

Literature

1. Atlas of modernization of Russia and its regions: socio-economic and socio-cultural trends and problems / Collective scientific work. Comp. and publ. editor, Corresponding Member of the RAS N.I. Lapin. – M.: Publishing House «The Whole World» («Ves Mir»), 2016. – P. 274-292.
2. Natural migration of the population in the context of the subjects of the Russian Federation [Electronic resource]. – Mode of access: (Date of access: 11.10.2021).
3. Zavalny T.D. Demographic problems of the Far Eastern Federal District // International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2016. – № 7-5. – P. 901-903.
4. Kazakova E.V. Management of risk factors forming the basis of the quality of medical care and life in the Far Eastern Federal District // Pacific Medical Journal. – 2017. – № 3. – P. 66-69.
5. Kiselev S.N. Trends of demographic burden and economic growth of the population of the Far Eastern Federal District in the early 21-st century // Far Eastern Medical Journal. – 2017. – № 1. – P. 78-82.
6. Maklashova E.G. The Far East in the context of statistics: the main socio-economic indicators and population migration // Regional Problems. – 2016. – Vol. 19, № 2. – P. 66-74.
7. Rasskazova V.N., Kiku P.F., Sakharova O.B., Volkova M.V., Tuchina M.E., Tregubenko A.Yu. Demographic situation in Primorsky Territory // Human Ecology. – 2021. – № 9. – P. 34-42.
8. The population of the Russian Federation by gender and age as of January 1, 2021 (Statistical Bulletin) [Electronic resource]. – Mode of access: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul\\_chislen\\_nasel-pv\\_01-01-2021.pdf](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf) (Date of access: 11.10.2021).

**Координаты для связи с авторами:** *Транковская Лидия Викторовна* – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гигиены, тел. +7-914-967-01-17, e-mail: [trankovskaya@mail.ru](mailto:trankovskaya@mail.ru); *Грицина Ольга Павловна* – канд. мед. наук, доцент кафедры гигиены ТГМУ, тел. +7-924-234-95-58, e-mail: [g2010o@mail.ru](mailto:g2010o@mail.ru); *Яценко Анна Константиновна* – канд. мед. наук, доцент института стоматологии ТГМУ, тел. +7-902-482-18-21, e-mail: [annakonstt@mail.ru](mailto:annakonstt@mail.ru); *Тарасенко Галина Алексеевна* – канд. мед. наук, доцент кафедры гигиены ТГМУ, тел. +7-914-792-00-40, e-mail: [tarasenkotgmu@yandex.ru](mailto:tarasenkotgmu@yandex.ru).



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2021-4-18>

УДК 612.821+ 616.89-008.454:159.922

**И.П. Логинов**, **С.З. Савин**, **Е.В. Солодка**

## НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ РАССТРОЙСТВ ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

*Дальневосточный государственный медицинский университет,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: [наука@mail.fesmu.ru](mailto:наука@mail.fesmu.ru), г. Хабаровск*

### Резюме

Современные представления об этиопатогенезе являются важнейшим фактором понимания аффективной психической патологии, в частности, депрессивного расстройства. В патогенезе депрессивных расстройств и суицидального поведения важная роль принадлежит нейробиологическим процессам и нейрохимическим структурам центральной нервной системы. Аналитическое исследование отечественной и зарубежной литературы проведено для получения сведений о нейробиологических факторах развития депрессивных расстройств и выяснении причин и факторов риска суицидального поведения вследствие депрессий. Проведен систематический поиск научных публикаций по нейробиологическим аспектам исследований причин и факторов риска расстройств депрессивного спектра. Анализ результатов актуальных нейробиологических исследований в области этиологии и формирования депрессивных нарушений с суицидальным поведением способствует разработке эффективных средств превенции и лечения расстройств депрессивного спектра.

**Ключевые слова:** нейробиология, депрессивные расстройства (ДР), суицидальное поведение, подростки, превенция.



I.P. Loginov, S.Z. Savin, E.V. Solodkaya

NEUROBIOLOGICAL ASPECTS OF RESEARCH ON DEPRESSIVE SPECTRUM DISORDERS  
(ANALYTICAL REVIEW)

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

## Abstract

Modern ideas about etiopathogenesis are the most important factor in understanding affective mental pathology, in particular, depressive disorder. In the pathogenesis of depressive disorders and suicidal behavior, an important role belongs to neurobiological processes and neurochemical structures of the central nervous system. An analytical study of domestic and foreign literature was carried out to obtain information about the neurobiological factors in the development of depressive disorders and to elucidate the causes and risk factors of suicidal behavior due to depression. A systematic search of scientific publications on the neurobiological aspects of research into the causes and risk factors of depressive spectrum disorders was carried out. Analysis of the results of relevant neurobiological studies in the field of etiology and the formation of depressive disorders with suicidal behavior contributes to the development of effective means of prevention and treatment of depressive spectrum disorders.

*Key words:* neurobiology, depressed disorders, suicidal behavior, adolescents, prevention.

Депрессивные расстройства – самые распространенные и изнурительные состояния психического здоровья, лежащие в основе этиология и патофизиология которых все еще относительно плохо изучены. В настоящее время в подростковой психиатрии, в частности, намечились определенные перспективы в понимании психонейробиологических алгоритмов формирования ДР. Все больше авторов признает, что развитие этой психической патологии зависит от сочетания субъективной значимости психо-травмирующей ситуации, тяжести заболевания, продолжительности и нейрогенетической степени предрасположенности подростка к развитию депрессии [1, 4, 17, 19, 33]. Изучение такого контингента дает возможность выявить его нейробиологические, клинические, личностно-психологические и социальные факторы риска для разработки превентивных мероприятий. Сравнение факторов риска, влияющих на клинику заболевания, в настоящее время затруднено из-за разных методологических подходов.

В частности, выделяются различные варианты ДР, их синдромологическая структура, и, кроме того, критерии отбора контингента исследования [11, 19, 25, 46, 49]. Избегать многих из вышеуказанных недочетов позволяют междисциплинарные исследования, основным правилом которых является соблюдение принципа унифицированности, использование единых диагностических критериев, согласованность по возрастным, клинико-социальным и личностно-психологическим параметрам, использование идентичной карты обследования и тестов [3]. Современные нейробиологические концепции этиопатогенеза являются важным звеном в процессе понимания аффективной патологии и, в частности, ДР [1, 28, 31, 37].

*Цель работы* – аналитическое исследование отечественной и зарубежной литературы для получения сведений о нейробиологических аспектах развития ДР и выяснении причин и факторов риска суицидального поведения вследствие депрессий.

## Материалы и методы

Проведение систематического поиска научных публикаций по нейробиологическим аспектам исследований причин и факторов риска расстройств депрессивного спектра. Для поиска литературы использованы электронные базы *Google Scholar*, Pubmed, Medline и Elibrary, электронные ресурсы сайтов научно-исследовательских центров по профилактике и лечению депрессий. Глубина научно-исследовательского поиска составила 15 лет, период поиска с 2005 по 2020 гг.

Нужно отметить, что отечественные публикации по этой тематике довольно редкие и в основном посвящены нейробиологическим вопросам генетики и фармакологии ДР [1, 3, 5, 6]. Среди многочисленных зарубежных источников сначала обратимся к публикациям о прошлом проблемы и кратко рассмотрим те, что уже дали вклад на рубеже тысячелетий в нейробиологические исследования о депрессии. При этом нами охватывается также нейрохимический, нейроэндокринный, анатомический, иммунологический, когнитивный, функциональный и структурный уровни описания проблемы [4, 8, 10, 11, 13, 19, 23, 32, 38]. ДР составляют одну из ведущих причин инвалидности

во всем мире [1, 17, 29, 47]. Клинически ДР характеризуются длительным присутствием специфических соматических и когнитивных нарушений в сочетании с грустным, пустым или раздражительным настроением или ангедонией [1, 3, 11, 14, 17, 33]. В последние десятилетия использовались разные направления нейробиологических исследований ДР, чтобы лучше понять этиологические и патофизиологические факторы, которые способствуют развитию и поддержанию депрессивных симптомов. Эти исследовательские усилия позволили получить важную информацию на нескольких уровнях описания, связывая депрессию с аномалиями в генах, системах нейротрансмиттеров, нейроэндокринных системах, функциональной и структурной анатомии мозга и познании [7, 9, 11, 18, 26]. Принято считать, что анатомическим субстратом эмоций являются структуры мозга, которые являются частью так называемой лимбической системы – гиппокамп с проводящими путями, прозрачная перегородка, ядра миндалины и поясная извилина [40, 45, 47]. Нарушение цикла сон/бодрствование при депрессии свидетельствует о вовлечении в патогенез ряда ядер, лежащих в ретикулярной формации туловища, моста и

среднего мозга. Эти структуры вместе с гиппокампом часто называют лимбико-ретикулярным комплексом. Широкий спектр вегетативных нарушений, наблюдаемых при ДР, свидетельствует о вовлечении в их патогенез центральных отделов вегетативной нервной системы и гипоталамо-гипофизарной системы [2, 7, 11, 39, 42]. Кроме того, при ДР отмечаются нарушения ряда высших (корковых) функций: изменение цветового восприятия, нарушение движений глаз, замедление моторики, затруднения мышления и когнитивные дисфункции, что требует включения следующих зон коры головного мозга в структуру структур, участвующих в патогенезе депрессии – затылочных, нижних теменных, теменно-височных, префронтальных, орбитофронтальных и базальных ганглиев соответственно [1, 8, 15, 17]. Практически весь мозг, а также нейроэндокринную систему можно рассматривать как морфологический субстрат эмоций и эмоциональных расстройств [12, 15, 40, 42]. Таким образом, ДР – это сложные нейробиологические состояния, и теперь ясно, что они связаны с широким спектром физиологических и когнитивных аномалий. Большое количество патологических признаков, выявленных в последние десятилетия, стимулировало развитие целого ряда не обязательно исключаящих друг друга теорий депрессии, которые объясняют развитие клинических симптомов дисфункциями на разных уровнях нейробиологического описания [42, 45, 47]. Завершить ретроспективную часть обзора можно выводом о том, что нейробиологический подход к ДР позволил исследовать все периоды жизни – от эмбриона и рождения до зрелости и смерти как единое целое [3, 6, 8, 15, 47].

С современной клинической точки зрения, наиболее значимые нейробиологические открытия, связанные с ДР – нейротрансмиттерные (нейрохимические) аномалии, при этом наибольшее внимание привлекают моноамины (серотонин, норадреналин и дофамин). Ранние наблюдения способности трициклических антидепрессантов снимать симптомы ДР и усиливать активность серотонина и норадреналина вызвали широкий спектр нейрохимических исследований у пациентов с депрессией [2, 8, 12, 15, 20, 21, 29]. Первые сообщения о нарушении моноаминергической функции при ДР были довольно ограничены методами, на которых они были основаны (например, измерения уровней нейротрансмиттеров, их предшественников или их метаболитов в плазме, спинномозговой жидкости или посмертной ткани мозга), они имели больше недавно были дополнены исследованиями с использованием улучшенных методологий, таких как визуализация мозга с радиоактивно мечеными лигандами рецепторов [6, 8, 10, 13, 20, 24, 29, 35, 36, 48]. Таким образом, ДР связана со снижением связывания переносчика серотонина в среднем мозге и миндалине [20, 33], снижением связывания рецептора 5-HT<sub>1A</sub> во фронтальной, височной и лимбической областях [40, 45, 49] и повышенной плотности моноаминоксидазы А [32], и все эти результаты согласуются с идеей о некоторой моноаминергической дисфункции. Примечательно, что о некоторых нарушениях функции моноаминов сообщалось не только у пациентов во время острых депрессивных эпизодов, но

и в период ремиссии [12]. Такое наблюдение привело некоторых авторов к постулату, что эти функции могут фактически представлять нейробиологические корреляты некоторой типичной уязвимости или т.н. «шрамов», оставленных предыдущими депрессивными эпизодами, а не представлять маркеры острой депрессии [8, 12, 47]. Кроме того, исследования, изучающие эффекты экспериментальных манипуляций с активностью моноаминергического пути, например, путем ограничения доступности триптофана, предшественника серотонина, сообщают, что только у тех, кто ранее страдал от депрессивных эпизодов или у кого была семейная история ДР, развивается депрессивно-подобное симптомы в ответ на нарушение функции моноаминов [12, 41]. Таким образом, неспособность вызвать депрессию у людей, не подверженных этому расстройству, предполагает, что одного нарушения активности моноаминового пути, вероятно, недостаточно, чтобы вызвать депрессивные эпизоды [12, 46].

Несмотря на то, что в последние десятилетия основное внимание уделялось моноаминам, накапливаются сведения об изменениях в других системах нейромедиаторов, связанных с ДР, в частности, в системе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [13] и глутаматная система [39, 43]. Например, в плазме и спинномозговой жидкости пациентов с ДР неоднократно сообщалось о снижении уровней ГАМК [39, 41]. Были и сообщения о снижении плотности специфических ГАМК-ергических интернейронов в префронтальных и затылочных областях коры у пациентов с депрессией [44, 46], а исследования магнитно-резонансной спектроскопии показали снижение ГАМК в затылочная кора и передняя поясная извилина коры [12, 39]. Аномалии глутамата в плазме, сыворотке, спинномозговой жидкости и ткани мозга также были описаны у пациентов с депрессией [39], а визуализация с помощью магнитно-резонансной спектроскопии дала некоторые доказательства снижения уровня глутамата, особенно в передних отделах мозга [12, 13, 50]. Кроме того, кетамин, антагонист глутаматергического рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), неоднократно демонстрировал быстрое антидепрессивное действие [25].

Нейроэндокринные исследования выявили некоторые связи между функционированием эндокринной системы и клинической ДР. Клиницисты отметили, что у пациентов, страдающих различными эндокринными расстройствами (например, болезнью Кушинга), часто развиваются симптомы ДР [12, 40]. В свою очередь, у пациентов с депрессией наблюдается ряд аномалий в оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (НРА), в первую очередь тонкие признаки гиперсекреции кортизола. Например, ДР была связана с повышенным 24-часовым уровнем кортизола в крови, снижением подавления секреции кортизола после введения дексаметазона, повышением уровня кортизола в слюне в бодрствующем состоянии, увеличением объема надпочечников и снижением количества глюкокортикоидных рецепторов как в головном мозге, так и на периферии [12, 46]. Более того, ДР часто сопровождается сопутствующими заболеваниями (например, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями) и



долгосрочными последствиями (например, уменьшением объема гиппокампа и когнитивными нарушениями), которые согласуются с повышенным долгосрочным воздействием глюкокортикоидов [10]. Совсем недавно выяснили, что другие эндокринные системы (например, вазопрессин, окситоцин или мелатонин) также были вовлечены в развитие депрессивных симптомов [12, 34, 44]. Однако ни их патофизиологическая роль, ни их клиническая значимость подробно пока не выяснены. ДР также связаны с аномалиями в иммунной системе, особенно с повышением уровней воспалительных биомаркеров (например, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа или интерлейкина-6) [9, 12, 48]. Также известно, что лечение препаратами, регулирующими иммунную систему (например, интерфероном альфа), может вызывать симптомы депрессии [15, 18, 24]. Один причинный механизм, с помощью которого воспалительные процессы, как предполагается, приводят к развитию ДР, заключается в индукции фермента, метаболизирующего триптофан (индоламин-2,3-диоксигеназа), вызывающего снижение доступности триптофана-предшественника серотонина и увеличение производства потенциально нейротоксический метаболит хинолиновой кислоты [12, 18]. В соответствии с этими соображениями были проведены клинические испытания противовоспалительного лечения пациентов с ДР, которые в некоторых случаях дали многообещающие результаты [26, 32].

С анатомической точки зрения, ДР связана со структурными и функциональными аномалиями в лимбико-кортико-стриато-паллидо-таламическом пути, который включает орбито-фронтальную кору, переднюю поясную кору, базальные ганглии, гиппокамп, парагиппокамп и миндалевидное тело [15, 30]. Структурно-анатомические аномалии у людей с ДР описаны как для серого, так и для белого вещества [15]. Постоянно сообщаемые аномалии серого вещества, связанные с ДР, включают уменьшение объемов гиппокампа, префронтальной коры, орбитофронтальной коры, (субгенуальной) передней поясной коры и структур базальных ганглиев [8, 15]. На сегодняшний день неясно, что именно вызывает это уменьшение объема серого вещества, однако повышенная гибель нейронов и глиальных клеток, а также снижение нейрогенеза у взрослых, по-видимому, имеют значение [16, 46]. Поражения белого вещества особенно заметны при ДР в позднем возрасте и, как считается, имеют в основном ишемическое происхождение [6, 15, 21, 22]. Доминирующая теория предполагает, что эти поражения белого вещества могут вызывать депрессивную симптоматику, прерывая лимбические проекции на лобную кору, которые играют решающую роль в регуляции настроения [15, 26]. Интересно, что более высокие уровни поражения белого вещества были связаны с более поздним началом ДР, большей клинической тяжестью, худшим клиническим исходом и конкретными клиническими симптомами (например, апатией и психомоторной отсталостью), что побудило некоторых исследователей и клиницистов считать их субстратом патофизиологически особого типа депрессии [8, 12].

В перспективных исследованиях функциональной визуализации пациентов с ДР будут изучены модели активности мозга, связанные с задачами и в состоянии покоя [27, 50]. Нарушения мозгового кровотока (и/или метаболизма), измеренные с помощью однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), относительно часто регистрируются для префронтальной коры (орбитофронтальной коры), дорсолатеральная и дорсомедиальная кора), передняя поясная корка (особенно субгенуальная область), миндалины, таламус и структуры базальных ганглиев [12, 15]. Кроме того, исследования функциональной связности выявили доказательства различных нарушений связности у пациентов с ДР в соответствии с идеей о том, что дефицит сетевого уровня также может играть важную патофизиологическую роль. Лимбико-кортико-стриато-паллидо-таламическая цепь включает в себя несколько отдельных функциональных сетей: сеть когнитивного контроля, сеть режима по умолчанию, аффективную сеть и сеть значимости, и аномалии были обнаружены как внутри, так и меж этими сетями у пациентов с депрессией [15]. Наконец, будущие исследования ДР должны удовлетворить потребность в лучшем переводе нейробиологических идей в клиническую практику. Несмотря на недавний прогресс, нейробиологические исследования слабо повлияли на клиническое лечение пациентов с ДР. Поэтому в будущем должно найти возможности для более эффективного применения уже установленных знаний клинически корректными способами. Такие «трансляционные» усилия не должны быть нацелены исключительно на серьезные изменения парадигмы клинического лечения (например, разработка совершенно нового антидепрессанта), но могут также решать сравнительно более мелкие проблемы, решение которых, однако, все же может иметь большое влияние на клиническую практику и будущие исследования. В качестве примера желательно найти надежные биомаркеры ответа на лечение антидепрессантами, которые можно было бы измерить на ранней стадии лечения. Такие биомаркеры не только облегчат прогнозирование эффективности данного антидепрессанта у отдельного пациента, но также могут оказаться полезными для ускорения процессов принятия решений при разработке новых антидепрессивных вмешательств. Необходимо также изучить роль различных бактерий, обитающих в кишечнике, способных не только влиять на серотонинергическую систему и ГАМКергическую систему, но и регулировать реакцию на стресс [14, 31].

В обзоре рассмотрен ряд ключевых открытий, сделанных в сфере нейробиологических исследований на тему ДР за последние десятилетия. Выявлено, что ДР связана с широким спектром аномалий на разных уровнях нейробиологического описания, начиная от молекул и клеток до мозговых цепей и когнитивных механизмов. Основываясь на этом кратком обзоре, определим три потенциальных направления будущих научных исследований. Во-первых, разработка интегрированной нейробиологической модели ДР (и

лечения антидепрессантами), которая обеспечивает механистические связи между аномалиями и эффектами антидепрессивных вмешательств на различных уровнях нейробиологического описания, разделяя различные патофизиологические траектории, ведущие к депрессивной симптоматике. Второй – продолжение поиска этиологических и патофизиологических факторов, влияющих на развитие ДР, особенно за пределами непосредственных границ мозга. И, в-третьих, усиление внимания к трансляционным усилиям, которые используют установленные базовые нейробиологические идеи для улучшения клинической практики и исследований. Будущие разработки могут опираться на три важных направления исследования: во-первых, разработка интегрированной нейробиологической модели ДР и ее лечения, в которой различные уровни описания могут быть механистически связаны, и в которых могут быть идентифицированы различные

патофизиологические траектории, ведущие к депрессивной симптоматике. Во-вторых, постоянный поиск потенциально игнорируемых патофизиологических факторов, особенно за пределами непосредственных границ мозга. И, в-третьих, улучшение перевода нейробиологических идей в помощь и продвижение клинической практики и комплексных исследований. Знание нейробиологических основ этиопатогенеза является важным при анализе распространенности и развития ДР и помогает в своевременной диагностике и профилактике аффективной патологии, являясь решающим звеном в процессе проведения эффективного мониторинга и моделирования исследуемой нозологии.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-013-00018.*

### Литература

1. Аведисова А.С. Клиническая типология атипичной депрессии при биполярном и монополярном аффективном расстройстве // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 3. – С. 18-23.
2. Бохан Н.А. Иванова С.А., Левчук Л.А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и агрессивного поведения. – Томск: Изд-во «Иван Фёдоров», 2013. – 102 с.
3. Вавилова Е.А., Солодкая Е.В., Логинов И.П. Роль полиморфизмов серотонинэргической системы в патогенезе депрессий и суицидального поведения (аналитический обзор) // Дальневосточный медицинский журнал, 2020. – № 4. – С. 78-84.
4. Копейко Г.И., Артюх В.В. Особенности клинического действия антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при лечении эрдогенных депрессий юношеского возраста // Практическая медицина. – 2012. – № 2 (57). – С. 100-104.
5. Лебедева Н.Б., Ардашова Н.Ю., Барбараш О.Л. Связь полиморфных вариантов генов серотонинэргической системы с депрессией и ишемической болезнью сердца (обзор литературы) // СМЖ. – 2016. – № 3. – С. 16-22.
6. Ушакова В.М., Морозова А.Ю., Резник А.М., Костюк Г.П., Чехонин В.П. Молекулярно-биологические аспекты депрессивных состояний: современный взгляд на проблему // Молекулярная биология. – 2020. – № 54 (5). – С. 725-749.
7. Amidfar M., Colic L., Walter M., Kim Y.-K. Biomarkers of Major Depression Related to Serotonin Receptors // Current Psychiatry Reviews. – 2018. – Vol. 14 (4). – P. 239-244. doi:10.2174/1573400514666181016115747.
8. Bhagwagar Z., Cowen P.J. It's not over when it's over: persistent neurobiological abnormalities in recovered depressed patients // Psychological Medicine. – 2008. – № 38 (3). – P. 307-313.
9. Bleys D., Luyten P., Soenens B., Claes S. Gene-environment interactions between stress and 5-HTTLPR in depression: A meta-analytic update // Journal of Affective Disorder. – 2018. – № 226. – P. 339-345. doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.050.
10. Brown G.W., Ban M., Craig T.K., Harris T.O., Herbert J., Uher R. Serotonin transporter length polymorphism, childhood maltreatment, and chronic depression: a specific gene-environment interaction // Depress. Anxiety. – 2013. – Vol. 30, № 1. – P. 5-13. DOI: 10.1002/da.21982.
11. Chan S.W., Goodwin G.M., Harmer C.J. Highly neurotic never-depressed students have negative biases in information processing // Psychological Medicine. – 2007. – № 37 (9). – P. 1281-1291.
12. Cowen P.J. Neuroendocrine and neurochemical processes in depression. DeRubeis R.J., Strunk D.R. (eds) // The Oxford Handbook of Mood Disorders. Oxford: Oxford University Press. – 2015. – P. 190-200.
13. Croarkin P.E., Levinson A.J., Daskalakis Z.J. Evidence for GABAergic inhibitory deficits in major depressive disorder // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2011. – № 35 (3). – P. 818-825.
14. Dash S., Clarke G., Berk M. The gut microbiome and diet in psychiatry: Focus on depression // Current Opinion in Psychiatry. – 2015. – № 28 (1). – P. 1-6.
15. Disabato B., Bauer I.E., Soares J.C. Neural structure and organization of mood pathology. In: DeRubeis, R.J., Strunk, D.R. (eds) // The Oxford Handbook of Mood Disorders. Oxford: Oxford University Press. – 2016. – P. 214-226.
16. Elder B.L., Mosack V. Genetics of depression: an overview of the current science // Issues Ment Health Nurs. – 2011. – Vol. 32 (4). – P. 192-202.
17. Friedrich M.J. Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World // JAMA. – 2017. – № 317 (15). – P. 1517. DOI: 10.1001/jama.2017.3826.
18. Gonda X., Fountoulakis K.N., Juhasz G., Rihmer Z., Lazary J., Laszik A., Akiskal H.S., Bagdy G. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2009. – № 259. – P. 174-178.



19. Goodyer I.M., Dubicka B., Wilkinson P., et al. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression treated by selective serotonin reuptake inhibitors // *The ADAPT trial*. – Health Technol Assess. – 2008. – Vol. 12. – P. 12-14.
20. Gryglewsk G., Lanzenberger R., Kranz G.S. Meta-analysis of molecular imaging of serotonin transporters in major depression // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2014. – № 34 (7). – P. 1096-1103.
21. Harmer C.J., Pringle A. Neuropsychological mechanisms of depression and treatment. DeRubeis R.J., Strunk D.R. (eds) // *The Oxford Handbook of Mood Disorders*. Oxford: Oxford University Press. – 2016. – P. 201-213.
22. Hwang J.W., Egorova N., Yang X.Q. Sub-threshold depression is associated with impaired resting-state functional connectivity of the cognitive control network // *Translational Psychiatry*. – 2015. – Vol. 5. – P. 683.
23. Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update // *Metabolism*. – 2005. – № 54 (5 Suppl 1). – P. 24-27. doi: 10.1016/j.metabol.2005.01.009.
24. Kaltenboeck A., Harmer C. The neuroscience of depressive disorders: A brief review of the past and some considerations about the future // *Brain and Neuroscience Advances*. – 2018. – PubMed <https://doi.org/10.1177/2398212818799269>.
25. Kishimoto T., Chawla J.M., Hagi K. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: A meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories // *Psychological Medicine*. 2016. – № 46 (7). – P. 1459-1472.
26. Kohler O., Benros M.E., Nordentof, M. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *JAMA Psychiatry*. – 2014. – P. № 71 (12). – P. 1381-1391.
27. Kosykh N.E., Levkova E.A., Savin S.Z. Method of virtual information modeling of living system // *Abstracts of International Conference «Mathematical modelling in biomedicine»*. – M.: RUDN University, 2019. – P. 55.
28. Lee Y. Association between the BDNF Val66Met Polymorphism and Chronicity of Depression // *Psychiatry Investig*. – 2013. – Vol. 10 (1) – P. 56-61.
29. Li Z., Ruan M., Chen J., Fang Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Application // *Neurosci. Bull.* – 2020. – P. 1-18. Doi: 10.1007/s12264-021-00638-3.
30. Maletic V., Robinson M., Oakes T., Iyengar S., Ball S.G., Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings // *Int J Clin Pract*. – 2007. – № 61 (12): – P. 2030-2040. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x.
31. Mayer E.A., Knight R., Mazmanian S.K. Gut microbes and the brain: Paradigm shift in neuroscience // *Journal of Neuroscience*. – 2014. – № 34 (46). – P. 15490-15496.
32. Meyer J.H., Ginovart N., Boovariwala A. () Elevated monoamine oxidase A levels in the brain: An explanation for the monoamine imbalance of major depression // *Archives of General Psychiatry*. – 2006. – № 63 (11). – P. 1209-1216.
33. Michael S.L., Merlo C.L., Basch C.E., Wentzel K.R., Wechler H. Critical Connections: Health and Academics // *Journal of School Health*. – 2015. – Vol. 85, № 11. – P. 740-758.
34. Neumann I.D., Landgraf R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: Implications for anxiety, depression, and social behaviors // *Trends in Neurosciences*. – 2012. – № 35 (11). – P. 649-659.
35. Ju A., Fernandez-Arroyo B., Wu Y., Jacky D., Beyeler A. Expression of serotonin 1A and 2A receptors in molecular and projection-defined neurons of the mouse insular cortex // *Molecular brain*. – 2020. – № 13. – Article 99. Режим доступа: <https://molecularbrain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13041-020-00605-5>. (дата обращения 28.04.2021).
36. Palazidou E. Neurobiology of Major Depressive Disorder // *British Medical Bulletin*. – 2012. – Vol. 101 (1). – P. 127-145.
37. Roiser J.P., Sahakian B.J. Information processing in mood disorders // *The Oxford Handbook of Mood Disorders*. DeRubeis R.J., Strunk D.R. (eds). – Oxford: Oxford University Press, 2016 – P. 179-189.
38. Rot M., Mathew S.J., Charney D.S. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder // *CMAJ*. – 2009. – № 180 (3). – P. 305-313.
39. Sanacora G., Zarate C.A., Krystal J.H. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2008. – № 7 (5). – P. 426-437.
40. Shao X., Zhu G. Associations Among Monoamine Neurotransmitter Pathways, Personality Traits, and Major Depressive Disorder // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – P. 381. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00381.
41. Steinberg L.J., Underwood M.D., Bakalian M.J., Kassir S.A., Mann J.J., Arango V. 5-HT1A receptor, 5-HT2A receptor and serotonin transporter binding in the human auditory cortex in depression // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. – 2019. – Vol. 44 (5). – P. 294-302. DOI: 10.1503/jpn.180190.
42. Stuke H. The development of depression: the role of brain-derived neurotrophic factor // *Nervenarzt*. – 2012. – Vol. 83 (7). – P. 869-877.
43. Underwood M.D., Kassir S.A., Bakalian M.J., Kassir S.A., Galfalvy H., Dwork A.J., Mann J.J., Arango V. Serotonin receptors and suicide, major depression, alcohol use disorder and reported early life // *Springer Journals, Translational Psychiatry*. – 2018. – Vol. 8. – Article number: 279. <https://www.nature.com/articles/s41398-018-0309-1>.
44. Valdes-Tovar M., Estrada-Reyes R., Solis-Chagoyan H. Circadian modulation of neuroplasticity by melatonin: A target in the treatment of depression // *British Journal of Pharmacology*. – 2018 – DOI: 10.1111/bph.14197.
45. Villanueva R. Neurobiology of Major Depressive Disorder // *Neural Plasticity*. – 2013. – № (11). – Article ID 873278. – DOI: 10.1155/2013/873278.
46. Wijaya C.S., Lee J.J.Z., Husain S.F., Ho C.S.H., McIntyre R.S., Ta W.W., Ho R.C.M. Differentiating Medicated Patients Suffering from Major Depressive Disorder

from Healthy Controls by Spot Urine Measurement of Monoamines and Steroid Hormones // *International Journal of Environment Research and Public Health*. – 2018. – Vol. 15 (5). – P. 865. DOI: 10.3390/ijerph15050865.

47. Wilhelm K., Mitchell P.B., Niven H., Finch A., Wedgwood L., Scimone A., Blair I.P., Parker G., Schofield P.R. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene // *Brit. J. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 188, № 3. – P. 233-234.

48. Yoshimura R. Plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and interleukin-6 in patients with

dysthymic disorder: comparison with age- and sex-matched major depressed patients and healthy controls // *Hum. Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 25 (7-8). – P. 566-569.

49. Yu H., Chen Z.Y. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry // *Acta Pharm. Sin*. – 2011. – Vol. 2 (1). – P. 3-11.

50. Yuksel C., Ongur D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders // *Biological Psychiatry*. – 2010. – № 68 (9). – P. 785-794.

### Literature

1. Avedisova A.S. Clinical typology of atypical depression in bipolar and monopolar affective disorder / A.S. Avedisova // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2012. – № 3. – P. 18-23.

2. Bokhan N.A., Ivanova S.A., Levchuk L.A. Serotonin system in modulation of depressive and aggressive behavior. – Tomsk: PH «Ivan Fedorov», 2013. – 102 p.

3. Vavilova E.A. Solodkaya E.V., Loginov I.P. The role of polymorphisms of the serotoninergic genes in the pathogenesis of depression and suicidal behavior (analytical review) // *Far Eastern Medical Journal*. – 2020. – № 4. – P. 78-84.

4. Kopeiko G.I., Artyukh V.V. Features of the clinical action of antidepressants – selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of endogenous depression in adolescence // *Practical Medicine*. – 2012. – № 2 (57). – P. 100-104.

5. Lebedeva N.B., Ardashova N.Yu., Barbarash O.L. Association between genetic polymorphisms within the serotoninergic system, depression and coronary artery disease (literature review) // *CSF*. – 2016. – № 3. – P. 16-22.

6. Ushakova V.M., Morozova A.Yu., Reznik A.M., Kostyuk G.P., Chekhonin V.P. Molecular biological aspects of depressive states: a modern view of the problem // *Molecular Biology*. – 2020. – № 54 (5). – P. 725-749.

7. Amidfar M., Colic L., Walter M., Kim Y.-K. Biomarkers of Major Depression Related to Serotonin Receptors // *Current Psychiatry Reviews*. – 2018. – Vol. 14 (4). – P. 239-244. doi:10.2174/1573400514666181016115747.

8. Bhagwagar Z., Cowen P.J. It's not over when it's over: persistent neurobiological abnormalities in recovered depressed patients // *Psychological Medicine*. – 2008. – № 38 (3). – P. 307-313.

9. Bleys D., Luyten P., Soenens B., Claes S. Gene-environment interactions between stress and 5-HTTLPR in depression: A meta-analytic update // *Journal of Affective Disorder*. – 2018. – № 226. – P. 339-345. doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.050.

10. Brown G.W., Ban M., Craig T.K., Harris T.O., Herbert J., Uher R. Serotonin transporter length polymorphism, childhood maltreatment, and chronic depression: a specific gene-environment interaction // *Depress. Anxiety*. – 2013. – Vol. 30, № 1. – P. 5-13. DOI: 10.1002/da.21982.

11. Chan S.W., Goodwin G.M., Harmer C.J. Highly neurotic never-depressed students have negative biases

in information processing // *Psychological Medicine*. – 2007. – № 37 (9). – P. 1281-1291.

12. Cowen P.J. Neuroendocrine and neurochemical processes in depression. DeRubeis R.J., Strunk D.R. (eds) // *The Oxford Handbook of Mood Disorders*. Oxford: Oxford University Press. – 2015. – P. 190-200.

13. Croarkin P.E., Levinson A.J., Daskalakis Z.J. Evidence for GABAergic inhibitory deficits in major depressive disorder // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2011. – № 35 (3). – P. 818-825.

14. Dash S, Clarke G., Berk M. The gut microbiome and diet in psychiatry: Focus on depression // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2015. – № 28 (1). – P. 1-6.

15. Disabato B., Bauer I.E., Soares J.C. Neural structure and organization of mood pathology. In: DeRubeis R.J., Strunk D.R. (eds) // *The Oxford Handbook of Mood Disorders*. Oxford: Oxford University Press. – 2016. – P. 214-226.

16. Elder B.L., Mosack V. Genetics of depression: an overview of the current science // *Issues Ment Health Nurs*. – 2011. – Vol. 32 (4). – P. 192-202.

17. Friedrich M.J. Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World // *JAMA*. – 2017. – № 317 (15). – P. 1517. DOI: 10.1001/jama.2017.3826.

18. Gonda X., Fountoulakis K.N., Juhasz G., Rihmer Z., Lazary J., Laszik A., Akiskal H.S., Bagdy G. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. – 2009. – № 259. – P. 174-178.

19. Goodyer I.M., Dubicka B., Wilkinson P., et al. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression treated by selective serotonin reuptake inhibitors // *The ADAPT trial*. – *Health Technol Assess*. – 2008. – Vol. 12. – P. 12-14.

20. Gryglewsk G., Lanzenberger R., Kranz G.S. Meta-analysis of molecular imaging of serotonin transporters in major depression // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2014. – № 34 (7). – P. 1096-1103.

21. Harmer C.J., Pringle A. Neuropsychological mechanisms of depression and treatment. DeRubeis R.J., Strunk D.R. (eds) // *The Oxford Handbook of Mood Disorders*. Oxford: Oxford University Press. – 2016. – P. 201-213.

22. Hwang J.W., Egorova N., Yang X.Q. Sub-threshold depression is associated with impaired resting-state functional connectivity of the cognitive control network // *Translational Psychiatry*. – 2015. – Vol. 5. – P. 683.



23. Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update // *Metabolism*. – 2005. – № 54 (5 Suppl 1). – P. 24-27. doi: 10.1016/j.metabol.2005.01.009.
24. Kaltenboeck A., Harmer C. The neuroscience of depressive disorders: A brief review of the past and some considerations about the future // *Brain and Neuroscience Advances*. – 2018. – PubMed <https://doi.org/10.1177/2398212818799269>.
25. Kishimoto, T, Chawla, JM, Hagi, K. () Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: A meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories // *Psychological Medicine*. 2016. – № 46 (7). – P. 1459-1472.
26. Kohler O., Benros M.E., Nordentof M. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *JAMA Psychiatry*. – 2014. – № 71 (12). – P. 1381-1391.
27. Kosykh N.E., Levkova E.A., Savin S.Z. Method of virtual information modeling of living system // *Abstracts of International Conference «Mathematical modelling in biomedicine»*. – M.: RUDN University, 2019. – P. 55.
28. Lee Y. Association between the BDNF Val66Met Polymorphism and Chronicity of Depression // *Psychiatry Investig*. – 2013. – Vol. 10 (1) – P. 56-61.
29. Li Z., Ruan M., Chen J., Fang Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Application // *Neurosci. Bull.* – 2020. – P. 1-18. Doi: 10.1007/s12264-021-00638-3.
30. Maletic V., Robinson M., Oakes T., Iyengar S., Ball S.G., Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings // *Int J Clin Pract.* – 2007. – № 61 (12): – P. 2030-2040. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x.
31. Mayer E.A., Knight R., Mazmanian S.K. Gut microbes and the brain: Paradigm shift in neuroscience // *Journal of Neuroscience*. – 2014. – № 34 (46). – P. 15490-15496.
32. Meyer J.H., Ginovart N., Boovariwala A. Elevated monoamine oxidase A levels in the brain: An explanation for the monoamine imbalance of major depression // *Archives of General Psychiatry*. – 2006. – № 63 (11). – P. 1209-1216.
33. Michael S.L., Merlo C.L., Basch C.E., Wentzel K.R., Wechler H. Critical Connections: Health and Academics // *Journal of School Health*. – 2015. – Vol. 85, № 11. – P. 740-758.
34. Neumann I.D., Landgraf R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: Implications for anxiety, depression, and social behaviors // *Trends in Neurosciences*. – 2012. – № 35 (11). – P. 649-659.
35. Ju A., Fernandez-Arroyo B., Wu Y., Jacky D., Beyeler A. Expression of serotonin 1A and 2A receptors in molecular and projection-defined neurons of the mouse insular cortex // *Molecular brain*. – 2020. – № 13. – Article 99. Режим доступа: <https://molecularbrain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13041-020-00605-5>. (28.04.2021).
36. Palazidou E. Neurobiology of Major Depressive Disorder // *British Medical Bulletin*. – 2012. – Vol. 101 (1). – P. 127-145.
37. Roiser J.P., Sahakian B.J. Information processing in mood disorders // *The Oxford Handbook of Mood Disorders*. DeRubeis R.J., Strunk D.R. (eds). – Oxford: Oxford University Press, 2016 – P. 179-189.
38. Rot M., Mathew S.J., Charney D.S. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder // *CMAJ*. – 2009. – № 180 (3). – P. 305-313.
39. Sanacora G., Zarate C.A., Krystal J.H. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2008. – № 7 (5). – P. 426-437.
40. Shao X., Zhu G. Associations Among Monoamine Neurotransmitter Pathways, Personality Traits, and Major Depressive Disorder // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – P. 381. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00381.
41. Steinberg L.J., Underwood M.D., Bakalian M.J., Kassir S.A., Mann J.J., Arango V. 5-HT1A receptor, 5-HT2A receptor and serotonin transporter binding in the human auditory cortex in depression // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. – 2019. – Vol. 44 (5). – P. 294-302. DOI: 10.1503/jpn.180190.
42. Stuke H. The development of depression: the role of brain-derived neurotrophic factor // *Nervenarzt*. – 2012. – Vol. 83 (7). – P. 869-877.
43. Underwood M.D., Kassir S.A., Bakalian M.J., Kassir S.A., Galfalvy H., Dwork A.J., Mann J.J., Arango V. Serotonin receptors and suicide, major depression, alcohol use disorder and reported early life // *Springer Journals, Translational Psychiatry*. – 2018. – Vol. 8. – Article number: 279. <https://www.nature.com/articles/s41398-018-0309-1>.
44. Valdes-Tovar M., Estrada-Reyes R., Solis-Chagoyan H. Circadian modulation of neuroplasticity by melatonin: A target in the treatment of depression // *British Journal of Pharmacology*. – 2018 – DOI: 10.1111/bph.14197.
45. Villanueva R. Neurobiology of Major Depressive Disorder // *Neural Plasticity*. – 2013. – № 11. – Article ID 873278. – DOI: 10.1155/2013/873278.
46. Wijaya C.S., Lee J.J.Z., Husain S.F., Ho C.S.H., McIntyre R.S., Ta W.W., Ho R.C.M. Differentiating Medicated Patients Suffering from Major Depressive Disorder from Healthy Controls by Spot Urine Measurement of Monoamines and Steroid Hormones // *International Journal of Environment Research and Public Health*. – 2018. – Vol. 15 (5). – P. 865. DOI: 10.3390/ijerph15050865.
47. Wilhelm K., Mitchell P.B., Niven H., Finch A., Wedgwood L., Scimone A., Blair I.P., Parker G., Schofield P.R. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene // *Brit. J. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 188, № 3. – P. 233-234.
48. Yoshimura R. Plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and interleukin-6 in patients with dysthymic disorder: comparison with age- and sex-matched major depressed patients and healthy controls // *Hum. Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 25 (7-8) – P. 566-569.

49. Yu H., Chen Z.Y. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry // Acta Pharm. Sin. – 2011. – Vol. 2 (1). – P. 3-11.

50. Yuksel C., Ongur D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders // Biological Psychiatry. – 2010. – № 68 (9). – P. 785-794.

**Координаты для связи с авторами:** Логинов Игорь Павлович – д-р мед. наук, зав. кафедрой психиатрии и наркологии ДВГМУ; Савин Сергей Зиновьевич – канд. техн. наук, ведущий научный сотрудник отдела медицинской информатики Хабаровского центра новых информационных технологий ТОГУ, тел. +7-962-586-97-10, e-mail: savin.sergei@mail.ru; Солодкая Евгения Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры психиатрии и наркологии ДВГМУ.



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2021-4-19>

УДК 612.15.015:616.45-001.1.3:616.8

А.А. Колесникова, И.В. Толстенок, М.Ю. Флейшман

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОЛИНСОДЕРЖАЩИХ ОЛИГОПЕПТИДОВ

Дальневосточный государственный медицинский университет,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: marfl@yandex.ru, г. Хабаровск

### Резюме

В статье рассмотрены основные биологические эффекты пролинсодержащих олигопептидов, включающих аминокислотную последовательность Pro-Gly-Pro (глипролинов). В зарубежной научной литературе, глипролины, как класс регуляторных пептидов, рассматриваются, преимущественно, с точки зрения их участия в иммунных реакциях. В обзоре литературы показаны эффекты глипролинов на центральную нервную систему. Представленные в работе аминокислотные последовательности имеют потенциал для дальнейшего изучения и клинического применения в неврологии.

*Ключевые слова:* глипролины, Селанк, Семакс.

A.A. Kolesnikova, I.V. Tolstenok, M.Yu. Fleishman

## BIOLOGICAL EFFECTS OF PROLIN-CONTAINING OLIGOPEPTIDES

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

### Abstract

The biological effects of proline-containing oligopeptides including the amino acid sequence Pro-Gly-Pro (glyprolines) are considered. In foreign scientific literature, glyprolines are studied from the point of view of their participation in immune responses. The effects of glyprolines on the central nervous system are analyzed. Amino acid sequences presented in this work have the potential for further study and clinical application in neurology.

*Key words:* glyprolines, Selank, Semax.

Семейство олигопептидов глипролинов объединяет широкий спектр представителей: глицин-пролин (PG), циклический глицин-пролин (cGP), N-ацетилованный пролин-глицин-пролин (PGP), циклический пролил-гидроксипролин и другие ди-, три- и тетрапептиды, содержащие пролин и глицин с дополнительным включением аргинина или лейцина в различных положениях (53).

По данным Patel D.F., Snelgrove R.J. (54), пролин-глицин-пролин (PGP) входит в состав коллагена различных типов (I, III, IV и V). При этом, в молекуле коллагена 1 типа – 28 таких последовательностей, а в молекулах коллагенов 3, 4 и 5 типов – 43, 25 и 44, соответственно. Таким образом, коллаген служит поставщиком эндогенных короткоцепочечных регуляторных пептидов глипролинового ряда. Необходимо отметить,