

© Коллектив авторов, 2025  
УДК 616-092; 57.052; 577.15

Золотов Н.Н., Щипкова Е.С., Алексеева Е.В., Филиппов А.Г., Морозов С.Г.

## Изменения уровня кортикостерона и активностей ферментов метаболизма либерина тиреотропного гормона у крыс при холодовом плавательном стрессе

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

**Введение.** Холод, являясь одним из самых сильных стрессовых воздействий, активирует симпатоадреналовую систему, увеличивая высвобождение гипофизом тиреотропного гормона, уровень которого регулируется его гипоталамическим релизинг-фактором (TRH). Глюкокортикоиды влияют на содержание в мозге TRH, уровень которого в гипоталамусе изменяется после кратковременного воздействия холода, а затем возвращается к исходным значениям, указывая на активацию в клетках коры надпочечников транскрипции нейrogормонов, участвующих в регуляции тиреотропной оси. При этом возможны и изменения активности ферментов его метаболизма. Цель исследования – изучение влияния холодового плавательного стресса у крыс на активности пироглутамилпептидазы I (КФ 3.4.19.3., ППП-1), пироглутамилпептидазы II (КФ 3.4.19.6., ППП-2), пролилэндопептидазы (КФ 3.4.21.26., ПЭП) и дипептидилпептидазы IV (КФ 3.4.14.5., ДПП-4) в мозге, а также уровень кортикостерона в плазме крови.

**Методика.** Эксперимент выполнен на 42 самцах крыс линии Вистар массой 180-220 г. Плавательный стресс моделировали опусканием животных в воду с температурой  $5 \pm 1$  °C или  $20 \pm 1$  °C на 15 мин однократно или многократно (до 3 дней по 1 разу в день). В гомогенате мозга крыс флуориметрически определяли активность ПЭП, ДПП-4, ППП-1 и ППП-2. Для определения кортикостерона в плазме крови использовали унифицированный флуоресцентный метод. Статистическую обработку проводили в программе Statistica 10.0. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. При отсутствии нормального распределения в экспериментальных группах, либо при несоблюдении межгруппового равенства дисперсий дальнейшую обработку проводили с помощью метода непараметрической статистики Манна-Уитни.

**Результаты.** При холодовом воздействии наблюдали параллельные изменения уровня кортикостерона в плазме крови и активности метаболизирующих TRH пептидаз в гомогенате мозга. После однократного плавания в воде наблюдается существенное повышение концентрации кортикостерона в плазме крови и увеличение активностей ферментов гидролиза тиролиберина – ПЭП, ДПП-4 и ППП-1 и ППП-2 в гомогенате лобной коры мозга крыс. Плавание крыс на второй и третий день приводит к постепенному падению уровня этих показателей, указывая на возможную адаптацию животных к плавательному стрессу.

**Заключение.** Наблюдаемые при холодовом стрессе изменения активности пептидаз, субстратами которых кроме TRH являются аргинин вазопрессин, окситоцин, нейротензин и вещество P, играют определенную роль в социальных взаимодействиях, эмоциях и стрессоустойчивости. Возможно также использование ингибиторов этих ферментов и особенно ПЭП для устранения поведенческих и когнитивных нарушений, вызванных стрессовыми ситуациями.

**Ключевые слова:** стресс; холод; тиролиберин; пептидазы; кортикостерон

**Для цитирования:** Золотов Н.Н., Щипкова Е.С., Алексеева Е.В., Филиппов А.Г., Морозов С.Г. Изменения уровня кортикостерона и активностей ферментов метаболизма либерина тиреотропного гормона у крыс при холодовом плавательном стрессе. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(4): 150–156

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.150-156

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста – Золотов Н.Н.; сбор и статистическая обработка данных, написание и редактирование текста – Золотов Н.Н.; анализ литературных данных написание и редактирование текста – Щипкова Е.С.; Филиппов А.Г.; Утверждение окончательного варианта статьи – все соавторы.

**Для корреспонденции:** Золотов Николай Николаевич, e-mail: zolotovnn@gmail.com

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Патофизиологические механизмы развития хронической боли, эпилептогенеза, эмоциональных и когнитивных расстройств и новые возможности их патогенетической терапии (FGFU-2025-0012) ФГБНУ НИИОПП.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.10.2025

Принята к печати 25.11.2025

Опубликована 30.12.2025

Zolotov N.N., Shchipkova E.S., Alekseeva E.V., Filippov A.G., Morozov S.G.

## Changes in corticosterone levels and enzyme activities of thyroid hormone liberin metabolism in rats during cold swimming stress

Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russian Federation

**Background.** Cold, one of the most powerful stressors, activates the sympathoadrenal system, increasing the release of thyroid-stimulating hormone (TSH) from the pituitary gland, the level of which is regulated by hypothalamic-derived TRH-releasing factor (TRH). Glucocorticoids influence TRH levels in the brain, whose levels in the hypothalamus change after short-term exposure to cold and then return to baseline, indicating activation of the transcription of neurohormones involved in the regulation of the thyrotropic axis in adrenal cortex cells. Changes in the activity of TRH-releasing hormone enzymes are also possible. The aim of the study was to investigate the effects of cold swimming stress in rats on the activities of pyroglutamyl peptidase I (EC 3.4.19.3, PGP-1), pyroglutamyl peptidase II (EC 3.4.19.6, PGP-2), prolyl endopeptidase (EC 3.4.21.26, PEP), and dipeptidyl peptidase IV (EC 3.4.14.5, DPP-4) in the brain, as well as plasma corticosterone levels.

**Methods.** The experiment was performed on 42 male Wistar rats weighing 180–220 g. Swimming stress was modeled by immersing the animals in water at a temperature of  $5 \pm 1$  °C or  $20 \pm 1$  °C for 15 minutes, either once or repeatedly (once a day for up to 3 days). The activity of PEP, DPP-4, PGP-1, and PGP-2 was determined fluorimetrically in rat brain homogenates. A standardized fluorescence method was used to determine plasma corticosterone. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0. Normality of distribution was tested using the Shapiro-Wilk test, followed by an assessment of the equality of variances using the Levene test. In cases where normal distribution was not observed in experimental groups, or where equality of variances between groups was not maintained, further analysis was performed using the nonparametric Mann–Whitney method.

**Results.** Cold exposure resulted in parallel changes in plasma corticosterone levels and the activity of TRH-metabolizing peptidases in brain homogenates. After a single bout of swimming, a significant increase in plasma corticosterone concentrations and increased activity of thyroliberin hydrolysis enzymes (PEP, DPP-4, PGP-1, and PGP-2) were observed in rat frontal cortex homogenates. Swimming in rats on the second and third days resulted in a gradual decrease in these levels, indicating possible adaptation of the animals to swimming stress.

**Conclusion.** Changes in peptidase activity observed during cold stress, whose substrates, in addition to TRH, include arginine vasopressin, oxytocin, neurotensin, substance P and neuropeptide Y, play a role in social interactions, emotions, and stress resistance. Inhibitors of these enzymes, and especially PEP, may also be used to address behavioral and cognitive impairments caused by stressful situations.

**Keywords:** stress; cold; thyroliberin; peptidases; corticosterone

**For citation:** Zolotov N.N., Shchipkova E.S., Alekseeva E.V., Filippov A.G., Morozov S.G. Changes in corticosterone levels and enzyme activities of thyroid hormone liberin metabolism in rats during cold swimming stress. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimental'naya terapiya.* (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2025; 69(4): 150–156 (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.150-156

**Author's contribution:** concept and design of the study, writing, and text editing – Zolotov N.N.; data collection, statistical processing, writing, and text editing – Zolotov N.N.; literature analysis, writing, and text editing – Zolotov N.N.; Approval of the final version of the article – all co-authors.

**For correspondence:** *Nikolay N. Zolotov*, e-mail: zolotovnn@gmail.com

**Information about the authors:**

Zolotov N.N., <https://orcid.org/0000-0003-3528-4659>

Shchipkova E.S., <https://orcid.org/0009-0004-6238-9100>

Filippov A.G., <https://orcid.org/0009-0003-1420-6579>

Morozov S.G., <https://orcid.org/0000-0001-5822-5729>

**Financing.** The work was carried out with the financial support of Institute of General Pathology and Pathophysiology, research topic FGFU-2025-0012.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

Received 20.10.2025

Accepted 25.11.2025

Published 30.12.2025

## Введение

В современных условиях человек подвергается различным стрессовым ситуациям, приводящим к изменениям уровня ряда гормонов, включая глюкокортикоиды, катехоламины, гормон роста, пролактин. При стрессе происходят изменения в гипоталамо-гипофизарно-адренортикотальной и других нейроэндокринных системах, часто приводящим к эндокринным расстройствам. [3, 4, 5, 6].

Центральную роль в формировании и реализации стрессорных реакций организма играет гипоталамус – одна из наиболее важных структур вегетативной и гормональной активности [7].

Холод является одним из наиболее сильных стрессовых воздействий, при которых активируется симпатическая адреналовая система [8]. Роль надпочечников в адаптивной реакции организма на действие холода подтверждается и тем, что адреналэктомизированные животные теряют способность выживать на холоде. [9]. При этом происходит увеличенное высвобождение гипофизом тиреотропного гормона, уровень которого регулируется тиреолиберином (TRH) гипоталамуса. При этом известна как стимуляция, так и подавление высвобождения TRH. Стимуляция высвобождения TRH в ответ на холодовой стресс показана рядом авторов. [5, 10].

Содержание TRH в гипоталамусе снижается после кратковременного воздействия холода и впоследствии возвращается к контрольным значениям, указывая на активацию транскрипции нейрогормонов, участвующих в регуляции тиреотропной оси. При этом также возможны и изменения активности ферментов его метаболизма. Сам TRH, являясь трипептидом GIpHisProNH<sub>2</sub>, участвует в ряде патофизиологических состояний [7]. Действие экзогенного TRH не всегда связано с увеличением секреции тиреоидных гормонов, обладающих незначительной антидепрессантной активностью. [13].

Известно о снижении как базальной, так и стимулированной холодом секреции тиреотропина при исследовании синдрома отмены морфина [5, 6, 12].

Снижение базовой и стимулированной холодом секреции тиреотропина, рилизинг-фактором которого является TRH. Метаболизм последнего контролируется пролилэндопептидазой, дипептидилпептидазой IV и пироглутамилпептидазами I и II [5, 6, 13].

Сам TRH является трипептидом GIpHisProNH<sub>2</sub>, с разнообразными биологическими свойствами. Он участвует в регуляции ряда психических функций. Действие экзогенного TRH не связано с увеличением секреции тиреоидных гормонов, также обладающих

собственной незначительной фармакологической активностью. [6, 14].

Несмотря на большое количество публикаций о влиянии различных стрессовых воздействий на уровень либеринов, сведений о влиянии этих факторов, особенно холода, на активность контролирующих их содержание пептидаз гораздо меньше.

**Цель** настоящего исследования – изучение влияния холодого плавательного стресса у крыс на активности пироглутамилпептидазы I (КФ 3.4.19.3., ППП-1), пироглутамилпептидазы II (КФ 3.4.19.6., ППП-2), пролилэндопептидазы (КФ 3.4.21.26., ПЭП) и дипептидилпептидазы IV (КФ 3.4.14.5., ДПП-4) в мозге, а также уровень кортикостерона в плазме крови.

## Методика

Эксперименты выполнены на крысах самцах линии Вистар ( $n=42$ ) с массой 180-220 г. Все процедуры и эксперименты на животных проводили в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 г., и Межгосударственными стандартами ГОСТ 33215-2014, ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными», соответствующими Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях (ETS № 123, Страсбург, 18 марта 1986 г. с приложением от 15.06.2006). Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Патофизиологические механизмы развития хронической боли, эпилептогенеза, эмоциональных и когнитивных расстройств и новые возможности их патогенетической терапии (FGFU-2025-0012).

Исследования проводили под контролем Этического комитета ФГБНУ НИИОПП (ФГБУ НИИОПП (протоколы №2 от 15.04.2025 и №5 от 7.10.2025).

Животных содержали по 5–6 особей в клетке размером 52,5×32,0×20,0 см в стандартных условиях вивария с естественной сменой освещённости и свободным доступом к воде и пище (сухой сбалансированный корм производства ООО «Лабормор», Россия).

Плавательный стресс моделировали опусканием животных в воду с температурой  $5^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$  или  $20^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$  на 15 мин однократно или многократно (до 3 дней по 1 разу в день).

В гомогенате мозга крыс флуориметрически определяли активность ПЭП, ДПП-4, ППП-1и ППП-2 [6, 14]. Для определения кортикостерона в плазме (сыворотке) использовали унифицированный метод, основанный на том, что кортикостероиды, имеющие гидроксиль-

ные группы в положениях 11, 21 и кетогруппу в положении 3, после обработки смесью серной кислоты и этилового спирта флуоресцируют зеленым светом [2].

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10.0. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. В случае нормального распределения в экспериментальных группах и соблюдения межгруппового равенства дисперсий дальнейшую обработку проводили с помощью метода параметрической статистики t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормального распределения в экспериментальных группах, либо при несоблюдении межгруппового равенства дисперсий дальнейшую обработку проводили с помощью метода непараметрической статистики Манна–Уитни.

Метаболизм TRH под действием пептидаз представлен на рисунке 1.

## Результаты

При холодовом воздействии наблюдали параллельные изменения уровня кортикостерона в плазме крови и активности метаболизирующих TRH пептидаз в гомогенате мозга.

На рисунках 2–6 видно, что после однократного плавления в воде наблюдается существенное повышение концентрации кортикостерона в плазме крови и увеличение активностей ферментов гидролиза тиролиберина – ПЭП, ДПП-4 и ПГП-1 и ПГП-2 в гомогенате лобной коры мозга крыс.

Плавание крыс на второй и третий день приводит к постепенному падению уровня этих показателей, указывая на возможную адаптацию животных к плавательному стрессу.

Наблюдаемое существенное увеличение содержания кортикостерона в плазме крови крыс после однократного плавления в холодной воде подтверждало наличие стресс-реакции. Плавание в последующие дни приводило к постепенному снижению уровня кортикостерона, указывая на адаптацию животных к холодовому стрессу. Сходные изменения наблюдались и ранее при холодовом воздействии на животных. Изменения наблюдались и для АКГГ, также являющегося маркером стресса [5].

При холодной стимуляции также были показаны изменения активности ПЭП, ДПП-4 и пептидных гормонов гипофиза. Однако при комнатной температуре наблюдаемые изменения активности пептидаз были менее выражены и развивались позже во времени. Подобное наблюдалось и ранее [6, 15].

Изменения активности ПЭП и ДПП-4 наблюдали также после испытания крыс и мышей в тесте неизбега-

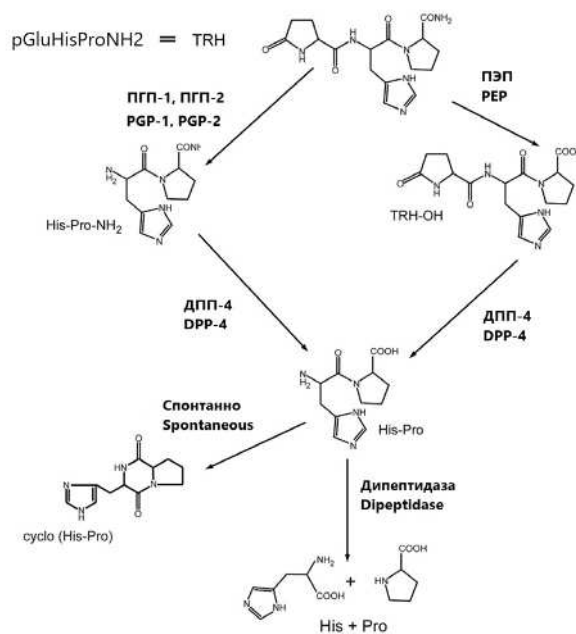


Рис. 1. Метаболизм тиролиберина. [6].

Fig. 1. Thyreoliberin metabolism. [6].

емого плавания, при котором температура воды составляла 25 °C. [13].

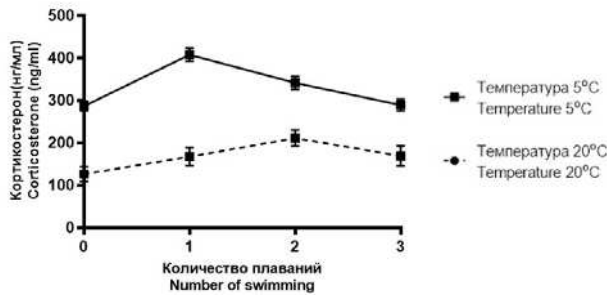
Высвободившийся TRH инактивируется эктопептидазой ПГП-2, экспрессия и активность которой регулируются в клетках аденогипофиза и во время киндлинговой стимуляции при активации TRH-эргических нейронов. При последовательном действии на тиролиберин ПГП-2 и ПЭП образуется дипептид His-Pro, который, превратившись в дикетопиперазин, который ингибирует Na,K-АТФ-азу и освобождение пролактина, увеличивает содержание cGMP в мозге. Сам TRH стимулирует гидролиз фосфоинозитола, не опосредованный через аденилатциклазную систему [16].

ПЭП отщепляет тетрапептид от вещества P, который сам и полученный из него фрагмент контролируют секрецию нейротрансмиттеров надпочечниками [17].

Считается, что локализованная в аденогипофизе ПГП-2 выступает как терминатор TRH сигнальной системы [10].

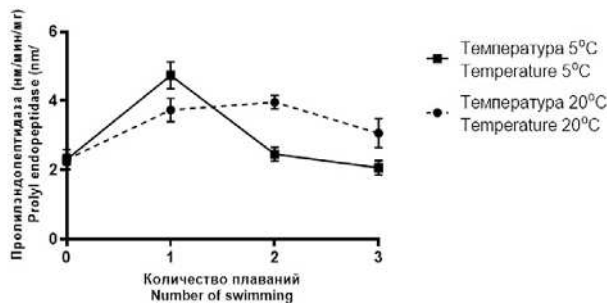
Известно, что хронический стресс и экспозиция при 5 °C в течение первых 15 мин в два раза повышает содержание TRH в клетках гипоталамуса [8]. С этим, возможно, и связано наблюдаемое нами повышение активности метаболизирующих его пептидаз.

Воздействие холода также активирует ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. Острый стресс, как и введение кортикостерона подавляет эту активацию.



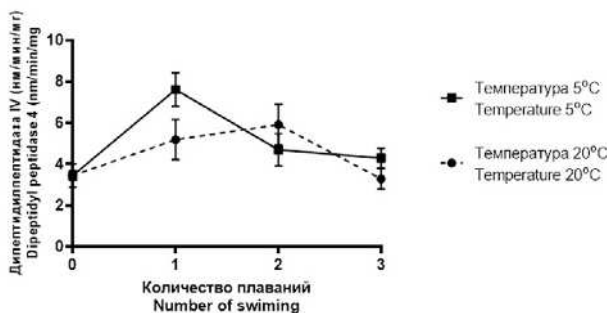
**Рис. 2.** Изменение содержания кортикостерона в плазме в зависимости от количества плаваний и температуры воды.

**Fig. 2.** Changes in plasma corticosterone levels depending on the number of swims and water temperature.



**Рис. 3.** Изменение активности пролилэндопептидазы во фронтальной коре в зависимости от количества плаваний и температуры воды.

**Fig. 3.** Changes in prolyl endopeptidase activity in the frontal cortex depending on the number of swims and water temperature.



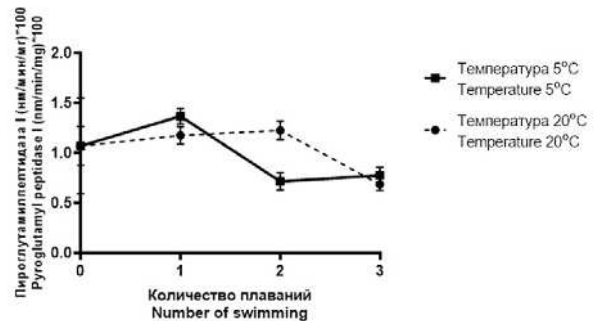
**Рис. 4.** Изменение активности дипептидилпептидазы IV во фронтальной коре в зависимости от количества плаваний и температуры воды.

**Fig. 4.** Changes in dipeptidyl peptidase IV activity in the frontal cortex depending on the number of swims and water temperature.

Хроническое стрессирование приводит к увеличению концентрации трийодтиронина и ТРН в сыворотке крови. При этом экспрессия последнего вызывает привыкание гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в ответ на повторяющийся стресс. Этим и можно объяснить снижение активности ферментов и уровня кортикостерона в нашем эксперименте при повторном плавании [18].

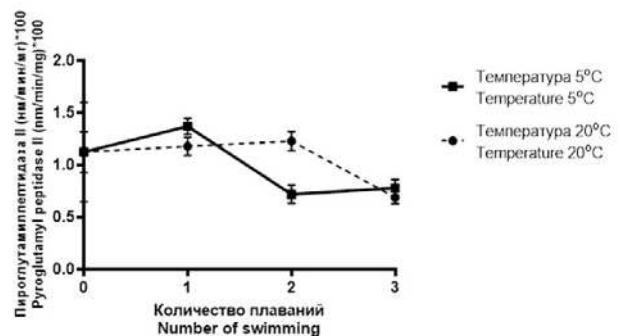
Холодовой стресс также влияет и на транскрипцию либеринов в клетках паравентрикулярного ядра. В ответе организма на холодовой стресс участвует и кортиколиберин, стимулирующий продукцию гормонов, мобилизующих ресурсы организма для противодействия стрессовым воздействиям [19].

При пренатальном стрессе повышается активность ДПП-4 у доношенных и недоношенных детей с цере-



**Рис. 5.** Изменение активности пироглутамилпептидазы I во фронтальной коре в зависимости от количества плаваний и температуры воды.

**Fig. 5.** Changes in pyroglutamyl-peptidase I activity in the frontal cortex depending on the number of swims and water temperature.



**Рис. 6.** Изменение активности пироглутамилпептидазы II во фронтальной коре в зависимости от количества плаваний и температуры воды.

**Fig. 6.** Changes in pyroglutamyl-peptidase II activity in the frontal cortex depending on the number of swims and water temperature.

бральной ишемией. Отмечается снижение активности ДПП-4 у доношенных с ишемией в сочетании с внутриутробной гипотрофией, при этом абсолютные значения превышали показатели здоровых. У доношенных детей с ишемией при синдроме возбуждения активность ДПП-4 повышается, при синдроме угнетения - снижается. Установлено влияние острой и хронической гипоксии на активность ДПП-4 и выявлена взаимосвязь этих изменений с функциональным состоянием ЦНС [14].

Пандемия коронавируса повлекла за собой ряд последствий, начиная с ряда психопатологических расстройств, обнаруженных у населения, которому пришлось изменить свои жизненные привычки и которое долгое время находилось под негативным влиянием тревог, страхов, депрессии и других симптомов дистресса.

Можно также отметить роль ДПП-4 как рецептора для различных коронавирусов человека [20].

## Заключение

На основании полученных результатов можно предположить, что наблюдаемые при холодовом стрессе изменения активности пептидаз, субстратами которых кроме TRH являются аргинин вазопрессин, окситоцин, нейротензин, вещество P и нейропептид Y играют определенную роль в социальных взаимодействиях, эмоциях и стрессоустойчивости [21].

Возможно использование ингибиторов этих ферментов и особенно пролилэндопептидазы для устранения поведенческих и когнитивных нарушений, вызванных стрессовыми ситуациями. Однако для этого необходимо проведение специальных исследований на различных экспериментальных моделях стресса, включая синдром отмены психоактивных субстанций, в частности барбитуратов, бензодиазепинов, морфина и алкоголя.

## Литература

### (1, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 13–21 см. References)

2. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Значение глюкокортикоидов в организации стресс-реакции организма. *Вестник ВГМУ*. 2020; 19(1): 24–35. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.1.24>
5. Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю., Карпова М.Н., Кукушкин М.Л. Влияние сочетанного воздействия изоляционного и холодового стресса на болевую чувствительность крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(2) 13–9. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2024.02.13-19>
8. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014; 69(9-10): 102–9. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1138>
10. Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А., Богданова Н.Г., Золотов Н.Н., Крыжановский Г.Н. Влияние ингибитора пролилэндопептидазы бензил-оксикарбонил-метионил-2(S)-цианопирролидина на развитие экспериментального депрессивного синдрома у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009; 147(1): 27–31
12. Макаров Г.И., Золотов Н.Н., Позднев В.Ф. Ингибирование дипептидилпептидазы-IV 2-S-цианопирролидиновыми ингибиторами пролилэндопептидазы. *Биоорганическая химия*. 2024; 50(6): 813–25. <https://doi.org/10.31857/S0132342324060082>

## References

1. Ranabir S., Reetu K. Stress and hormones. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011; 15(1): 18–22. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.77573>
2. Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V. The importance of glucocorticoids in organizing the body's stress reaction. *Vestnik VGMU*. 2020; 19(1): 24–35. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.1.24> (in Russian)
3. Rauhala P., Männistö P.T., Tuominen R.K. Effect of chronic morphine treatment on thyrotropin and prolactin levels and acute hormone responses in the rat. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1988; 246(2): 649–54. PMID: 3404452
4. Idänpään-Heikkilä J.J., Rauhala P., Tuominen R.K., Tuomainen P, Zolotov N., Männistö P.T. Morphine withdrawal alters anterior pituitary hormone secretion, brain endopeptidase activity and brain monoamine metabolism in the rat. *Pharmacol Toxicol*. 1996; 78(3): 129–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1996.tb00193.x>
5. Kuznetsova L.V., Klishina N.Yu., Karpova M.N., Kukushkin M.L. Effects of the combined isolation stress and cold stress on pain sensitivity of rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(2): 13–9. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2024.02.13-19> (in Russian)
6. Fröhlich E.; Wahl. The forgotten effects of thyrotropin-releasing hormone: metabolic functions and medical applications. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2018; 52(1): 19–23. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.06.006>
7. Rage F., Lazaro J.B., Benyassi A., Arancibia S., Tapia-Arancibia L. Rapid changes in somatostatin and TRH mRNA in whole rat hypothalamus in response to acute cold exposure. *J Neuroendocrinol*. 1994; 6(1): 19–23. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1994.tb00550.x>
8. Koubassov R.V. Hormonal Changes in Response to Extreme Environment Factors. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk (Annals of the Russian Academy of Medical Sciences)*. 2014; 69(9–10): 102–9. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1138> (in Russian)
9. Sánchez E., Uribe R.M., Corkidi G., Zoeller R.T., Cisneros M., Zacarias M., Morales-Chapa C., Charli J.L., Joseph-Bravo P. Differential responses of thyrotropin-releasing hormone (TRH)

- neurons to cold exposure or suckling indicate functional heterogeneity of the TRH system in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus. *Neuroendocrinology*. 2001; 74(6): 407–22. <https://doi.org/10.1159/000054707>
10. Khlebnikova N.N., Krupina N.A., Orlova I.N. Bogdanova N.G., Zolotov N.N., Kryzhanovskii G.N. Effect of a Prolyl Endopeptidase Inhibitor Benzylloxycarbonyl-Alanyl-Proline on the Development of Experimental Depressive Syndrome in Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2009; 147: 291–5. <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0494-2>
  11. Joseph-Bravo P, Uribe R M, Vargas M A, Pérez-Martínez L, Zoeller T, Charli J L. Multifactorial modulation of TRH metabolism. *Cell Mol Neurobiol*. 1998; 18: 231–47. <https://doi.org/10.1023/a:1022521020840>
  12. Makarov G.I., Zolotov N.N., Pozdnev V.F. Inhibition of Dipeptidylpeptidase-IV by (2S)-Cyanopyrrolidine Inhibitors of Prolyl Endopeptidase. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2024; 50(6). 2366–78. <https://doi.org/10.1134/s1068162024060281>
  13. Bellemère G., Vaudry H., Morain P; Jégou S. Effect of Prolyl Endopeptidase Inhibition on Arginine-Vasopressin and Thyrotrophin-Releasing Hormone Catabolism in the Rat Brain. *Journal of Neuroendocrinology*. 2005; 17(5): 306–13. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2005.01308.x>
  14. Yakovleva A.A., Micheeva I.G., Zolotov N.N., Kolyasnikova K.N., Sokolov O.Y., Kost N.V. Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4, CD26) activity in the blood serum of term and preterm neonates with cerebral ischemia. *Neuropeptide*. 2015; 52: 113–7. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.05.001>
  15. Nordström C.G., Peltola O. Determination of 11-hydroxycorticosteroids in plasma. *Scand J Rheumatol*. 1974; 3(3), 143–4. <https://doi.org/10.3109/03009747409097140>
  16. Salers P., Ouafik L., Giraud P., Maltese J., Dutour A., Oliver C. Ontogeny of prolyl endopeptidase, pyroglutamyl peptidase I, TRH, and its metabolites in rat pancreas. *Am. J. Physiol*. 1992; 262(3): 845–50. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.262.6.E845>
  17. Toide K., Okamiya K., Iwamoto Y., Kato T. Effect of a Novel Prolyl Endopeptidase Inhibitor, JTP-4819, on Prolyl Endopeptidase Activity and Substance P and Arginine-Vasopressin-Like Immunoreactivity in the Brains of Aged Rats. *J. Neurochem*. 1995; 65. 234–40 <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1995.65010234.x>
  18. Castillo-Campos A., Gutiérrez-Mata A., Charli J.L., Joseph-Bravo P. Chronic stress inhibits hypothalamus-pituitary-thyroid axis and brown adipose tissue responses to acute cold exposure in male rats. *J Endocrinol Invest*. 2021; 44(4): 713–23. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01328-z>
  19. Parra-Montes de Oca M.A., Sotelo-Rivera I., Gutiérrez-Mata A., Charli J.L., Joseph-Bravo P. Sex Dimorphic Responses of the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis to Energy Demands and Stress. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01328-z>
  20. Yu Li.S., Zhang Z., Yang L., Lian X., Xie Y., Li S., Xin S., Cao P., Lu J. The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike. *Iscience*. 2020; 23(6): 222–31. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101160>
  21. Wagner L., Kaestner F., Wolf R., Stiller H., Heiser U., Manhart S., et al. Identifying neuropeptide Y (NPY) as the main stress-related substrate of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in blood circulation. *Neuropeptides*. 2016; 57: 21–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.npep.2016.02.007>

#### Сведения об авторах:

**Золотов Николай Николаевич**, доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр., лаб. клеточной биологии и патологии развития ФГБНУ «НИИОПП»;

**Щипкова Екатерина Сергеевна**, мл. науч. сотр., лаб. клеточной биологии и патологии развития ФГБНУ «НИИОПП»;

**Алексеева Елена Валерьевна**, науч. сотр. лаб. клеточной биологии и патологии развития ФГБНУ «НИИОПП»;

**Филиппов Александр Геннадиевич**, науч. сотр., лаб. клеточной биологии и патологии развития ФГБНУ «НИИОПП»;

**Морозов Сергей Георгиевич**, доктор мед. наук, проф., член-кор. РАН, директор ФГБНУ «НИИОПП».