

## Роль нейропептидов (окситоцин, вазопрессин, нейропептид S) в развитии когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера

Авлиякульева А.М.<sup>1</sup>, Киндякова Е.К.<sup>1</sup>, Кузьмина С.В.<sup>2</sup>, Горина Я.В.<sup>1,3</sup>, Лопатина О.Л.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет (КрасГМУ) им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет (Казанский ГМУ) Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

<sup>3</sup> Институт фундаментальной биологии и биотехнологии (ИФБиТ), Сибирский федеральный университет (СФУ) Россия, 660041, г. Красноярск, пр. Свободный, 79

### РЕЗЮМЕ

С каждым годом количество людей с диагностированной болезнью Альцгеймера стремительно увеличивается. Несмотря на многочисленные исследования, подобрать терапию, которая бы надежно замедляла течение болезни и приводила бы к полному излечению, не удалось. В таком случае любое рассмотрение вопроса, касающееся поиска лекарственных веществ для коррекции когнитивных и психоэмоциональных нарушений при развитии болезни Альцгеймера, является актуальной проблемой, заслуживающей особого внимания.

Проводился сбор статей из базы данных PubMed, опубликованных за последние 10 лет. Целью настоящего обзора является анализ последних экспериментальных данных и результатов, касающихся взаимосвязи между болезнью Альцгеймера и активностью таких нейропептидов, как окситоцин, вазопрессин и нейропептид S, а также описывающих эффекты, которые возникают при их введении. Это позволит более полно понять проблематику и обеспечит актуализацию сведений по данному вопросу. Наиболее подробно рассматривается способность нейропептидов восстанавливать нарушенные когнитивные функции у лабораторных животных с моделью болезни Альцгеймера.

Детально изложенная информация о наличии взаимосвязи и положительном влиянии изучаемых нейропептидов на болезнь Альцгеймера позволяет рассматривать данные нейропептиды в качестве потенциальных лекарственных препаратов для лечения данного заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, нейропептиды, окситоцин, вазопрессин, нейропептид S

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов при проведении исследования.

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках проекта «Зеркальные лаборатории» Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» (Санкт-Петербург) (соглашение о научном сотрудничестве ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России с НИУ ВШЭ № сс/6.18.1-11.1/220922-33 от 22.09.2022).

**Для цитирования:** Авлиякульева А.М., Киндякова Е.К., Кузьмина С.В., Горина Я.В., Лопатина О.Л. Роль нейропептидов (окситоцин, вазопрессин, нейропептид S) в развитии когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(1):105–115. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-105-115>.

## The role of neuropeptides (oxytocin, vasopressin, neuropeptide S) in the development of cognitive impairment in Alzheimer's disease

Avliyakulyeva A.M.<sup>1</sup>, Kindyakova E.K.<sup>1</sup>, Kuzmina S.V.<sup>2</sup>, Gorina Y.V.<sup>1,3</sup>, Lopatina O.L.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> V.F. Voino-Yasentsky Krasnoyarsk State Medical University  
1, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

<sup>2</sup> Kazan State Medical University  
49, Butlerova Str., Kazan, 420012, Russian Federation

<sup>3</sup> School of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University  
79, Svobodny Av., Krasnoyarsk, 660041, Russian Federation

### ABSTRACT

Every year, the number of people diagnosed with Alzheimer's disease is rapidly increasing. Despite numerous studies, it was not possible to select a therapy that would reliably slow down the course of the disease and result in its complete cure. In this case, any consideration of the issue related to the search for drugs to eliminate cognitive and psychoemotional disorders in Alzheimer's disease is a pressing problem that deserves special attention.

We collected articles from the PubMed database published over the past 10 years. The aim of this review was to analyze the latest experimental data and results regarding the relationship between Alzheimer's disease and the activity of neuropeptides, such as oxytocin, vasopressin, and neuropeptide S, and describing the effects that occur upon their administration. This will allow for a more complete understanding of the problem and update information on this issue. The ability of neuropeptides to restore impaired cognitive functions in an animal model of Alzheimer's disease is examined in more detail.

Detailed information on the relationship and positive effect of the studied neuropeptides on Alzheimer's disease allows to consider these neuropeptides as potential drugs for the treatment of this disease.

**Keywords:** Alzheimer's disease, neuropeptides, oxytocin, vasopressin, neuropeptide S

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The study was performed within the Mirror laboratories project at the National Research University "Higher School of Economics" (Saint Petersburg) (Research collaboration agreement between F. Voino-Yasentsky Krasnoyarsk State Medical University and Higher School of Economics No. cc/6.18.1-11.1/220922-33 of 22.09.2022).

**For citation:** Avliyakulyeva A.M., Kindyakova E.K., Kuzmina S.V., Gorina Y.V., Lopatina O.L. The role of neuropeptides (oxytocin, vasopressin, neuropeptide S) in the development of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(1):105–115. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-105-115>.

### ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием. Текущие оценки показывают, что в настоящее время во всем мире деменция диагностирована у 44 млн человек. Прогнозируется, что к 2050 г. по мере старения населения это число увеличится более чем в 3 раза. Распространенность БА увеличивается примерно в 2 раза каждые 5 лет после 65 лет [1].

Несмотря на то, что были предприняты значительные усилия по исследованию данного заболева-

ния, его сложная многофакторная патофизиология делает его трудно поддающимся лечению. Терапия, которая бы доказано влияла на патологию и течение заболевания, все еще недоступна. В настоящее время одобренные лекарственные средства обеспечивают лишь временное облегчение симптомов, поэтому ведутся поиски и разработка новых средств для терапии БА [1, 2].

Причиной данного заболевания являются наследственные мутации генов, кодирующих трансмембранный белок – предшественник амилоида (APP), или белков пресенилин-1 и пресенилин-2 [3], связан-

ный с метаболизмом Abeta (A $\beta$ ), который является основным биомаркером БА [4].

Ранняя диагностика и надлежащее лечение заболевания могут значительно повысить качество жизни и функционирование пациентов, а также снизить выраженность когнитивных (потеря памяти, дезориентация) и нейроповеденческих нарушений (депрессии, апатии, бреда, галлюцинаций, нарушений сна). Ингибиторы холинэстеразы (донепезил, галантамин и ривастигмин) и антагонист глутаматных NMDA-рецепторов (мемантин) являются лекарственными препаратами, одобренными клиническими рекомендациями для базисной терапии БА [5, 6]. К сожалению, данные препараты не могут обеспечить полное излечение, а лишь способны снизить выраженность когнитивных и поведенческих нарушений. Это является причиной активного поиска новых лекарственных веществ, которые бы позволили не только замедлять развитие и выраженность симптомов, но и обеспечить таргетное воздействие на ключевые звенья патогенеза заболевания.

## ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА: ОКСИТОЦИН И ВАЗОПРЕССИН

Вазопрессин (AVP) и окситоцин (OXT) – два родственных нейропептида, отличающиеся всего двумя аминокислотами и являющиеся эволюционно древними и высококонсервативными нейропептидами в филогенезе, которые регулируют широкий спектр физиологических функций [7].

Нейропептиды продуцируются главным образом в супраоптическом (SON), паравентрикулярном (PVN) ядрах гипоталамуса [8], а транспортируются в заднюю долю гипофиза, где хранятся и в конечном итоге высвобождаются в кровоток, оказывая эндокринное действие [9]. Также они синтезируются в некоторых других клетках центральной нервной системы и периферических органах. Так, AVP дополнительно синтезируется клетками супрахиазматического ядра, ядра ложа конечной полоски и медиального ядра миндалевидного тела [10]. Продукция OXT также осуществляется нейронами периферической нервной системы: в остеобластах костного мозга, печени, в нервных волокнах желудочно-кишечного тракта, подкожной жировой клетчатке [11], кардиомиоцитах, жировой ткани, бета- и альфа-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы [12].

Интересным фактом является то, что крупноклеточные нейроны SON и PVN могут высвобождать OXT и AVP из несинаптических областей, таких как дендриты [13], путем объемной передачи. Данный тип передачи приводит к гораздо более диффузному сигналу, который потенциально может воздейство-

вать на большое количество нейронов в пределах межклеточного пространства, так как расстояние, на которое такой сигнал распространяется, значительно превышает размеры синаптической щели. Высвобождение OXT и AVP вызывает различные осмотические, репродуктивные и социальные стимулы. Экскреция OXT и AVP происходит во время родов, агрессивного и социального взаимодействия. Окситоцин также высвобождается во время спаривания, кормления грудью и в ответ на более тонкие социальные стимулы, включая вокализацию, зрительный контакт и прикосновение [14].

При попадании в системный кровоток нейропептиды оказывают эндокринное действие. Так, AVP регулирует солевой и водный баланс, а OXT стимулирует сокращение матки и лактацию [9]. Помимо эндокринных эффектов данные нейропептиды играют важную роль в организации центральных процессов. Система OXT/AVP участвует в формировании социальной, рабочей, пространственной и эпизодической памяти, опосредованной областями CA2 и CA3 гиппокампа, миндалевидным телом и префронтальной корой [15]. Данные нейропептиды моделируют в гиппокампе такие важные процессы, как возбудимость нейронов, синаптическую пластичность и память социального распознавания. Они оказывают влияние не только на формирование памяти, но и регулируют социальное обучение и поведение, включая узнавание сородичей, социальную привязанность и родительское поведение (рис. 1).

На данный момент известно о существовании одного рецептора к OXT (OXTR) и трех рецепторов к AVP (AVPR1A, AVPR1B, AVPR2). Эти рецепторы, за исключением AVPR2, широко распространены во всех областях гиппокампа, особенно в области CA2, которая участвует как в кодировании и воспроизведении социальной памяти, так и в развитии социальной агрессии [16]. Система OXT/AVP пластична, и ее функции зависят от контекста, который включает в себя жизненный опыт и причину стресса или травмы [17].

Существуют убедительные доказательства нейротропного действия окситоцина. Например, введение окситоцина стимулирует нейрогенез в гиппокампе, тогда как делеция OXTR у мышей вызывает его необратимые патологические изменения. Выборочное удаление OXTR внутри «взрослых» гранулярных клеток (abGCs) нарушает программы экспрессии генов, от которых зависит рост дендритов и развитие шипов. В результате формируются клетки с недоразвитыми синапсами и нарушенной функцией [18].

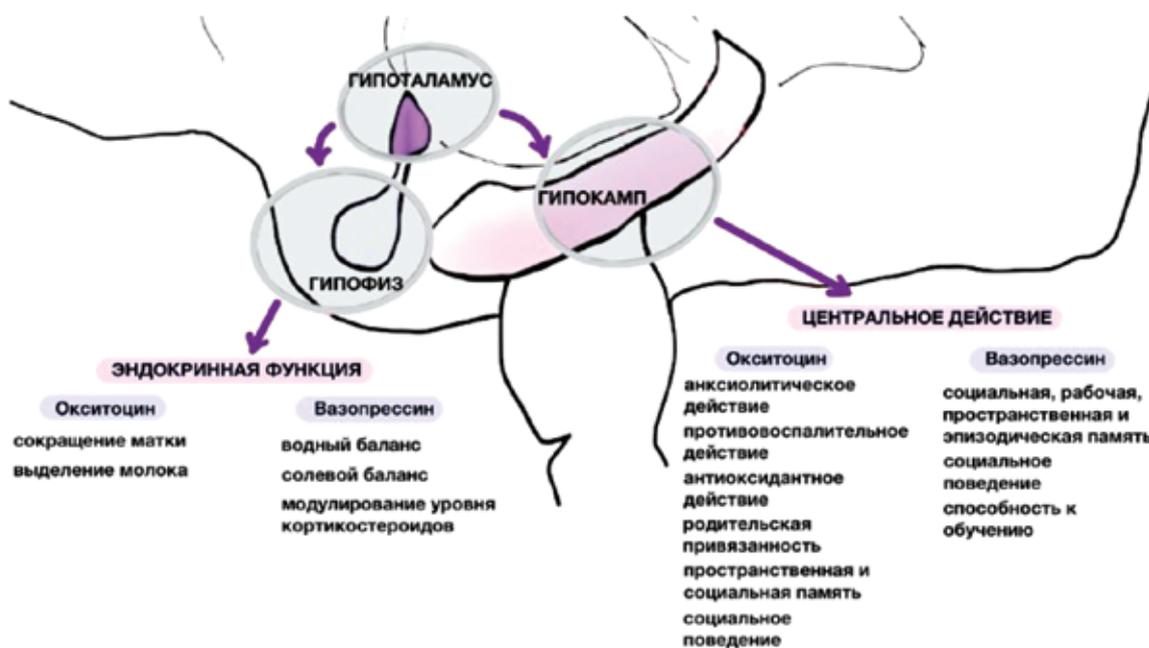


Рис. 1. Центральное и периферическое действие окситоцина и вазопрессина на организм

## БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И НАРУШЕНИЕ СОЦИАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Характерными признаками в поведении при развитии БА и деменции являются возбуждение, агрессивное и импульсивное поведение, которые по мере прогрессирования заболевания только усиливаются

в своем проявлении. Эти симптомы связаны с нарушением эмоциональной обработки, особенно с дефицитом способности воспринимать и распознавать эмоции других [19].

Все это приводит к нарушению социального познания и трудностям в социальном взаимодействии (рис. 2).



Рис. 2. Симптомы болезни Альцгеймера

Большинство исследований сосредоточено на оценке когнитивных функций, но оценка психоэмоциональных нарушений может быть чувствительным методом для исследования клинического состояния при БА, что может повлечь за собой внедрение новых и эффективных способов лечения [20]. Существуют крупные исследования, результаты которых подтверждают эффективность психосоциальных вмешательств для замедления прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с БА. К таким психосоциальным вмешательствам относят терапию воспоминаниями, арт-терапию, программу ходьбы и многое другое [21].

## ВЗАИМОСВЯЗЬ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И НЕЙРОПЕПТИДОВ

Функционирование системы ОХТ/AVP изменяется при нейродегенеративных заболеваниях. На основе этого было высказано предположение, что данные нейропептиды могут играть важную роль в процессе возникновения социальной, эмоциональной и когнитивной дисфункции при БА.

### Окситоцин и болезнь Альцгеймера

ОХТ рассматривается в качестве потенциально лекарственного препарата для лечения БА, поскольку различными исследованиями обнаружено наличие у данного нейропептида широкого спектра эффектов, которые могут оказать положительную динамику в комплексной терапии заболевания. Память социального распознавания позволяет запоминать сородичей и идентифицировать их как уже знакомых. Эта способность важна для нормального социального поведения, формирования и стабильности социальных взаимодействий. Одним из симптомов БА является неспособность узнавать знакомых людей, что создает дополнительные трудности для самого больного и для лиц, ухаживающих за ним.

Гипотеза нейронной сети социального поведения Ньюмана предполагает наличие взаимосвязи между областями мозга, который включает в себя миндалевидное тело, ядро ложа концевой полоски, боковую перегородку, медиальную преоптическую область, вентромедиальный гипоталамус и передний гипоталамус. Считается, что SBNN контролирует различные типы мотивированного социального поведения, включая защитную агрессию, память социального признания, родительское поведение и социальную коммуникацию. Важно отметить, что ОХТ/AVP и их рецепторы обнаружены на всех участках SBNN, что указывает на их участие в регуляции социального поведения [22].

ОХТ играет важную роль в регуляции памяти социального распознавания при социальных взаи-

модействиях, тогда как условная делеция ОХТ в областях CA2/CA3а гиппокампа нарушает формирование памяти социального распознавания. В эксперименте Y.-T. Lin и соавт. сравнивали показатели мышей дикого типа и мышей нокаутных по ОХТ в трехкамерном тесте на общительность. У группы нокаутных мышей имелся дефект сохранения долгосрочной памяти социального распознавания, так как спустя 7 сут после обучения их память значительно ухудшалась. Согласно полученным данным, можно предположить, что передача сигналов ОХТ особенно важна для сохранения долгосрочной памяти социального распознавания [23].

Результаты другого исследования показывают важность ОХТ для идентификации различных социальных стимулов, не только области CA2/CA3, но и зубчатой извилины. При введении Cre-экспрессирующего вируса в передний отдел зубчатой извилины самцам мышей 8-недельного возраста с условным нокаутом ОХТ наблюдалось нарушение в способности различать социальные стимулы, животные не проявляли предпочтения к новой особи и имели коэффициенты дискриминации значительно ниже, чем у контрольной группы [24].

Долговременная потенция (Long-term potentiation, LTP) лежит в основе таких процессов, как обучение и формирование памяти. При нейродегенерации и старении LTP снижается, что проявляется ухудшением когнитивных способностей человека. Из-за накопления A $\beta$  в головном мозге при БА наблюдается подавление LTP в гиппокампе. J. Takahashi и соавт. изучили синаптическую пластичность на срезах гиппокампа самцов мышей 5–7-недельного возраста. Было выявлено, что ОХТ реверсирует нарушение LTP, вызванное перфузией A $\beta$  25-35 в гиппокамп. Данный эффект опосредован ОХТ, поскольку при введении антагониста ОХТ восстановление LTP нарушалось. Также авторы связали данный эффект с фосфорилированием ERK-киназы и притоком ионов Ca<sup>2+</sup> через Ca<sup>2+</sup>-проницаемые AMPA-рецепторы, поскольку добавление их антагонистов к срезам гиппокампа нарушало способность окситоцина восстанавливать LTP [25].

Ряд исследований подтверждает положительное влияние окситоцина на пространственную память. Интрацеребровентрикулярное введение нативного ОХТ в желудочек и интраназальное введение производного ОХТ мышам (линии ddY) способствовали восстановлению пространственной памяти в Y-образном лабиринте и водном лабиринте Морриса, нарушения в которой были вызваны введением A $\beta$  25-35. Данное улучшение вызывалось окситоцином, поскольку введение антагониста ОХТ приводило

к ингибированию улучшений спонтанного чередования и ухудшению пространственной памяти. Роль нейропептида, возможно, связана с восстановлением нарушений в пространственной памяти именно при нейродегенеративных состояниях [26].

Интрацеребровентрикулярное введение малопрактично и в некоторой степени травматично, а введенные таким способом нейропептиды имеют низкую способность проникать через гематоэнцефалический барьер [26]. Из-за этих недостатков альтернативное интраназальное введение кажется более перспективным, поскольку данный метод является неинвазивным и обеспечивает удобство применения.

Рядом исследований доказано, что интраназальное введение ОХТ будет способствовать проникновению пептида в головной мозг в необходимом количестве. Исследование фармакокинетики нейропептида при интраназальном введении показало, что более 95% ОХТ транспортировалось в головной мозг непосредственно из носовой полости [27]. Проникновение пептида в головной мозг происходит путем прямого транспорта вещества через обонятельные и тройничные нервные волокна, иннервирующие носовую полость [28].

С.О. El-Ganainy и соавт. исследовали влияние интраназального введения окситоцина на крысах (линии Спрег-Доули) с моделью БА. В ходе проведения водного лабиринта Морриса наблюдалось снижение латентного периода, что говорит о высокой способности крыс к пространственному обучению после лечения ОХТ. Отмечалось снижение Аβ 1-42 в гиппокампе у группы крыс, которые получали лечение ОХТ в комбинации с галантамином. Также лечение ОХТ подавляло активацию каспазы-3, что ингибировало процесс апоптоза, предотвращало гибель нейронов и образование нейрофибрилярных клубков. Это согласовывалось с результатами гистопатологического исследования, где отмечались упорядоченность пирамидных клеток гиппокампа и улучшение их морфологии [29].

Микроглия представляет собой иммунные клетки головного мозга и играет ключевую роль в возникновении нейровоспаления [30]. Отложение Аβ, тау-белок и повреждение нейронов приводят к активации микроглии, что способствует персистенции воспаления и образованию активных форм кислорода [31]. Активированная микроглия стимулирует нейроны к перепроизводству Аβ, из-за чего возникает потеря синапсов, образование внеклеточных бляшек и нейрофибрилярных клубков. Это приводит к усилению активации микроглии [32], и формируется петля положительной обратной связи, способствующая развитию БА.

Поскольку активированная микроглия считается одной из важных составляющих патогенеза БА, необходимо проводить поиски и изучать способность веществ к сдерживанию ее активации, что и сделали авторы следующего исследования. При иммуногистохимическом анализе срезов головного мозга старых мышей линии APP/PS1 (с мутацией генов белка-предшественника амилоида и пресенилина-1) в области CA1 гиппокампа была обнаружена повышенная иммунореактивность Iba-1 (волчаночный антикоагулянт), что говорит об активированной микроглии. При интраназальном введении ОХТ контрольным группам наблюдалось снижение иммунореактивности Iba-1 вокруг амилоидных бляшек по сравнению с контролем, получавшим физиологический раствор. При воздействии Аβ на очищенную культуру микроглии наблюдается её активация, сопровождающаяся увеличением иммунореактивности Iba-1 и CD68 (кластер дифференцировки 68). Обработка культуры ОХТ способствовала ослаблению активации микроглии, индуцированной Аβ [33].

При БА формирующееся нейровоспаление характеризуется резко повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкин (IL)-1, IL-6, фактор некроза опухоли-альфа (TNFα), активацией ферментов, синтезирующих низкомолекулярные медиаторы воспаления [34]. Необходимо отметить существование экспериментально доказанных данных противовоспалительной активности ОХТ. Предварительная обработка клеток микроглии подавляла синтез провоспалительных цитокинов, провоцируемый введением липополисахарида. Противовоспалительное действие ОХТ связано с ингибированием киназ, нацеленных на эукариотический фактор инициации-2α (eIF-2α), что приводит к торможению пути p-eIF-2α-ATF4 и снижению экспрессии TNFα и IL-6, также к угнетению активации инфламмасом, что подавляет синтез IL-1β [35].

При поражении медиальной части гипоталамуса снижался уровень мРНК ОХТ, что приводило к повышенной активации пути ядерного фактора-κВ и увеличению экспрессии мРНК TNFα и IL-1β, что может являться причиной снижения противовоспалительной защиты [36]. Предварительное введение ОХТ в первичную микроглию и клетки микроглии BV-2 (клетки, выделенные от мышей C57/BL6) приводило к значительному ингибированию активности микроглии, индуцируемой липополисахаридом. Это выражалось в подавлении экспрессии и высвобождения циклооксигеназы-2 и индуцибельной синтазы оксида азота. При нейровоспалении в глии накапливаются провоспалительные цитокины, которые могут приводить к повреждению нейронов и прогрессу

сированию нейродегенеративных заболеваний [37]. Из-за этого важным элементом терапии БА является приостановление нейровоспаления, которое можно добиться за счет использования ОХТ в качестве лекарственного средства.

Необходимо отметить результаты недавнего исследования, в ходе которого было обнаружено влияние ОХТ на генерацию и отложение амилоидных бляшек. У мышей (линии APP/PS1), получавших лечение окситоцином, наблюдается уменьшение площади бляшек и снижение иммунореактивности Аβ в гиппокампе. Также нейропептид оказывал влияние на морфологию амилоидных бляшек. Основные группы мышей, которым вводился ОХТ, имели бляшки с более плотным ядром, чем контрольные группы [33]. Существует гипотеза, согласно которой бляшки с плотным ядром обладают механизмом ограничения, возможно, схожим с гранулемами туберкулеза. С его помощью микроглия защищает мозг от дегенерации, связанной с БА. Высокополимеризованный и уплотненный Аβ в составе ядер в меньшей степени оказывает повреждающее действие и ограничивает распространение олигомеров и протофибрилл Аβ по всему мозгу [38].

Поскольку одним из симптомов БА является повышенная тревожность, наличие анксиолитического эффекта у ОХТ только увеличивает интерес к данному нейропептиду. Влияние ОХТ на уровень тревоги изучали с помощью теста «Темно-светлая камера». При введении нейропептида в PVN самцам крыс (линии Вистар) наблюдалось снижение чувства тревоги. Предварительная инфузия блокатора канала транзиторного рецепторного потенциала SKF96365 в PVN блокировала анксиолитический эффект ОХТ [39].

### Вазопрессин и болезнь Альцгеймера

Как известно, AVP регулирует водный баланс и артериальное давление. Он также является нейротрансмиттером и участвует в модуляции социальной коммуникации, пространственной памяти, влияет на консолидацию и восстановление памяти. Одними из характерных симптомов БА являются нарушения пространственной памяти и памяти социального распознавания, которые проявляются в виде дезориентации и неспособности узнавать знакомые лица. Как показали результаты исследования, интраназальное применение AVP (4–8) в течение 4 нед (основной метаболический фрагмент AVP, отличающийся по химической структуре, но оказывающий схожее действие) заметно улучшало рабочую и долговременную память у мышей с моделью БА (линии APP/PS1), что было доказано в тесте Y-образный лабиринт. Кроме того, обнаружено снижение

латентного периода в тесте водного лабиринта Морриса, что свидетельствует об улучшении пространственной памяти [40].

Результаты работы С. J. Finton и соавт. показывают важность длительности терапии AVP для получения значимого влияния на пространственную память. Значимость влияния на пространственную память зависит от длительности терапии AVP. Хроническое интраназальное введение нейропептида показало положительное влияние на пространственную память, в то время как однократное введение AVP перед тестированием значимого влияния не оказывало [41].

Для подтверждения наличия связи между уровнем AVP и пространственной памятью изучалось влияние антагониста V1aR. Внутривентрикулярное введение крысам (линии Вистар) SR49059 перед проведением водного лабиринта Морриса помогло выявить влияние AVP на пространственную память и обучение. Результаты вестерн-блоттинга и иммуноферментного анализа (ИФА) показали значительное снижение экспрессии AVP и V1aR, что подтверждает связь между уровнем нейропептида и пространственной памятью [42].

Помимо способности AVP восстанавливать нарушения пространственной памяти, данный нейропептид также является важным компонентом для нормального социального распознавания и формирования социальной памяти. Исследования показывают, что блокирование рецепторов AVP, а также снижение уровня данного нейропептида вызывают нарушения социальной памяти. Так, мыши с нокаутом по OXTR и AVPR1b в пирамидных нейронах гиппокампа CA2 имеют нарушения социальной памяти – нарушение обнаружения социальной новизны [43]. При тестировании крыс (линии Брэтлборо), нокаутных по AVP, наблюдаются нарушения в распознавании новых объектов и условном обучении, а также снижение способности к социальной дискриминации [44].

Гиппокамп является одной из ключевых структур, связанных с обучением, памятью и мышлением, активность которых зависит от скорости возбуждения нейронов данного отдела мозга. Нейропептид способен модулировать электрофизиологические изменения, вызываемые Аβ. AVP-индуцированное изменение спонтанных разрядов в гиппокампе в области CA1 может способствовать защите синаптической пластичности и когнитивных функций, нарушение которых лежит в основе многих нейродегенеративных заболеваний [45].

Социальные воспоминания формируются частично в результате кодирования информации гиппокампом. Область CA2-гиппокампа, и в особенно-

сти экспрессируемый там AVPR1b, необходимы для формирования памяти. В ходе поведенческих тестирований мышей (линия GENSAT QZ27), инъекцированных аденоассоциированным вирусом (AAV), и мышей дикого типа подвергали воздействию незнакомого самки и повторно подвергали воздействию исходной или новой самки после 2-часового интервала удержания. При этом в испытаниях присутствовала либо отсутствовала оптическая стимуляция окончаний нейронов PVN, иннервирующих CA2. Оптическая стимуляция при первичном контакте (приобретение памяти) улучшало социальное распознавание, т.е. снижалось обонятельное исследование самки при ее повторном воздействии. При этом оптическая стимуляция не оказывала влияния на общительность мышей. Стимуляция при последующем контакте (воспроизведение памяти) улучшение не вызывала. Введение антагониста AVPR1b в CA2 блокировало усиление социального распознавания. Это говорит о том, что путь AVP PVN→CA2, зависящий от передачи сигналов AVPR1b, способствует приобретению новых воспоминаний, усиливая социальную память. Авторами исследования было выдвинуто предположение, что таргетная терапия агонистами AVPR1b может быть потенциальным методом лечения пациентов с деменцией, имеющих сниженную социальную память [46].

### Нейропептид S и болезнь Альцгеймера

Нейропептид S (NPS) представляет собой эндогенный пептид в центральной нервной системе, который избирательно связывает и активирует рецепторы NPS. Экспрессия мРНК NPSR происходит по всей центральной нервной системе, в значительном количестве в обонятельных ядрах, таламусе, переднем и заднем гипоталамусе, а также в коре, миндалевидном теле и гиппокампе. Система NPS/NPSR регулирует многие физиологические и патологические функции, включая возбуждение, бодрствование, обучение и память, тревожность, потребление пищи и энергетический баланс, наркотическую зависимость и боль. В ходе экспериментов было обнаружено, что у животных данный нейропептид способствует обучению и улучшению памяти, а также снижает чувство тревоги [47].

У мышей с БА (линии APP/PS1) было обнаружено заметное снижение NPSR в области гиппокампа по сравнению с мышами дикого типа. Можно предположить, что в основе симптоматики БА лежит нехватка эффектов нейропептида S, обусловленная снижением количества NPSR [48].

Одним из симптомов БА является повышенное чувство тревоги. Нейропептид S обладает мощным

анксиолитическим действием, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального вещества для терапии заболеваний, сопровождающихся тревожностью. Характерные фенотипические особенности моделей мышей с нокаутом предшественника NPS включают дефицит обучения и памяти, а также повышенную тревожность [49]. Нейропептид S способствует анксиолизису в миндалевидном теле, и его механизм действия зависит от NPSR-опосредованной передачи сигналов фосфолипазой C. Данная способность нейропептида подтверждается введением ингибитора фосфолипазы C (U73122), который предотвращает индуцированный NPS анксиолизис [50].

Ученые выяснили, что эффекты NPS в PVN опосредованы действием на локальные нейроны ОХТ. Нейропептид S активирует субпопуляцию ОХТ-нейронов в PVN, что подтверждается повышением внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в нейронах данной субпопуляции и увеличением высвобождения ОХТ соматодендритами в PVN. В свою очередь активированная субпопуляция ОХТ-PVN опосредует анксиолитический эффект NPS, что подтверждается результатами поведенческих тестирований. Предварительное введение антагониста ОХТR блокирует NPS-индуцированный анксиолизис [51].

Чтобы изучить влияние NPS на память, данный нейропептид однократно вводили в боковой желудочек самцам швейцарских мышей (линии Kunming) через 5 мин после обучения. При тестировании на 3-и сут после тренировки испытываемая группа значительно больше времени проводила с новым несоциальным объектом, чем контрольная группа. Таким образом, введение NPS позволило продлить память распознавания объекта.

Как известно, БА сопровождается прогрессирующим снижением памяти, при введении испытуемым мышам Aβ 1-42 наблюдалось значительное нарушение памяти распознавания объектов. Прогрессирование данного состояния устранялось введением NPS [52]. Исследование R.W. Han и соавт. показало, что инфузия NPS мышам (линии Куньмин) в базолатеральное миндалевидное тело после тренировки улучшает долговременную память распознавания несоциальных объектов, которая была снижена за счет внутрибрюшинного введения пропранолола [53].

NPS играет ключевую роль в регуляции памяти и способности к обучению у грызунов [54]. Ингибирование активации NPSR вызывает нарушение обонятельной пространственной памяти. Эндогенный NPS играет важную роль в регуляции обонятельной пространственной памяти, возможно, за счет активации нейронов, несущих NPSR, в обонятельной коре и субиккулумном комплексе гиппокампа, но точные

механизмы, участвующие в обонятельной пространственной памяти, нарушенной антагонистами NPSR, еще предстоит определить [55].

P. Zhao и соавт. доказали влияние NPS на ключевые патогенетические звенья БА. Воздействие NPS анализировали как на мышцах дикого типа, так и на мышцах (линии APP/PS1) с генетической моделью БА. Восьмимесячным мышам непрерывно вводили внутривенно NPS в течение 2 нед, а затем проводили ИФА гиппокампа. По результатам анализа наблюдалось снижение интенсивности образования и последующего отложения бляшек Аβ за счет снижения активности γ-секретазы и фосфорилирования APP в Thr668 по сравнению с результатами ИФА контрольной группы мышей, которым внутривенно вводили физиологический раствор. Более того, при проведении водного лабиринта Морриса отмечалось постепенное уменьшение латентного периода в течение пяти дней обучения. Это свидетельствует о том, что NPS может не только улучшать пространственную память у мышей дикого типа, но и эффективно восстанавливать когнитивные нарушения и значительно увеличивать число активных нейронов в гиппокампе у мышей.

Нейропептид нормализовал экспрессию синапсина I и PSD95 в гиппокампе. Это свидетельствует о том, что NPS, вероятно, восстанавливает дефицит памяти за счет устранения нарушений синаптической пластичности гиппокампа [48]. В совокупности указанные экспериментальные данные дают возможность рассматривать NPS как потенциального кандидата для лечения БА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все исследования, затронутые и освещенные в данной статье, показали наличие взаимосвязи между действием нейропептидов и патогенезом болезни Альцгеймера. Точный механизм потенциального терапевтического действия нейропептидов еще только предстоит узнать, но тенденция в научной сфере и количество современных и достаточно крупных публикаций говорят нам о том, что это может произойти уже в ближайшем будущем.

При изучении такого сложного вопроса важно проводить не одно, а серию исследований, сравнивать эффекты от лечения нейропептидами и лекарственными препаратами, которые на данный момент входят в перечень клинических рекомендаций при терапии БА, а также проводить батарею поведенческих тестирований для более обширного понимания состояния испытуемых животных, тестировать в разные периоды времени с возможностью дальнейшего сравнения ранее полученных и более новых резуль-

татов между собой для определения отсроченных эффектов лечения.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Lane C.A., Hardy J., Schott J.M. Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 2018;25(1):59–70. DOI: 10.1111/ene.13439.
2. Athar T., Al Balushi K., Khan S.A. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Mol. Biol. Rep.* 2021;48(7):5629–5645. DOI: 10.1007/s11033-021-06512-9.
3. Breijyeh Z., Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020;25(24):5789. DOI: 10.3390/molecules25245789.
4. Mantzavinos V., Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis. *Curr. Alzheimer Res.* 2017;14(11):1149–1154. DOI: 10.2174/1567205014666170203125942.
5. Grossberg G.T., Tong G., Burke A.D., Tariot P.N. Present algorithms and future treatments for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2019;67(4):1157–1171. DOI: 10.3233/JAD-180903.
6. Briggs R., Kennelly S.P., O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin. Med. (Lond.)*. 2016;16(3):247–253. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-3-247.
7. Bordt E.A., Smith C.J., Demarest T.G., Bilbo S.D., Kingsbury M.A. Mitochondria, oxytocin, and vasopressin: unfolding the inflammatory protein response. *Neurotoxicity Res.* 2019;36(2):239–256. DOI: 10.1007/s12640-018-9962-7.
8. Szczepanska-Sadowska E., Wsol A., Cudnoch-Jedrzejewska A., Czarzasta K., Żera T. Multiple aspects of inappropriate action of renin-angiotensin, vasopressin, and oxytocin systems in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. *J. Clin. Med.* 2022;11(4):908. DOI: 10.3390/jcm11040908.
9. Caldwell H.K. Oxytocin and vasopressin: powerful regulators of social behavior. *Neuroscientist.* 2017;23(5):517–528. DOI: 10.1177/1073858417708284.
10. Dumais K.M., Veenema A.H. Vasopressin and oxytocin receptor systems in the brain: Sex differences and sex-specific regulation of social behavior. *Front. Neuroendocrinol.* 2016;40:1–23. DOI: 10.1016/j.yfrne.2015.04.003.
11. McCormack S.E., Blevins J.E., Lawson E.A. Metabolic effects of oxytocin. *Endocr. Rev.* 2020;41(2):121–145. DOI: 10.1210/endo/bnz012.
12. Kerem L., Lawson E.A. The effects of oxytocin on appetite regulation, food intake and metabolism in humans. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7737. DOI: 10.3390/ijms22147737.
13. Ludwig M., Apps D., Menzies J., Patel J.C., Rice M.E. Dendritic release of neurotransmitters. *Compr. Physiol.* 2016;7(1):235–252. DOI: 10.1002/cphy.c160007.
14. Johnson Z.V., Young L.J. Oxytocin and vasopressin neural networks: Implications for social behavioral diversity and translational neuroscience. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;76(Pt.A):87–98. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.034.
15. Abramova O., Zorkina Y., Ushakova V., Zubkov E., Morozova A., Chekhonin V. The role of oxytocin and vasopressin dysfunction in cognitive impairment and mental disorders. *Neuropeptides.* 2020;83:102079. DOI: 10.1016/j.npep.2020.102079.
16. Cilz N.I., Cymerblit-Sabba A., Young W.S. Oxytocin and vasopressin in the rodent hippocampus. *Genes Brain Behav.* 2019;18(1):e12535. DOI: 10.1111/gbb.12535.

17. Carter C.S., Kenkel W.M., MacLean E.L., Wilson S.R., Perkeybile A.M., Yee J.R. et al. Is oxytocin “nature’s medicine”? *Pharmacol. Rev.* 2020;72(4):829–861. DOI: 10.1124/pr.120.019398.
18. Pekarek B.T., Kochukov M., Lozzi B., Wu T., Hunt P.J., Tepe B. et al. Oxytocin signaling is necessary for synaptic maturation of adult-born neurons. *Genes Dev.* 2022;36(21-24):1100–1118. DOI: 10.1101/gad.349930.122.
19. Bidzan L., Bidzan M., Pačalska M. Aggressive and impulsive behavior in Alzheimer’s disease and progression of dementia. *Med. Sci. Monit.* 2012;18(3):CR182–189. DOI: 10.12659/msm.882523.
20. Cárdenas J., Blanca M.J., Carvajal F., Rubio S., Pedraza C. Emotional processing in healthy ageing, mild cognitive impairment, and Alzheimer’s disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18(5):2770. DOI: 10.3390/ijerph18052770.
21. Duan Y., Lu L., Chen J., Wu C., Liang J., Zheng Y. et al. Psychosocial interventions for Alzheimer’s disease cognitive symptoms: a Bayesian network meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):175. DOI: 10.1186/s12877-018-0864-6.
22. Caldwell H.K., Albers H.E. Oxytocin, vasopressin, and the motivational forces that drive social behaviors. *Curr. Top Behav. Neurosci.* 2016;27:51–103. DOI: 10.1007/7854\_2015\_390.
23. Lin Y.T., Hsieh T.Y., Tsai T.C., Chen C.C., Huang C.C., Hsu K.S. Conditional deletion of hippocampal CA2/CA3a oxytocin receptors impairs the persistence of long-term social recognition memory in mice. *J. Neurosci.* 2018;38(5):1218–1231. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1896-17.2017.
24. Raam T., McAvoy K.M., Besnard A., Veenema A.H., Sahay A. Hippocampal oxytocin receptors are necessary for discrimination of social stimuli. *Nat. Commun.* 2017;8(1):2001. DOI: 10.1038/s41467-017-02173-0.
25. Takahashi J., Yamada D., Ueta Y., Iwai T., Koga E., Tanabe M. et al. Oxytocin reverses A $\beta$ -induced impairment of hippocampal synaptic plasticity in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;528(1):174–178. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.04.046.
26. Takahashi J., Ueta Y., Yamada D., Sasaki-Hamada S., Iwai T., Akita T. et al. Intracerebroventricular administration of oxytocin and intranasal administration of the oxytocin derivative improve  $\beta$ -amyloid peptide (25-35)-induced memory impairment in mice. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 2022;42(4):492–501. DOI: 10.1002/npr2.12292.
27. Tanaka A., Furubayashi T., Arai M., Inoue D., Kimura S., Kiriya A. et al. Delivery of oxytocin to the brain for the treatment of autism spectrum disorder by nasal application. *Mol. Pharm.* 2018;15(3):1105–1111. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00991.
28. Quintana D.S., Lischke A., Grace S., Scheele D., Ma Y., Becker B. Advances in the field of intranasal oxytocin research: lessons learned and future directions for clinical research. *Mol. Psychiatry.* 2021;26(1):80–91. DOI: 10.1038/s41380-020-00864-7.
29. El-Ganainy S.O., Soliman O.A., Ghazy A.A., Allam M., Elbahnasi A.I., Mansour A.M. et al. Intranasal oxytocin attenuates cognitive impairment,  $\beta$ -amyloid burden and tau deposition in female rats with Alzheimer’s disease: interplay of ERK1/2/GSK3 $\beta$ /caspase-3. *Neurochem. Res.* 2022;47(8):2345–2356. DOI: 10.1007/s11064-022-03624-x.
30. Lemke G., Huang Y. The dense-core plaques of Alzheimer’s disease are granulomas. *J. Exp. Med.* 2022;219(8):e20212477. DOI: 10.1084/jem.20212477.
31. Simpson D.S.A., Oliver P.L. ROS generation in microglia: understanding oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(8):743. DOI: 10.3390/antiox9080743.
32. Edler M.K., Mhatre-Winters I., Richardson J.R. Microglia in Aging and Alzheimer’s Disease: A Comparative Species Review. *Cells.* 2021;10(5):1138. DOI: 10.3390/cells10051138.
33. Selles M.C., Fortuna J.T.S., de Faria Y.P.R., Siqueira L.D., Lima-Filho R., Longo B.M. et al. Oxytocin attenuates microglial activation and restores social and non-social memory in APP/PS1 Alzheimer model mice. *iScience.* 2023;26(4):106545. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106545.
34. Горина Я.В., Салмина А.Б., Кувачева Н.В., Комлева Ю.К., Морозова Г.А., Демко И.В., Петрова М.М. Нейровоспаление и инсулинорезистентность при болезни Альцгеймера. *Сибирскмедобозр.* 2014;4:11–19.
35. Inoue T., Yamakage H., Tanaka M., Kusakabe T., Shimatsu A., Satoh-Asahara N. Oxytocin suppresses inflammatory responses induced by lipopolysaccharide through inhibition of the eIF-2-ATF4 pathway in mouse microglia. *Cells.* 2019;8(6):527. DOI: 10.3390/cells8060527.
36. Roth C.L., D’Ambrosio G., Elfers C. Activation of nuclear factor kappa B pathway and reduction of hypothalamic oxytocin following hypothalamic lesions. *J. Syst. Integr. Neurosci.* 2016;2(1):79–84. DOI: 10.15761/JSIN.1000114.
37. Yuan L., Liu S., Bai X., Gao Y., Liu G., Wang X. et al. Oxytocin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in microglial cells and attenuates microglial activation in lipopolysaccharide-treated mice. *J. Neuroinflammation.* 2016;13(1):77. DOI: 10.1186/s12974-016-0541-7.
38. Huang Y., Happonen K.E., Burrola P.G., O’Connor C., Hah N., Huang L. et al. Microglia use TAM receptors to detect and engulf amyloid  $\beta$  plaques. *Nat. Immunol.* 2021;22(5):586–594. DOI: 10.1038/s41590-021-00913-5.
39. Van den Burg E.H., Stindl J., Grund T., Neumann I.D., Strauss O. Oxytocin stimulates extracellular Ca<sup>2+</sup> influx through TRPV2 channels in hypothalamic neurons to exert its anxiolytic effects. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(13):2938–2947. DOI: 10.1038/npp.2015.147.
40. Zhang X., Zhao F., Wang C., Zhang J., Bai Y., Zhou F. et al. AVP(4-8) Improves cognitive behaviors and hippocampal synaptic plasticity in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer’s disease. *Neurosci. Bull.* 2020;36(3):254–262. DOI: 10.1007/s12264-019-00434-0.
41. Finton C.J., Ophir A.G. Developmental exposure to intranasal vasopressin impacts adult prairie vole spatial memory. *Psychoneuroendocrinology.* 2022;141:105750. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2022.105750.
42. Yang C., Zhang X., Gao J., Wang M., Yang Z. Arginine vasopressin ameliorates spatial learning impairments in chronic cerebral hypoperfusion via V1a receptor and autophagy signaling partially. *Transl. Psychiatry.* 2017;7(7):e1174. DOI: 10.1038/tp.2017.121.
43. Cymerblit-Sabba A., Walsh C., Duan K.Z., Song J.,

- Holmes O., Young W.S. Simultaneous knockouts of the oxytocin and vasopressin 1b receptors in hippocampal CA2 impair social memory. *BioRxiv*. 2023;2023. DOI: 10.1101/2023.01.30.526271.
44. Varga J., Klausz B., Domokos Á., Kálmán S., Pákási M., Szűcs S. et al. Increase in Alzheimer's related markers precedes memory disturbances: studies in vasopressin-deficient Brattleboro rat. *Brain Res. Bull.* 2014;100:6–13. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2013.10.010.
45. Pan Y.F., Jia X.T., Wang X.H., Chen X.R., Li Q.S., Gao X.P. et al. Arginine vasopressin remodels the spontaneous discharges disturbed by amyloid  $\beta$  protein in hippocampal CA1 region of rats. *Regul. Pept.* 2013;183:7–12. DOI: 10.1016/j.regpep.2013.03.003.
46. Smith A.S., Williams Avram S.K., Cymerblit-Sabba A., Song J., Young W.S. Targeted activation of the hippocampal CA2 area strongly enhances social memory. *Mol. Psychiatry*. 2016;21(8):1137–1144. DOI: 10.1038/mp.2015.189.
47. Lukas M., Neumann I.D. Nasal application of neuropeptide S reduces anxiety and prolongs memory in rats: social versus non-social effects. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):398–405. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.016.
48. Zhao P., Qian X., Nie Y., Sun E., Wang Z., Wu J. et al. Neuropeptide S ameliorates cognitive impairment of APP/PS1 transgenic mice by promoting synaptic plasticity and reducing A $\beta$  deposition. *Front. Behav. Neurosci.* 2019;13:138. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00138.
49. Liu X., Si W., Garau C., Jüngling K., Pape H.C., Schulz S., Reinscheid R.K. Neuropeptide S precursor knockout mice display memory and arousal deficits. *Eur. J. Neurosci.* 2017;46(1):1689–1700. DOI: 10.1111/ejn.13613.
50. Grund T., Neumann I.D. Neuropeptide S induces acute anxiety by phospholipase C-dependent signaling within the medial amygdala. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(5):1156–1163. DOI: 10.1038/npp.2017.169.
51. Grund T., Goyon S., Li Y., Eliava M., Liu H., Charlet A. et al. Neuropeptide S activates paraventricular oxytocin neurons to induce anxiety. *J. Neurosci.* 2017;37(50):12214–12225. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2161-17.2017.
52. Han R.W., Zhang R.S., Xu H.J., Chang M., Peng Y.L., Wang R. Neuropeptide S enhances memory and mitigates memory impairment induced by MK801, scopolamine or A $\beta_{1-42}$  in mice novel object and object location recognition tasks. *Neuropharmacology*. 2013;70:261–267. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.02.002.
53. Han R.W., Xu H.J., Zhang R.S., Wang P., Chang M., Peng Y.L. et al. Neuropeptide S interacts with the basolateral amygdala noradrenergic system in facilitating object recognition memory consolidation. *Neurobiol. Learn Mem.* 2014;107:32–36. DOI: 10.1016/j.nlm.2013.10.010.
54. Li C., Wu X.J., Li W. Neuropeptide S promotes maintenance of newly formed dendritic spines and performance improvement after motor learning in mice. *Peptides*. 2022;156:170860. DOI: 10.1016/j.peptides.2022.170860.
55. Wang C., Xin L., Cai C.C., Cong C.Y., Xie J.F., Kong X.P. et al. Neuropeptide S displays as a key neuromodulator in olfactory spatial memory. *Chem. Senses*. 2020;45(3):195–202. DOI: 10.1093/chemse/bjaa003.

## Вклад авторов

Авлиякульева А.М., Киндякова Е.К. – поиск и анализ статей, оформление рукописи, создание рисунков. Кузьмина С.В. – обсуждение концепции статьи, окончательное редактирование рукописи для публикации. Горина Я.В., Лопатина О.Л. – разработка концепции, поиск статей, редактирование рукописи.

## Информация об авторах

**Авлиякульева Айлар Мередовна** – ассистент, кафедра биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, мл. науч. сотрудник, лаборатория социальных нейронаук, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, ailara@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0009-8457-4581>

**Киндякова Екатерина Константиновна** – ассистент, кафедра биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, мл. науч. сотрудник, лаборатория социальных нейронаук, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, kindyakova13@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3803-1490>

**Кузьмина Светлана Валерьевна** – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры психиатрии и медицинской психологии, Казанский ГМУ, г. Казань, skouzmina21@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7330-1213>

**Горина Яна Валерьевна** – д-р биол. наук, доцент, кафедра биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ст. науч. сотрудник, лаборатория социальных нейронаук, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; кафедра биофизики, ИФБиТ, СФУ, г. Красноярск, yana\_20@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3341-1557>

**Лопатина Ольга Леонидовна** – д-р биол. наук, доцент, профессор кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель лаборатории социальных нейронаук, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; профессор кафедры биофизики, ИФБиТ, СФУ, г. Красноярск, ol.lopatina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7884-2721>

(✉) Авлиякульева Айлар Мередовна, ailara@bk.ru

Поступила в редакцию 10.11.2023;  
одобрена после рецензирования 07.12.2023;  
принята к публикации 21.12.2023