevated plus maze test. The experiments involved 200 male Wistar rats and the following peptides: GHK, PGP, GHK-PGP, GHK-GP, GHK-P (Gly-His-Lys-Pro), and GHK-VEP (Gly-His-Lys-Val-Glu-Pro). The peptides were administered intraperitoneally at doses of 0.5, 5.0, and 50.0 µg/kg. Animals in the control group were administered equivalent volumes of saline. Anxiolytic activity under non-punishable conditions was assessed using an elevated plus maze. GHK peptide was revealed to exhibit anxiolytic activity at all the doses studied. PGP and GHK-PGP peptides did not exhibit anxiolytic action in this experiment. Thus, it can be assumed that PGP peptide completely neutralizes the anxiolytic effect of GHK. In addition, the anxiolytic effect was completely absent in the GHK-P and GHK-VEP peptides, which also indicates the blocking of the anxiolytic effect of GHK due to the attachment of proline and the amino acid sequence Val-Glu-Pro to its C-terminus. The GHK-GP peptide, conversely, showed a pronounced anxiolytic activity at doses of 0.5 and 5.0 µg/kg, which may indicate the potentiation of the anxiolytic effect of GHK due to the attachment of the Gly-Pro dipeptide, as well as the direct anxiolytic effect of the Gly-Pro peptide per se through its direct or indirect neurotropic action.

Keywords: regulatory peptides, Gly-His-Lys, glyprolines, anxiolytic effect, elevated plus maze

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Alferova M.E., Bobyntsev I.I., Vorvul A.O., Tenkova A.N., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Anxiolytic Effects of GHK-GP Peptide and its Structural Analogues in Elevated Plus Maze Test. *Journal Biomed.* 2025;21(2):49–57. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-2-49-57>

Submitted 24.01.2025

Revised 10.04.2025

Published 10.06.2025

Введение

Регуляторные олигопептиды в настоящее время являются перспективными субстанциями для последующей разработки и производства лекарственных препаратов [7], обладая широким спектром биологических эффектов, в т. ч. способностью проникать через гематоэнцефалический

барьер и оказывать действие на структуры центральной нервной системы [6]. К их числу относится пептид GHK, который входит в аминокислотную последовательность коллагена первого типа, высвобождается при повреждении тканей, обладает сродством к меди и оказывает стимулирующее действие на синтез коллагена,

гликозамингликанов, протеогликана декорина, оказывает модулирующее влияние на активность металлопротеиназ и антипротеиназ, играет существенную роль в поддержании баланса между протеолизом и накоплением белков и способствует ускорению заживления ран [8, 10]. Также экспериментально было установлено, что пептид GHK, а также пептиды, содержащие данную аминокислотную последовательность, стимулируют восстановление и иннервацию в поврежденных тканях за счет стимуляции нейротрофических факторов [9].

В предыдущих исследованиях нами был установлен анксиолитический эффект GHK [2], а также его влияние на болевую чувствительность [1]. В данном случае с целью повышения устойчивости пептида к деградирующему действию протеаз была использована защита его молекулы с использованием D-аланина, которая подтвердила свою эффективность и при исследовании процессов регенерации на модели кожной раны [4]. При этом при создании фармакологических препаратов на основе коротких регуляторных пептидов (семакс, селанк) в качестве защиты молекулы от действия протеаз использованы пролинсодержащие аминокислотные последовательности, которые, в свою очередь, обладают целым рядом биологических эффектов [5]. Поэтому перспективным представляется изучение различных модификаций GHK с помощью глипролинов.

Цель работы — изучение анксиолитических эффектов пептида GHK-GP и его структурных аналогов в тесте приподнятого крестообразного лабиринта.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 200 крысах-самцах Wistar массой 170–190 г, полученных из SPF-вивария Института цитологии и генетики СО РАН, прошедших карантинный контроль вивария Курского

государственного медицинского университета. Животные содержались в клетках по 10 особей в стандартных условиях вивария и получали стандартный гранулированный корм и воду в свободном доступе при 12-часовом световом режиме (12 часов — свет, 12 часов — темнота) и контролируемой температуре ($22 \pm 2^\circ\text{C}$). Исследования проводили в промежуток времени с 9 до 15 ч. С целью предотвращения стрессорной реакции на взятие в руки экспериментатора животных ежедневно подвергали процедуре хэндлинга.

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Все процедуры проводили в соответствии с Директивой ЕС о защите животных, используемых в научных целях, — EU Directive 2010/63/EU, принятой 22 сентября 2010 г., соответствовали принципам Базельской декларации. Эксперименты проводились под контролем Этического комитета ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В работе были использованы пептиды, синтезированные в лаборатории молекулярной фармакологии пептидов НИЦ «Курчатовский институт»: GHK, PGP, GHK-PGP, GHK-GP, GHK-P, GHK-VER.

Пептиды растворяли в физ. р-ре и вводили внутривентально за 15 мин до начала эксперимента в дозах 0,5, 5,0 и 50,0 мкг/кг. Контрольным животным вводили эквивалентные объемы физ. р-ра из расчета 1 мл/кг массы тела. Были сформированы две контрольные группы: в серии опытов с GHK, PGP, GHK-PGP и в опытах с GHK-GP, GHK-P и GHK-VER.

Анксиолитическую активность в ненаказуемых условиях оценивали с использованием приподнятого крестообразного лабиринта (“Panlab Harvard Apparatus”, Испания) [3]. Лабиринт состоит из центральной площадки и крестообразно расхо-

дящихся от нее под прямым углом четырех «рукавов», два противоположных открыты (без стенок), а два других — закрыты (имеют стенки), приподнят над уровнем пола на высоту 1 м. Освещенность во время эксперимента составляла 300 люкс для открытых рукавов, 45 люкс для закрытых рукавов и 240 люкс для центральной площадки. Животное предварительно находилось 2 мин в темной камере, затем его пересаживали в лабиринт на центральную площадку головой к открытому «рукаву». В течение 5 мин с помощью системы видео-трекинга SMART Video Tracking System (“PanLab Harvard Apparatus”, Испания) регистрировали следующие показатели поведения животных: число заходов в открытые и закрытые «рукава», время пребывания в открытых, закрытых «рукавах», а также на центральной площадке, число свешиваний с открытых «рукавов», пройденная дистанция в открытых «рукавах», в закрытых «рукавах», а также на центральной площадке лабиринта.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 10 (“Statsoft”, США). Характер распределения признаков в статистической выборке определяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. С учетом непараметрического характера распределения признаков значимость полученных результатов оценивали с применением непараметрического однофакторного дисперсионного анализа с помощью критериев Краскела — Уоллиса и Манна — Уитни. Полученные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3. Результаты считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что после введения пептида ГНК в дозе 0,5 мкг/кг массы тела общее время в закрытых «рукавах» лабиринта было существенно (в 1,6 раза) меньше, чем

в контрольной группе ($p=0,022$), а среднее число свешиваний с открытых участков лабиринта превышало их число в контрольной группе более чем в два раза ($p=0,047$) (табл. 1). Среднее время в открытых «рукавах» существенно превышало аналогичный показатель в контрольной группе, однако данные различия были статистически не значимыми ($p=0,068$). Увеличение пройденной дистанции в открытых «рукавах» у животных, получивших пептид ГНК в дозе 0,5 мкг/кг, также не было статистически значимым ($p=0,068$). У животных, получавших пептид ГНК в дозе 50 мкг/кг, отмечалось значимое увеличение дистанции ($p=0,038$) и общего времени нахождения в открытых «рукавах» лабиринта ($p=0,038$) по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Данные результаты свидетельствуют о наличии анксиолитического эффекта пептида ГНК в дозах 0,5 и 50,0 мкг/кг при наибольшей его выраженности в дозе 50,0 мкг/кг. После введения пептида ГНК в дозе 5,0 мкг/кг наблюдалось увеличение общего времени ($p=0,045$) и общей дистанции в центре лабиринта ($p=0,018$). Таким образом, животные данной группы предпочитали оставаться на центральной площадке и не выбирали более темный закрытый «рукав» лабиринта, что может также указывать на наличие анксиолитического эффекта пептида.

В группе животных, получавших пептид PGP в дозах 0,5 и 50,0 мкг/кг, статистически значимых отличий от контрольной группы не обнаружено. После введения PGP в дозе 5,0 мкг/кг общее время на центральной площадке превышало таковое в контрольной группе в 1,9 раза ($p=0,012$). При этом дистанция в центре у животных данной группы также была увеличена, однако данные различия не были статистически достоверными ($p=0,062$). Таким образом, анксиолитические эффекты у пептида PGP в данном случае не были выявлены. Пептид ГНК-PGP во всех использованных

Таблица 1. Анксиолитический эффект пептидов GHK, PGP, GHK-PGP у крыс в тесте приподнятого крестообразного лабиринта, Me (Q1–Q3)
Table 1. Anxiolytic effect of GHK, PGP, and GHK-PGP peptides in rats in an elevated plus maze test, Me (Q1–Q3)

Показатель	Контроль	GHK 0,5 мкг/кг	GHK 5,0 мкг/кг	GHK 50,0 мкг/кг	PGP 0,5 мкг/кг	PGP 5,0 мкг/кг	PGP 50,0 мкг/кг	GHK-PGP 0,5 мкг/кг	GHK-PGP 5,0 мкг/кг	GHK-PGP 50,0 мкг/кг
Заходы в открытые «рукава»	2 (0–6)	6 (3–10)	3,5 (3–5)	3 (2–5)	3 (1–5)	2 (1–5)	4,5 (2–5)	2 (1–5)	2 (0–6)	4 (2–6)
Заходы в закрытые «рукава»	13 (8–22)	19 (11–21)	21 (10–37)	13,5 (6–19)	19 (11–28)	17 (9–21)	9 (7–25)	22 (11–27)	18 (12–25)	15 (9–30)
Общее время в открытых «рукавах» (сек)	3,6 (2,1–48,3)	73,8 (19,8–114,2)	39,3 (11,9–56,2)	69,2 (26,4–91,1)*	20,4 (2,3–24,4)	13,3 (8,8–48,1)	10,6 (3,1–28,8)	6,8 (4,6–48,6)	14,7 (4–47)	43,1 (12,5–58,9)
Общее время в закрытых «рукавах» (сек)	256,4 (157–276)	162,6 (111,1–215,0)*	186,8 (158,4–209,7)	174,9 (154,2–222,2)	198,6 (184,5–232,9)	181,4 (152–220,8)	232,6 (182,1–249,6)	210,6 (196,2–236,5)	215,3 (206,9–225,7)	205,8 (183,3–234,3)
Время нахождения в центре (сек)	40,3 (20,1–74,8)	73,1 (55,3–82,6)	73 (55,6–94,8)*	49,9 (37,6–58)	51,6 (43,8–76,4)	76,8 (66,6–102,4)*	47,3 (32,7–77,4)	58,9 (34,7–82,3)	66,9 (35,5–81,9)	56,4 (32,9–62,8)
Свешивания	5 (3–15)	12 (10–16)*	9 (5–10)	12 (5–14)	9 (5–12)	7,5 (6–10)	7,5 (5–10)	9 (4–12)	6 (5–8)	8,5 (3–10)
Дистанция в открытых «рукавах» (см)	16,2 (9,5–258,3)	278,3 (81,4–487,2)	136,4 (50,7–267)	303,2 (98,3–410,3)*	84,1 (9,3–268,3)	47,8 (37,1–296,6)	53,5 (18,4–153,8)	30,7 (13,3–213,6)	53,5 (10,9–215,7)	159,5 (39,6–229,6)
Дистанция в закрытых «рукавах» (см)	1140,9 (955,8–1155,2)	903,7 (761,5–1044,3)	1087,6 (960,61469,9)	969,4 (877,6–1502,8)	1171,4 (1074,6–1414,4)	859,1 (829,1–1189,2)	1033,7 (799,6–1317,1)	1085,3 (806,9–1298,4)	1090,2 (877,8–1157,9)	976,1 (894,3–1164)
Дистанция в центре (см)	203,9 (89,6–252,3)	285,5 (224,9–313,6)	340,9 (253,7–374,9)*	246,9 (174,3–289,6)	218,4 (192,2–411,7)	278,3 (225,5–481,4)	218,4 (135,8–352,2)	259,6 (203,3–284,8)	279,7 (134,9–305,3)	215,4 (150–238,9)

Примечание (здесь и далее): * — $p \leq 0,05$ — статистически значимое отличие по сравнению с контрольной группой.
Note (hereinafter): * — $p \leq 0,05$ — statistically significant difference compared to the control group.

дозах не оказывал влияния на исследованные показатели поведения в лабиринте.

В группе, получавшей пептид GHK-GP в дозе 0,5 мкг/кг, уменьшалось общее время в закрытых «рукавах» (в 1,8 раза, $p=0,015$) при значительном его увеличении в открытых «рукавах» (в 9,3 раза, $p=0,016$) (рис. 1). Общая пройденная дистанция в открытых

«рукавах» ($p=0,016$) и в центре лабиринта ($p=0,033$) (рис. 2), число заходов животных в открытые «рукава» ($p=0,028$) (рис. 3) также существенно превышали их значения в контрольной группе. Увеличение числа свешиваний с края открытых «рукавов» лабиринта ($p=0,024$) у животных данной группы может свидетельствовать

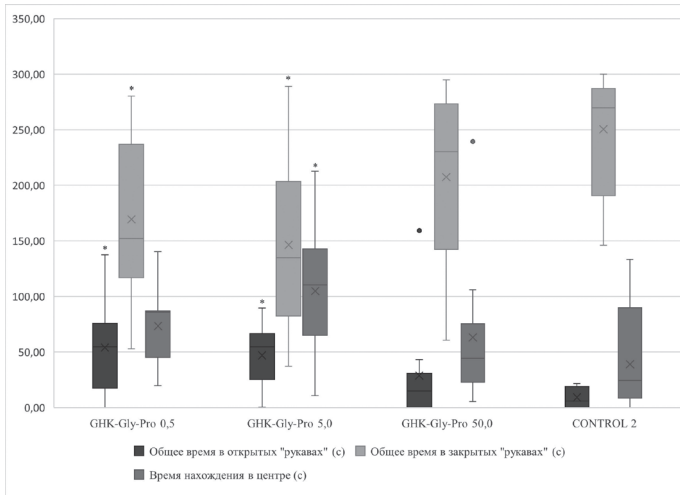


Рис. 1. Анксиолитический эффект пептида GHK-GP (общее время нахождения в открытых «рукавах», закрытых «рукавах» и в центре), Me (Q1–Q3).

Fig. 1. Anxiolytic effect of GHK-GP peptide (total time spent in open arms, closed arms, and in the center), Me (Q1–Q3).

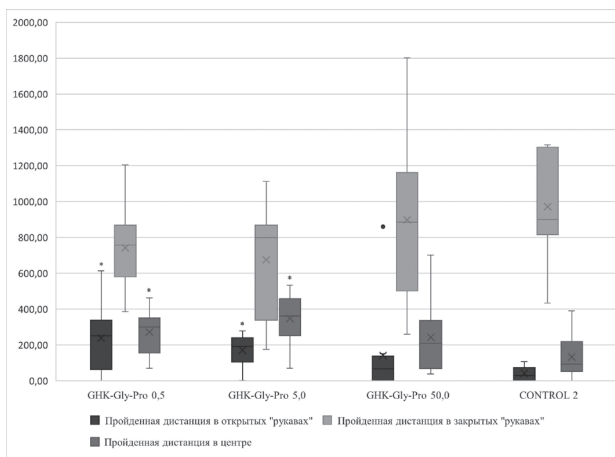


Рис. 2. Анксиолитический эффект пептида GHK-GP (пройденная дистанция в открытых «рукавах», закрытых «рукавах» и в центре), Me (Q1–Q3).

Fig. 2. Anxiolytic effect of GHK-GP peptide (distance traveled in open arms, closed arms, and in the center), Me (Q1–Q3).

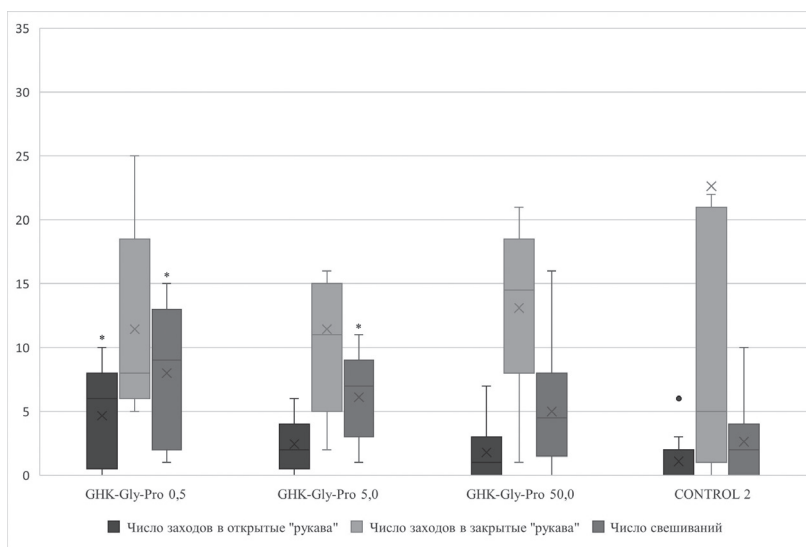


Рис. 3. Анксиолитический эффект пептида GHK-GP (число заходов в открытые «рукава», число заходов в закрытые «рукава», число свешиваний), Me (Q1–Q3).

Fig. 3. Anxiolytic effect of GHK-GP peptide (number of entries into open arms, number of entries into closed arms, number of hangings), Me (Q1–Q3).

о большей исследовательской активности в новой обстановке и меньшем стрессорном напряжении. Подобные результаты получены в группе животных, получавших пептид GHK-GP в дозе 5,0 мкг/кг: общая пройденная дистанция в открытых «рукавах» и в центре лабиринта существенно превышала контрольные значения ($p=0,005$ и $p=0,007$ соответственно) на фоне тенденции к снижению общей дистанции в закрытых «рукавах» ($p=0,081$). Общее время нахождения в центре ($p=0,022$) и открытых «рукавах» ($p=0,002$) значимо превышало таковое в контрольной группе (в 4,5 и в 9,3 раза соответственно), тогда как время в закрытых «рукавах» было в два раза меньше ($p=0,010$). Также у животных данной группы отмечались более частые свешивания с края открытых участков лабиринта ($p=0,027$). Полученные данные свидетельствуют о выраженном анксиолитическом эффекте пептида GHK-GP в дозах 0,5 и 5,0 мкг/кг. В дозе 50,0 мкг/кг какой-либо статистически значимый эффект исследуемых показателей

отсутствовал. В основе данного эффекта может лежать ряд механизмов, обусловленных как молекулой GHK-GP, так и образующейся в результате протеазной деградации последовательности Gly-Pro. Таким образом, пептид GHK-GP в дозах 0,5 и 5,0 мкг/кг при ненаказуемом поведении в приподнятом крестообразном лабиринте оказывает выраженное анксиолитическое действие.

У животных, получавших пептид GHK-P в дозе 0,5 мкг/кг, наблюдалось большее количество заходов в открытые «рукава» лабиринта ($p=0,049$) на фоне тенденции к уменьшению общего времени в закрытых «рукавах» ($p=0,080$) (табл. 2). В группе, получавшей GHK-P в дозе 5,0 и 50,0 мкг/кг, все исследованные показатели существенно не изменялись. Пептид GHK-VER во всех использованных дозах анксиолитического действия не оказывал.

Закключение

Пептид GHK в дозах 0,5; 5,0 и 50,0 мкг/кг обладал анксиолитическим эффектом,

Таблица 2. Анксиолитический эффект пептидов GHK-P, GHK-VER у крыс в тесте приподнятого крестообразного лабиринта, Ме (Q1–Q3)

Table 2. Anxiolytic effect of GHK-P and GHK-VER peptides in rats in an elevated plus maze test, Me (Q1–Q3)

Показатель	Контроль	GHK-P 0,5 мкг/кг	GHK-P 5,0 мкг/кг	GHK-P 50,0 мкг/кг	GHK-VER 0,5 мкг/кг	GHK-VER 5,0 мкг/кг	GHK-VER 50,0 мкг/кг
Заходы в открытые «рукава»	0 (0–2)	2 (1–4)*	0 (0–0)	1 (0–5)	1 (0–3)	2 (0–3)	1 (0–3)
Заходы в закрытые «рукава»	5 (1–21)	11 (3–12)	9 (6–12)	6,5 (6–30)	11 (8–15)	7 (2–23)	8 (4–10)
Время в открытых «рукавах» (сек)	5,9 (0–19)	15,0 (5,2–36,6)	0,7 (0–7,1)	3,7 (0–24)	17,1 (0–45,5)	3,9 (0–15,8)	21,2 (0–30,2)
Время в закрытых «рукавах» (сек)	269,6 (190,6–287,1)	232,5 (153–249,2)	256,3 (226,3–269,3)	252,6 (106,5–295,9)	230,2 (192,2–281,1)	213,6 (174,5–293,7)	252,8 (244,6–285,5)
Время в центре (сек)	24,3 (8,4–89,9)	58,4 (31,0–71,6)	42,8 (19,6–53,9)	44,1 (4,1–94,5)	44 (10,2–87,1)	68,1 (6,3–110,1)	20,2 (14,4–35,1)
Свешивания	2 (0–4)	3 (3–5)	2 (0–5)	1 (0–7)	4,5 (2–9)	5,5 (1–6)	3 (1–5)
Дистанция в открытых «рукавах» (см)	28,9 (0–73,5)	91,2 (17,3–107,4)	3,3 (0–38)	14,7 (0–141,8)	103,5 (0–168,3)	11,4 (0–82,9)	72,9 (0–174,5)
Дистанция в закрытых «рукавах» (см)	901 (814,4–1303,8)	858,9 (683,9–1102,3)	690,2 (603,9–923,5)	882,4 (484,9–1008,2)	832,7 (643,9–1322,6)	865 (617,6–1036,5)	916,7 (734,3–10312,7)
Дистанция в центре (см)	92,9 (51,65–219,4)	176,2 (115,0–275,8)	129,2 (83,1–246,1)	192,1 (21,7–380,3)	198,4 (68,4–286,6)	209,8 (37–435,4)	88,7 (74,3–149,8)

что согласуется с данными предыдущих исследований [2]. Пептид GHK-GP оказывает выраженное анксиолитическое действие в дозах 0,5 и 5,0 мкг/кг, что свидетельствует о его потенцировании эффектов GHK при присоединении к ее С-концу аминокислотной последовательности Gly-Pro. При этом анксиолитическое действие

пептидов PGP, GHK-PGP, GHK-P и GHK-VER не было выявлено. Следовательно, пептидные последовательности PGP, VER и аминокислота пролин при присоединении к С-концу трипептида GHK полностью нивелируют его анксиолитический эффект в тесте с ненаказуемым поведением в приподнятом крестообразном лабиринте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Бобынцев И.И., Чернышёва О.И., Долгинцев М.Е., Смахтин М.Ю., Бельх А.Е. Влияние пептида Gly-His-Lys и его аналогов на болевую чувствительность у мышей. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;78(1):13–15. [Bobyntsev I.I., Chernysheva O.I., Dolgintsev M.E., Smakhtin M.Y., Belykh A.E. Vliyanie peptida Gly-His-Lys i ego analogov na bolevuyu chuvstvitel'nost' u myshej [The effect of the Gly-His-Lys peptide and its analogues on pain sensitivity in mice]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Russian journal of experimental and clinical pharmacology]. 2015;78(1):13–15. (In Russian)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-1-13-15.
- Бобынцев И.И., Чернышёва О.И., Долгинцев М.Е., Смахтин М.Ю., Бельх А.Е. Исследование анксиолитических эффектов пептида Gly-His-Lys и его аналогов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;158(12):684–687. [Bobyntsev I.I., Chernysheva O.I., Dolgintsev M.E., Smakhtin M.Y., Belykh A.E. Issledovanie anksioliticheskikh effektiv peptida Gly-His-Lys i ego analogov [Anxiolytic effects of Gly-His-Lys peptide and its analogs]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;158(12):684–687. (In Russian)].
- Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012:944. [Mironov A.N. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for preclinical studies of drugs]. Chast' pervaya [Part one]. Moscow: Grif i K Publ., 2012:944. (In Russian)].
- Рахметова К.К., Мишина Е.С., Бобынцев И.И., Бежин А.И., Ворвуль А.О. Влияние пептида Gly-His-Lys-D-Ala на процессы регенерации при кожной ране. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023;176(9):399–404. [Rakhmetova K.K., Mishina E.S., Bobyntsev I.I., Bezhin A.I., Vorvul A.O. Vliyanie peptida Gly-His-Lys-D-Ala na processy regeneratsii pri kozhnoy rane [Effects of Gly-His-Lys-D-Ala peptide on skin wound regeneration processes]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023;176(9):399–404. (In Russian)]. DOI: 10.47056/0365-9615-2023-176-9-399-404.

5. Шевченко К.В., Нагаев И.Ю., Андреева Л.А., Шевченко В.П., Мясоедов Н.Ф. Устойчивость пролинсодержащих пептидов в биологических средах. *Биомедицинская химия*. 2019;65(3):180–201. [Shevchenko K.V., Nagaev I.Y., Andreeva L.A., Shevchenko V.P., Myasoedov N.F. Ustojchivost' prolinsoderzhashhih peptidov v biologicheskikh sredah [Stability of proline peptides in biological fluids]. *Biomedical chemistry*. 2019;65(3):180–201. (In Russian)]. DOI: 10.18097/PBMC20196503180.
6. Banks W.A. Peptides and the blood-brain barrier. *Peptides*. 2015;72:16–19. DOI: 10.1016/j.peptides.2015.03.010.
7. Lau J.L., Dunn M.K. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018;26(10):2700–2707. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.06.052.
8. Pickart L. Regenerative and protective actions of the GHK-Cu peptide in the light of the new gene data. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(7):1987. DOI: 10.3390/ijms19071987.
9. Pickart L., Vasquez-Soltero J.M., Margolina A. The Effect of the Human Peptide GHK on Gene Expression Relevant to Nervous System Function and Cognitive Decline. *Brain Sciences*. 2017;7(2):20. DOI: 10.3390/brainsci7020020.
10. Siméon A., Emonard H., Hornebeck W., Maquart F.X. The tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺ stimulates matrix metalloproteinase-2 expression by fibroblast cultures. *Life Sciences*. 2000;67(18):57–65. DOI: 10.1016/S0024-3205(00)00803-1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Алферова Марина Евгеньевна*, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: mmarinusya@mail.ru

Marina E. Alferova*, Kursk State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: mmarinusya@mail.ru

Бобынцев Игорь Иванович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: bobig@mail.ru

Igor I. Bobyntsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: bobig@mail.ru

Ворвуль Антон Олегович, к.м.н., ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: vorvul1996@mail.ru

Anton O. Vorvul, Cand. Sci. (Med.), Kursk State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: vorvul1996@mail.ru

Тенькова Анна Николаевна, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: tenkova.85@mail.ru

Anna N. Tenkova, Kursk State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: tenkova.85@mail.ru

Андреева Людмила Александровна, ФГБУ «Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”»;
e-mail: landr@img.ras.ru

Lyudmila A. Andreeva, National Research Centre “Kurchatov Institute”;
e-mail: landr@img.ras.ru

Мясоедов Николай Федорович, д.х.н., проф., акад. РАН, ФГБУ «Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”»;
e-mail: nfm@img.ras.ru

Nikolay F. Myasoedov, Dr. Sci. (Chem.), Prof., Acad. of the Russian Academy of Sciences, National Research Centre “Kurchatov Institute”;
e-mail: nfm@img.ras.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author