

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №3

2020



УДК 615.275.4

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.10

ФАРМАКОДИНАМИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОПЕПТИДА АКТГ₄₋₁₀

© Пожилова Е.В., Новиков В.Е.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Систематизация и анализ данных литературы по экспериментальному и клиническому изучению эффективности нейропептида АКТГ₄₋₁₀ при его профилактическом и лечебном применении.

Методика. Сбор, систематизация и анализ данных научной литературы и результатов собственных исследований по соответствующей проблеме.

Результаты. Представлен обзор результатов экспериментальных и клинических исследований по изучению терапевтической эффективности оригинального пептидного препарата семакс (синтетический аналог фрагмента АКТГ₄₋₁₀) с подробным анализом его физико-химических и фармакологических свойств. Рассмотрены основные фармакотерапевтические эффекты препарата и возможные механизмы их развития. Показано, что семакс проявляет ноотропную и антигипоксическую активность, обладает нейропротекторным и стресспротекторным действием. Приведены примеры успешного использования препарата при реабилитации пациентов с расстройствами памяти и моторных навыков в результате ишемических, травматических и нейродегенеративных поражений головного мозга. Протекторные эффекты нейропептида АКТГ₄₋₁₀ могут быть обусловлены различными механизмами, включая экспрессию генов нейротрофинов, влияние на активность нейромедиаторов (дофамин, серотонин, ацетилхолин), воздействия на молекулярные триггеры и митохондриальные мишени. Обсуждаются перспективы применения нейропептида в клинической практике по другим показаниям, например, с целью фармакологической регуляции процессов адаптации к различным стрессорным факторам.

Заключение. Семакс оказывает регулирующее влияние на нейрометаболические и нейромедиаторные процессы в мозге, благодаря чему обладает нейропротекторными и ноотропными свойствами. Препарат повышает адаптационные возможности организма к гипоксии, церебральной ишемии, способен предотвращать стрессиндуцированные нарушения функций организма. Наличие стресспротекторной активности позволяет его использовать по более широкому кругу показаний. Однако для расширения показаний клинического применения нейропептида АКТГ₄₋₁₀ необходимы дальнейшие исследования фармакодинамики препарата и обоснование эффективности его профилактического и лечебного использования.

Ключевые слова: нейропептид АКТГ₄₋₁₀, семакс, нейропротекторное действие, ноотропное действие, стресспротекторное действие, гипоксия, ишемия

PHARMACODYNAMICS AND CLINICAL APPLICATION OF ACTH₄₋₁₀ NEUROPEPTIDE

Pozhilova E.V., Novikov V.E.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. Systematization and analysis of literature data on experimental and clinical studies of the effectiveness of ACTH₄₋₁₀ neuropeptide in its preventive and therapeutic use.

Methods. Collection, systematization and analysis of scientific literature data and results of own research on the relevant problem.

Results. A review of the results of experimental and clinical studies on the therapeutic effectiveness of the original peptide drug semax (a synthetic analog of the ACTH₄₋₁₀ fragment) with a detailed analysis of its physical, chemical and pharmacological properties is presented. The main pharmaco-therapeutic effects of the drug and possible mechanisms of their development are considered. It is shown that Semax shows nootropic and antihypoxic activity, has neuroprotective and stressprotective effects. Examples of successful use of the drug in the rehabilitation of patients with memory and motor skills disorders as a

result of ischemic, traumatic and neurodegenerative brain lesions are given. The protective effects of ACTH₄₋₁₀ neuropeptide can be caused by various mechanisms, including the expression of neurotrophin genes, the effect on the activity of neurotransmitters (dopamine, serotonin, acetylcholine), the effect on molecular triggers and mitochondrial targets. The prospects of using neuropeptide in clinical practice for other indications are discussed, for example, for the purpose of pharmacological regulation of adaptation processes to various stressors.

Conclusion. Semax has a regulating effect on neurometabolic and neurotransmitter processes in the brain, so it has neuroprotective and nootropic properties. The drug increases the adaptive capacity of the body to hypoxia, cerebral ischemia, and is able to prevent stress-induced disorders of the body functions. The presence of stress-detecting activity allows it to be used for a wider range of indications. However, to expand the indications for clinical use of ACTH₄₋₁₀ neuropeptide, further studies of the drug pharmacodynamics and justification of the effectiveness of its preventive and therapeutic use are necessary.

Keywords: neuropeptide ACTG₄₋₁₀, semax, neuroprotective action, nootropic action, stress protective action, hypoxia, ischemia

Введение

Значительная роль в слаженной работе органов и систем организма принадлежит регуляторным пептидам. Они вырабатываются различными клетками, представляют собой биологически активные пептидные соединения, которые обеспечивают взаимосвязь основных регуляторных систем организма [44]. Во многих исследованиях показана роль регуляторных пептидов в обеспечении физиологических функций клетки, а также продемонстрирована возможность модулирования их активности с помощью фармакологических средств при некоторых патологических процессах [8, 25, 30, 32]. Природные регуляторные пептиды нестойки и быстро разрушаются ферментными системами тканей. Получить более стабильные соединения регуляторных пептидов и придать им способность оказывать направленное действие на ту или иную систему организма возможно путём модификаций эндогенных пептидов.

В 90-х годах прошлого века российскими учеными было синтезировано оригинальное пептидное соединение, представляющее по структуре аналог фрагмента адренокортикотропного гормона (АКТГ₄₋₁₀), но без гормональной активности. В экспериментах на животных было установлено, что соединение обладает нейротропными свойствами (стимулирует обучение, нормализует кровообращение мозга, проявляет нейропротекторную активность) и оказывает антигипоксическое действие [4]. В 1994 г. препарат был зарегистрирован в Российской Федерации под названием «Семакс» и разрешен для медицинского применения в качестве ноотропного средства. Однако в последующие годы при клиническом изучении препарата были выявлены новые аспекты в его действии, и возможная сфера применения значительно расширилась. Семакс стали использовать для лечения интеллектуально-мнестических расстройств при сосудистых поражениях мозга, инсультах, состояниях после черепно-мозговой травмы и нейрохирургических операций, для коррекции посттравматических нарушений функций мозга и лечения посттравматического стресса. По мнению некоторых ученых [35], семакс обладает уникальными свойствами, что делает его универсальным средством для профилактики и лечения стресс-индуцированных расстройств. Спектр применения препарата постоянно расширяется.

Цель работы – систематизация и анализ данных литературы по экспериментальному и клиническому изучению эффективности семакса при его профилактическом и лечебном применении.

Структура и физико-химические свойства

Семакс представляет собой синтетический гептапептид (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), аналог фрагмента АКТГ₄₋₁₀, лишенный гормональной активности. Общая формула соединения C₃₉H₅₅N₉O₁₂S, молекулярная масса 873,97, агрегатное состояние - белый аморфный порошок с характерным запахом. В порошке соединение гигроскопично, хорошо растворяется в воде. Растворы семакса бесцветны, имеют pH от 4,0 до 5,5. Фармацевтическая промышленность производит лекарственный препарат семакс в форме готового к употреблению 0,1% и 1,0% водного раствора для закапывания в нос (капли назальные). В одной капле (0,05 мл) содержится 50 мкг и 500 мкг лекарственной субстанции (метионин-глутамин-гистидин-фенилаланин-пролил-глицин-пролин), соответственно.

Семакс относится к классу нейротропных пептидов (нейропептиды). В клинической практике препарат обычно назначают по 2-3 капли в каждую половину носа несколько раз в день. Для оптимального всасывания препарата рекомендуется делать небольшие перерывы (1-2 минуты) между закапыванием капель. Препарат быстро всасывается слизистой оболочкой носа, хорошо проникает через ГЭБ и поступает в головной мозг. Не исключается возможность поступления нейропептида в ткани мозга по околоневральным пространствам. В организме подвергается деградации на аминокислоты и выводится через почки. Расщепление семакса протекает последовательно, у образующихся в результате деградации фрагментов нейропептида сохраняются основные эффекты, что обеспечивает пролонгированное действие препарата. Терапевтическое действие при однократном введении продолжается 20-24 ч. Препарат практически не токсичен при однократном и длительном применении, не раздражает ткани. Не влияет на иммунную систему, не вызывает аллергических реакций. Не обладает эмбриотоксическими, тератогенными и мутагенными свойствами. Клинические испытания подтвердили безопасность семакса и отсутствие у него гормональной активности [5, 10].

Фармакодинамика нейропептида АКТГ₄₋₁₀

Экспериментальные исследования показали, что нейропептид АКТГ₄₋₁₀ проявляет выраженную нейротропную активность. Его изучение на различных экспериментальных моделях выявило наличие следующих эффектов: нейропротекторный, ноотропный, анксиолитический, антидепрессивный и антигипоксический. Предполагается, что наблюдаемые нейротропные эффекты семакса могут быть обусловлены несколькими механизмами, среди них увеличение содержания нейротрофических факторов в мозге, влияние на функциональную активность нейромедиаторных систем [18].

Нейропротекторная активность Семакса отмечена во многих экспериментальных и клинических исследованиях. Так, при экспериментальном ишемическом инсульте семакс в дозах 0,15-0,3 мг/кг увеличивал выживаемость животных и уменьшал выраженность неврологического дефицита [4, 5]. Отмечена его способность предотвращать спонтанную гибель нервных клеток *in vitro*. В модельных клеточных системах с индуцированной нейротоксичностью также была продемонстрирована его способность предотвращать гибель клеток. В опытах на эмбриональных культурах клеток мозга крыс семакс в дозе 0,1-10 мкМ увеличивал количество выживших нейронов в 1,5-3 раза по сравнению с контролем и при этом не изменял пролиферацию глиальных клеток. Высказывается предположение о специфичности нейропротекторного действия семакса, проявляемой преимущественной протекцией в отношении определенных типов нервных клеток. Авторы представленных исследований полагают, что нейропротекторное действие семакса во многом обусловлено регулирующим влиянием нейропептида на экспрессию нейротрофических факторов [8, 9].

Нейропротекторные свойства семакса подтвердились при заболеваниях зрительного нерва различной этиологии. Введение препарата интраназально или в виде эндоназального электрофореза в острой стадии поражения зрительного нерва эффективно улучшало зрительную функцию (повышалась острота зрения, расширялось суммарное поле зрения, повышалась чувствительность и проводимость зрительного нерва, улучшалось цветовое зрение) [34].

В ряде клинических наблюдений отмечена нейропротекторная активность семакса при ишемическом инсульте. Например, показано, что интраназальное введение нейропептида в комплексе с базисной интенсивной терапией при остром полушарном ишемическом инсульте уменьшает выраженность ишемических нарушений и ускоряет темпы восстановительных процессов, способствуя регрессу общемозговых и очаговых нарушений [10]. Положительное действие оказывал семакс на восстановление функций центральной нервной системы (ЦНС) в постреанимационный период. Так, у 89% больных с выраженными постреанимационными нарушениями функции ЦНС (интеллектуальные и мнестические расстройства) применение семакса значительно улучшало показатели функционального состояния мозга. Нейропсихологическое исследование и объективные данные энцефалографического обследования таких больных подтвердили эффективность препарата [2].

Способность семакса оказывать выраженное нейропротективное действие, особенно в условиях ишемии головного мозга, подтверждена и другими фундаментальными исследованиями [36, 45]. В них установлено, что при ишемическом инсульте применение семакса ограничивает зону повреждения мозга, если его применяют в остром периоде инсульта. Под влиянием препарата процесс реабилитации пациентов и возвращение их к нормальной жизни идет быстрее. Важно и то, что на фоне действия семакса положительные клинические изменения в состоянии пациентов коррелируют с положительной динамикой показателей функциональной активности мозга. Это

подтверждают результаты полимодального нейрофизиологического мониторинга пациентов. Представленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что регуляторный нейропептид семакс является действенным лекарственным средством защиты мозга, и его можно рекомендовать к включению в комплексную терапию ишемического инсульта в качестве вторичного нейропротектора [10].

Показана эффективность назначения семакса при травматических и нейродегенеративных поражениях головного мозга с целью реабилитации пациентов [37]. При этих состояниях, как и при ишемии мозга, наблюдаются церебрально-вазкулярные расстройства (вследствие травмы головы, болезни Паркинсона и т.д.). Семакс улучшает трофические процессы и адаптацию мозга к разрушительному воздействию патогенных факторов. В результате применения препарата улучшаются показатели функционирования ЦНС и основные параметры жизнедеятельности пациента: активность, поведение, самообслуживание. Механизм такого действия дискутируется. Возможно, он связан с влиянием нейропептида на лимбическую систему мозга, где вызывает адаптивные изменения клеточного метаболизма. Кроме того, доказано влияние семакса на уровень моноаминов, дофаминовые рецепторы и активность ацетилхолинэстеразы в ЦНС [13, 14]. По мнению некоторых авторов [9], выявленные нейропротекторные свойства семакса позволяют рекомендовать его для применения у больных с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Однако подобные назначения требуют дополнительных обоснований и клинических испытаний.

Таким образом, семакс оказывает комплексное нейропротективное действие при ишемических, травматических, нейротоксических и нейродегенеративных поражениях мозга. Нейропептид индуцирует метаболические процессы в мозге, в результате чего, вероятно, тормозит механизмы отсроченной смерти клеток. Основными компонентами нейропротективного действия могут являться улучшение трофического обеспечения и нейромедиаторного взаимодействия в мозге, а также торможение глиальных реакций воспаления и реакций оксидантного стресса [9, 11, 12, 43].

Ноотропная активность нейропептида АКТГ₄₋₁₀ во многом является следствием его нейропротекторного действия. Проявление ноотропных свойств у нейропептида АКТГ₄₋₁₀ наблюдали многие исследователи [2, 4, 36, 37, 41]. Ноотропная активность семакса продемонстрирована на ряде экспериментальных моделей как у интактных животных, так и в условиях патологии. Так, в тесте выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) отмечено, что введение нейропептида в дозе 0,015 мг/кг оказывает стимулирующее влияние на обучение подопытных животных. У экспериментальных животных с амнезией, вызванной электрическим шоком, семакс активировал мнестические процессы, его введение значительно ослабляло амнезию [5]. Вместе с тем применение семакса не приводило к изменению поведенческих реакций интактных животных (ориентировочные реакции, эмоциональное состояние) в тесте "открытое поле". Не отмечено влияния семакса на ритм сердечных сокращений, функцию внешнего дыхания и температуру тела животных.

Клинические исследования ноотропных эффектов семакса показали, что интраназальное введение нейропептида достоверно повышает внимание и краткосрочную память испытуемых при тестировании в течение всего рабочего дня. По данным ЭЭГ введение нейропептида АКТГ₄₋₁₀ в дозах 0,25-1,0 мг вызывает изменения энцефалографических параметров аналогичные тем, которые возникают при применении типичных ноотропных препаратов [5]. Это подтверждает предположение о том, что семакс влияет на нейрометаболические процессы, связанные с формированием памяти и обучением. Он усиливает внимание при обучении и анализе информации, улучшает консолидацию памятного следа. В основе ноотропного (нейрометаболического) эффекта препарата, возможно, лежит его стимулирующее действие на популяцию холинергических нейронов базальных ядер переднего мозга [42]. Направленное действие семакса на холинергические нейроны проявляется также достоверным повышением активности фермента ацетилхолинэстеразы. Активация холинергической системы специфических структур мозга коррелирует с нейрометаболической активностью, что и приводит к улучшению процессов обучения и формирования памяти. Выраженное нейрометаболическое действие семакса проявляется даже при назначении его в малых дозах.

В ряде исследований [5, 6] установлена способность семакса стимулировать реакции адаптации организма к гипоксии, церебральной ишемии, наркозу и другим повреждающим воздействиям, приводящим к развитию состояний ишемии и гипоксии. Выраженную антигипоксическую активность показал семакс на модели гипобарической гипоксии, в условиях которой он в 2,5 раза увеличивал время жизни опытных животных. Его протективные антигипоксические свойства изучены в возрастном аспекте. Так, исследование влияния семакса на последствия острой гипобарической гипоксии у крысят различного возраста показало, что его предварительное однократное введение в дозе 0,05 мг/кг приводит к повышению индивидуальной устойчивости

животных к гипоксии, положительно влияет на параметры сердечной деятельности во время гипоксии и ослабляет оставленные постгипоксические изменения в поведении животных [6]. Даже в очень малых дозах (3-30 мкг/кг) семакс увеличивает адаптационные возможности мозга к стрессорным повреждениям, гипоксии и ишемии. Более высокие дозы нейропептида (150-300 мкг/кг), кроме того, оказывают выраженное антиоксидантное, ангиопротекторное и нейротрофическое действие [5], что в совокупности повышает его антигипоксическую активность.

Очевидно, что семакс отличается фармакодинамикой от известных антигипоксантов (энергизирующего и неэнергизирующего типов действия) [19, 21]. Его антигипоксическая активность, может быть, обусловлена тем, что, являясь регуляторным нейропептидом, он выступает индуктором (триггером) реакций адаптации клетки к гипоксии и ишемии, либо потенцирует эти реакции на сигнальном или эффекторном этапах адаптации [20].

О стресспротекторном действии нейропептида АКТГ₄₋₁₀ свидетельствуют результаты ряда исследований [7, 38, 40]. Предположение о том, что семакс обладает антистрессорными свойствами, имеет достаточно весомое научное обоснование. Установлено, что при эмоциональном стрессе у животных наблюдается усиление экспрессии гена *c-Fos*, наиболее выраженная в разных структурах мозга предрасположенных к эмоциональному стрессу животных. Применение семакса снижало индуцированную стрессом экспрессию гена *c-Fos* в гипоталамусе у предрасположенных к эмоциональному стрессу крыс [38]. Способность семакса купировать стрессорные реакции подтверждается результатами экспериментов, в которых было показано, что этот нейропептид оказывает анксиолитическое и антидепрессантное действие [7]. Так, в условиях хронического стресса курсовое применение семакса приводило к нормализации поведения крыс в тесте «вынужденного плавания». В этом же тесте у животных, не подвергавшихся стрессогенному воздействию, курсовое введение семакса снижало уровень тревожности и уменьшало выраженность депрессивных компонентов поведения [7]. При этом на фоне введения семакса в условиях хронического стресса не наблюдалось изменения относительной массы надпочечников, существенно не изменялась масса тела крыс. Из этого следует, что курсовое введение семакса предотвращает негативные последствия непредсказуемого хронического стресса (увеличение тревожности, изменение поведенческих реакций животных в модельных условиях, снижение массы тела и увеличение относительной массы надпочечников) [40].

Имеются клинические наблюдения стресспротекторного действия семакса [35]. После курса лечения препаратом ликвидаторов радиационных аварий по данным комплексных психофизиологических и психологических исследований с учетом индивидуальных особенностей психофизиологического статуса ветеранов наблюдали значимые положительные результаты изменений показателей гемодинамики мозга по данным реоэнцефалограммы. Регистрировали нормализацию тонуса средних и мелких артериальных и венозных сосудов. По данным полифункционального психофизиологического тестирования таких пациентов, отмечали улучшение умственной деятельности. При этом снижались показатели эмоционального напряжения в покое и при выполнении тестов-нагрузок, что свидетельствовало о повышении уровня адаптивных возможностей обследованных. Ветераны отмечали улучшение общего самочувствия, повышение работоспособности, нормализацию сна и артериального давления, уменьшение головной боли и боли в области сердца, улучшение зрения и памяти [35].

Механизм антистрессорного действия семакса связывают с его влиянием на ген *c-Fos* [38, 39]. Установлено, что олигопептид АКТГ₄₋₁₀ подавляет экспрессию раннего гена *c-Fos* в триггерных эмоциогенных структурах головного мозга (ядра гипоталамуса, медиальная и латеральная перегородки мозга) при эмоциональном напряжении, являясь антистрессорным олигопептидом подобно пептиду, вызывающему дельта-сон. Его участие в нейрхимической интеграции эмоционального возбуждения, вероятно, проявляется в снижении чувствительности глутаматных NMDA-рецепторов. Снижение чувствительности нейронов к глутамату выступает ключевым звеном участия этого нейропептида в нейрхимической регуляции возбуждения. Благодаря описанному механизму снижается стрессиндуцированная активация лимбических структур головного мозга. Иными словами, семакс подавляет стрессиндуцированную активацию тех отделов мозга, которые ответственны за формирование эмоционального возбуждения. В результате такого действия семакс способен предотвращать центральные и периферические нарушения функций организма в условиях воздействия стрессорных факторов и эмоционального напряжения [39].

Механизм действия нейропептида

Механизм реализации различных эффектов нейропептида АКТГ₄₋₁₀ до конца не выяснен. Учитывая его нейротропные свойства и структурное родство с эндогенными нейропептидами, можно думать о нейрорецепторном и/или нейрорегуляторном действии. В экспериментах

установлено, что семакс связывается с мембранами нервных клеток базальных ядер переднего мозга крыс, причем это связывание специфично и обратимо [8]. Однако обнаружить специфические рецепторы пептида ученым не удалось. Вместе с тем, было высказано предположение, что семакс связывается с рецепторами на мембранах клеток мозга, включая гиппокамп и базальные ядра переднего мозга, и увеличивает экспрессию генов семейства нейротрофинов (BDNF, NGF). В свою очередь, нейротрофины регулируют через соответствующие рецепторы синаптические и метаболические функции нейронов, повышая их жизнеспособность в экстремальных условиях, в результате чего и обеспечивают проявление у семакса нейропротекторного и ноотропного эффектов [9, 11, 41, 42]. Другими словами, нейротропные эффекты семакса реализуются на генном уровне через систему нейротрофинов.

Результаты некоторых экспериментальных работ позволяют предполагать, что эффекты семакса связаны с изменением активности холинергической системы. Так, в экспериментах на культуре ткани продемонстрировано мощное метаболотропное действие препарата на нейроны холинергической группы, как в полной среде, так и в неблагоприятных условиях с депривацией глюкозы и кислорода. При добавлении нейропептида в среду инкубации выживаемость нейронов повышалась в 2 раза, что сопоставимо с аналогичным эффектом нейротрофина NGF [41, 42]. При этом действие нейропептида АКТГ₄₋₁₀ на холинергические нейроны сопровождалось повышением активности фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Так, его введение в дозе 0,15 мг/кг вызывало увеличение активности АХЭ в гиппокампе и белом веществе головного мозга более чем в 2 раза. Влияние семакса на активность АХЭ, вероятно, осуществляется за счет транскрипции гена, кодирующего одну из изоформ фермента.

Выявлено также влияние семакса на обмен моноаминов в мозге [12, 43]. При однократном внутрибрюшинном введении в дозах 0,15 и 0,6 мг/кг семакс увеличивает содержание дофамина, серотонина и его метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты. Эффект наблюдался в течение 24 часов после введения пептида. При курсовом введении семакса в дозе 0,6 мг/кг (1 раз в сутки) в течение 7 дней наблюдалась тенденция к снижению уровня дофамина и достоверное уменьшение содержания серотонина в гипоталамусе [13].

Высказываются и другие предположения о механизме действия семакса. Возможно, данный нейропептид оказывает прямое модулирующее действие на молекулярные триггерные механизмы, например, регулирует образование оксида азота. Известно, что синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота имеют существенное значение в физиологии и патологии клетки, принимают активное участие в механизмах клеточной адаптации [27, 29]. В развитии многих патологических состояний доказана триггерная роль свободных радикалов и оксидативного стресса [26, 31]. Семакс тормозит процессы перекисного окисления липидов, активирует синтез ферментов антирадикальной защиты, предупреждает развитие оксидативного стресса. К тому же семакс нормализует баланс цитокинов, повышает уровень противовоспалительных факторов, снижает локальное воспаление [3, 15]. Способность угнетать развитие воспалительной реакции описана для ряда веществ с антигипоксической активностью [23]. Не исключено, что объектом воздействия семакса могут являться митохондриальные мишени клетки, особенно когда речь идет об антигипоксической и нейропротекторной активности нейропептида [22, 24, 25].

Таким образом, протекторное влияние нейропептида АКТГ₄₋₁₀ на процессы отсроченной нейрональной гибели и дисфункцию трофических факторов при поражениях ЦНС, может быть, обусловлено различными механизмами и их совокупным сочетанием, включая экспрессию генов нейротрофинов, влияние на активность нейромедиаторов (дофамин, серотонин, ацетилхолин), воздействие на молекулярные триггеры и митохондриальные мишени.

Перспективы клинического применения семакса

В настоящее время нейропептидный препарат семакс широко используется в клинической практике для лечения различных заболеваний ЦНС [1, 4, 9]. Его применяют при расстройствах памяти и мышления у пациентов, перенесших ишемический инсульт, черепно-мозговую травму. Препарат назначают для улучшения качества жизни и труда пациентам, страдающим неврологическими заболеваниями. Семакс улучшает концентрацию внимания и памяти, функциональные способности и моторные навыки. Здоровым лицам препарат назначается при повышенной психофизической усталости для улучшения психической и физической работоспособности [35].

Однако лечебный потенциал семакса не исчерпан, периодически выявляются новые терапевтические эффекты препарата и показания к его применению. В научной литературе опубликованы работы об исследовании действия семакса на патологические состояния, не связанные с повреждением нервной системы. Например, в опытах на лабораторных животных

показано, что семакс способен положительно влиять на течение острого панкреатита у крыс. Однократное внутривентральное введение препарата в дозе 0,1 мг/кг уменьшало летальность животных, снижало гиперферментацию, активность перекисного окисления липидов, сосудистую проницаемость, улучшало микроциркуляцию и ускоряло заживление зон деструкции в поджелудочной железе [17]. Приводятся результаты успешного применения семакса в лечении язвы желудка, при язвообразовании, индуцированном нестероидными противовоспалительными средствами [15, 16]. Выявлена способность семакса изменять активность нейтрофилов человека, влияя на обмен ионов кальция [3], что подтверждает предположение о возможном противовоспалительном действии препарата.

Таким образом, перспективы клинического применения семакса не ограничиваются только ноотропной и нейропротекторной активностью, а простираются значительно шире. Семакс можно назначать с целью повышения адаптационных возможностей организма при работе в условиях эмоциональных, психических и физических нагрузок. Являясь антистрессорным олигопептидом с анксиолитической и антидепрессантной активностью, семакс способен предотвращать центральные и периферические нарушения функций организма в условиях эмоционального напряжения [39]. Это делает возможным его профилактическое использование с целью фармакологической регуляции процессов адаптации к различным стрессорным факторам во многих областях медицины. Например, для оптимизации процессов адаптации к стоматологическим конструкциям при протезировании в стоматологии. На наш взгляд, учитывая спектр фармакологической активности семакса и не одинаковую стрессоустойчивость пациентов с различными типами темперамента, препарат более предпочтителен для холериков и меланхоликов [28, 33]. Как регуляторный пептид с доказанной антигипоксической и антиишемической активностью семакс также может быть эффективным средством для фармакологического прекодиционирования, выступая индуктором реакций срочной и долговременной адаптации клеток организма к состояниям гипоксии и ишемии [20]. Однако для расширения показаний профилактического и лечебного применения олигопептида АКТГ₄₋₁₀ необходимы дальнейшие клинические исследования фармакотерапевтических эффектов препарата, изучение его фармакодинамики и обоснование режимов применения.

Заключение

Анализ результатов экспериментальных и клинических исследований нейропептида АКТГ₄₋₁₀ (семакс) свидетельствует о том, что препарат оказывает регулирующее влияние на нейрометаболические и нейромедиаторные процессы в ЦНС, благодаря чему обладает нейропротекторными и ноотропными свойствами. Нейропротективное действие при ишемических, травматических, нейротоксических и нейродегенеративных поражениях мозга проявляется улучшением трофического обеспечения и ограничением повреждения мозга, ускорением регресса общемозговых и очаговых нарушений, благоприятным действием на выраженность и темпы восстановительных процессов в период реабилитации. Ноотропный эффект проявляется усилением внимания при восприятии информации, улучшением консолидации памяти и способности к обучению. При этом семакс не вызывает истощения соответствующих функций. Клинические испытания показали высокую эффективность семакса при лечении интеллектуально-мнестических расстройств и астенических состояний различного генеза. Семакс выступает индуктором реакций адаптации клетки к гипоксии и ишемии, в результате чего повышает адаптационные возможности организма к гипоксии, церебральной ишемии и другим повреждающим воздействиям, приводящим к уменьшению мозгового кровотока и гипоксическим состояниям. Он повышает устойчивость организма к стрессорным повреждениям, способен предотвращать стрессиндуцированные центральные и периферические нарушения функций организма [39]. Протекторные эффекты нейропептида АКТГ₄₋₁₀ при поражениях ЦНС, могут быть, обусловлены различными механизмами и их совокупным сочетанием, включая экспрессию генов нейротрофинов, влияние на активность нейромедиаторов (дофамин, серотонин, ацетилхолин), воздействие на молекулярные триггеры и митохондриальные мишени.

Сегодня семакс применяется в клинической практике в основном как ноотропное и нейропротекторное средство, несмотря на то, что у препарата выявлены и другие фармакотерапевтические эффекты. Наличие стресспротекторной активности позволяет его использовать с целью фармакологической регуляции процессов адаптации к различным стрессогенным факторам. Например, возможно применение семакса для повышения адаптационных возможностей организма при работе в условиях эмоциональных, психических и физических нагрузок. Однако его влияние на процессы адаптации и стресспротекторное действие исследованы недостаточно. Для расширения показаний клинического применения олигопептида

АКТГ₄₋₁₀ необходимы дальнейшие исследования фармакодинамики препарата и обоснование эффективности его профилактического и лечебного использования.

Литература (references)

1. Алексеев И.Б., Ломакина О.Е., Шиналиева О.Н., Алексеева Г.Н. Эффективность использования препарата Семакс 0,1% в качестве нейропротекторной терапии у глаукомных больных // Глаукома. – 2012. – №1. – С. 38-40. [Alekseev I.B., Lomakina O.E., Shinalieva O.N., Alekseeva G.N. *Glaukoma*. Glaucoma. – 2012. – N1. – P. 38-40. (in Russian)]
2. Алексеева Г.В., Боттаев Н.А., Горошкова В.В. Применение семакса в отдаленном периоде у больных с постгипоксической паталогией мозга // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – №1. – С. 40-43. [Alekseeva G.V., Bottaev N.A. Goroshkova V.V. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. Anesthesiology and intensive care. – 1999. – N1. – P. 40-43. (in Russian)]
3. Асташкин Е.И., Беспалова Ю.Б., Смирнов О.Н. и др. Сравнительное изучение действия семакса на Ca²⁺-ответы нейтрофилов человека и клеток HL-60 // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2000. – №4. – С. 50-54. [Astashkin E.I., Bepalova Yu.B., Smirnov O.N. et al. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. – 2000. – N4. – P. 50-54. (in Russian)]
4. Ашмарин И.П., Левицкая Н.Г., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф. Семакс - новое лекарственное средство для коррекции кровообращения мозга, гипоксических состояний и повышения умственной трудоспособности // Фарматека. – 1997. – №4. – С. 32-33. [Ashmarin I.P., Levitskaya N.G., Kamensky A.A., Myasoedov N.F. *Farmateka*. Farmateka. – 1997. – N4. – P. 32-33. (in Russian)]
5. Ашмарин И.П., Незавибатько В.Н., Мясоедов Н.Ф. и др. Ноотропный аналог адренокортикотропина 4-10 - Семакс (15-летний опыт разработки и изучения). Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 1997. – Т.47, №2. – С. 420-430. [Ashmarin I.P., Nezavybatko V.N., Myasoedov N.F. et al. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. Journal of higher nervous activity named after I.P. Pavlov. – 1997. – V.47, N2. – P. 420-430. (in Russian)]
6. Балан П.В., Маклакова А.С., Крушинская Я.В. и др. Отставленные эффекты острой гипобарической гипоксии в эксперименте: влияние гептапептида семакс (АКТГ4.7-PGP) // Акушерство и гинекология. – 1999. – №1. – С. 46-49. [Balan P.V., Maklakova A.S., Krushinskaya Ya.V. et al. *Akusherstvo i genekologiya*. Obstetrics and gynecology. – 1999. – N1. – P. 46-49. (in Russian)]
7. Виленский Д.А., Левицкая Н.Г., Андреева Л.А. и др. Влияние хронического введения семакса на исследовательскую активность и эмоциональное состояние белых крыс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т.93, №6. – С. 661-669. [Vilensky D.A., Levitskaya N.G., Andreeva L.A. et al. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. Russian journal of physiology named after I.M. Sechenov. – 2007. – V.93, N6. – P. 661-669. (in Russian)]
8. Гривенников И.А., Долотов О.В., Гольдина Ю.И. Факторы пептидной природы в процессах пролиферации, дифференцировки и поддержания жизнеспособности клеток нервной системы млекопитающих // Молекулярная биология. – 1999. – Т.33, №1. – С. 120-126. [Grivennikov I.A., Dolotov O.V., Goldina Yu.I. *Molekulyarnaya biologiya*. Molecular biology. – 1999. – V.33, N1. – P. 120-126. (in Russian)]
9. Гривенников И.А. Молекулярно-генетические подходы к пептидной фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. – М., 2006. – 42 с. [Grivennikov I.A. *Molekulyarno-geneticheskie podhody k peptidnoj farmakoterapii nejrodegenerativnyh zabolevanij (dokt. dis.)*. Molecular genetics approaches to peptide pharmacotherapy of neurodegenerative diseases (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Moscow, 2006. – 42 p. (in Russian)]
10. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Мясоедов Н.Ф. и др. Эффективность семакса в остром периоде полушарного ишемического инсульта (клиническое и электрофизиологическое исследование) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1997. – Т.97, №6. – С. 26-34. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Myasoedov N.F. et al. *Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of neuropathology and psychiatry named after S.S. Korsakov. – 1997. – V.97, N6. – P. 26-34. (in Russian)]
11. Долотов О.В., Середенина Т.С., Левицкая Н.Г. и др. Гептапептид Семакс стимулирует экспрессию BDNF в различных отделах мозга крысы in vivo // Доклады академии наук. – 2003. – Т.391. – С. 131-134. [Dolotov O.V., Seredenina T.S., Levickaya N.G. et al. *Doklady Akademii Nauk*. Reports of the Academy of Sciences. – 2003. – V.391. – P. 131-134. (in Russian)]
12. Долотов О.В., Еремин К.О., Андреева Л.А. и др. Семакс предотвращает гибель тирозингидроксилаза-положительных нейронов в смешанной нейроглиальной культуре клеток среднего мозга эмбрионов крысы в модели нейротоксического повреждения 6-гидроксидофамином // Нейрохимия. – 2015. – Т.32, №4. – С. 317-321. [Dolotov O.V., Eremin K.O., Andreeva L.A. et al. *Nejrohimiya*. Neurochemistry. – 2015. – V.32, N4. – P. 317-321. (in Russian)]

13. Еремин К.О., Кудрин В.С., Андреева Л.А. и др. Влияние семакса на содержание и обмен моноаминов в мозге мышей линии C57/BL // Нейрохимия. – 2002. – Т.19, №3. – С. 202-205. [Eremin K.O., Kudrin V.S., Andreeva L.A. et al. *Nejrohimiya. Neurochemistry.* – 2002. – V.19, N3. – P. 202-205. (in Russian)]
14. Еремин К.О., Кудрин В.С., Гривенников И.А. и др. Влияние семакса на дофамин- и серотонинергические системы мозга // Доклады академии наук. – 2004. – Т.394, №1. – С. 1-3. [Eremin K.O., Kudrin V.S., Grivennikov I.A. et al. *Doklady Akademii Nauk. Reports of the Academy of Sciences.* – 2004. – V.394, N1. – P. 1-3. (in Russian)]
15. Жуйкова С.Е., Сергеев В.И., Самонина Г.Е., Мясоедов Н.Ф. Влияние семакса на индометациновое язвообразование у крыс и один из возможных механизмов его действия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т.133, №6. – С. 665-667. [Zhujkova S.E., Sergeev V.I., Samonina G.E., Myasoedov N.F. *Bulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* Bulletin of experimental biology and medicine. 2002. – V.133, N6. – P. 665-667. (in Russian)]
16. Иваников И.О., Брехова М.Е., Самонина Г.Е. и др. Опыт применения пептида семакс при лечении язвы желудка // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т.133-134, №7. – С. 83-84. [Ivanikov I.O., Brekhova M.E., Samonina G.E. et al. *Bulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* Bulletin of experimental biology and medicine. 2002. – V.133-134, N7. – P. 83-84. (in Russian)]
17. Иванова Ю.В., Яснецов В.В. Влияние семакса и мексидола на течение острого панкреатита у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. – Т.63, №1. – С. 41-44. [Ivanova Yu.V., Yasnecov V.V. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya.* Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2000. – V.63, N1. – P. 41-44. (in Russian)]
18. Левицкая Н.Г., Глазова Н.Ю., Себенцова Е.А. и др. Исследование спектра физиологической активности аналога АКТГ₄₋₁₀ гептапептида семакс // Нейрохимия. – 2008. – Т.25, №1. – С. 111-118. [Levickaya N.G., Glazova N.Yu., Sebencova E.A. et al. *Nejrohimiya. Neurochemistry.* – 2008. – V.25, N1. – P. 111-118. (in Russian)]
19. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанта: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – Т.10, №4. – С. 43-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
20. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического прекондиционирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №1. – С.16-24. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk.* Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2016. – V.71, N1. – P.16-24. (In Russian)]
21. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксанта // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10. – №3. – С. 3-12. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii.* Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N3 – P. 3-12. (in Russian)]
22. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
23. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10. – №4. – С. 63-66. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii.* Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N4 – P. 63-66. (in Russian)]
24. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12. – №2. – С. 28-35. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii.* Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N2. – P. 28-35. (in Russian)]
25. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N2. – P. 48-54. (in Russian)]
26. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №4. – С. 13-21. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V.]

- Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* – 2014. – V.12, N4. – P. 13-21. (in Russian)]
27. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №1. – С. 14-22. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical Academy.* – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
 28. Пожилова Е.В., Евсеева О.А., Новиков В.Е., Евсеев А.В. Факторы адаптации к зубным протезам и возможности их фармакологической регуляции // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15. – №3. – С. 101–108. [Pozhilova E.V., Evseeva O.A., Novikov V.E., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical Academy.* – 2016. – V.15, N3. – P. 101-108. (in Russian)]
 29. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №4. – С. 35-41. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical Academy.* – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
 30. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* – 2014. – V.12, N3. – P. 13-19. (in Russian)]
 31. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №2. – С. 13-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical Academy.* – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
 32. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №1. – С. 29-36. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]
 33. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Ураков А.Л. Возможности фармакологической регуляции процессов адаптации к стоматологическим конструкциям // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15, №2. – С. 12-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Urakov A.L. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* – 2017. – V.15, N2. – P. 12-22. (in Russian)]
 34. Полунин Г.С., Нуриева С.М., Баяндин Д.Л. и др. Определение терапевтической эффективности нового отечественного препарата «Семакс» при заболеваниях зрительного нерва // Вестник офтальмологии. – 2000. – Т.116, №1. – С. 15-18. [Polunin G.S., Nurieva S.M., Bayandin D.L. et al. *Vestnik oftal'mologii. Bulletin of ophthalmology.* – 2000. – V.116, N1. – P. 15-18. (in Russian)]
 35. Пучкова Е.И., Алишев Н.В. Исследование лечебных свойств препарата «семакс» при реабилитации ветеранов подразделений особого риска // Успехи геронтологии. – 2012. – Т.25, №3. – С. 525-530. [(Puchkova E.I., Alishev N.V. *Uspekhi gerontologii. Advances in gerontology.* – 2012. – V.25, N3. – С. 525-530. (in Russian)]
 36. Романова Г.А., Силачѳв Д.Н., Шакова Ф.М. и др. Нейропротективное и антиамнестическое действие семакса при экспериментальном ишемическом инфаркте коры головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т.142, №12. – С. 618-622. [Romanova G.A., Silachyov D.N., Shakova F.M. et al. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. Bulletin of experimental biology and medicine.* – 2006. – V.142, N12. – P. 618-622. (in Russian)]
 37. Сломинский П.А., Шадрина М.И., Коломин Т.А. и др. Пептиды семакс и селанк влияют на поведение крыс в условиях экспериментальной модели болезни Паркинсона // Доклады академии наук. – 2017. – Т.474, №2. – С. 264-267. DOI: 10.7868/S0869565217140274. [Slominskij P.A., Shadrina M.I., Kolomin T.A. et al. *Doklady Akademii Nauk. Reports of the Academy of Sciences.* – 2017. – V.474, N2. – P. 264-267. (in Russian)]
 38. Умрюхин П.Е., Коплик Е.В., Гривенников И.А. и др. Экспрессия гена c-fos в мозге у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу в условиях внутрибрюшинного введения аналога АКТГ₄₋₁₀ - семакса // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2001. – Т.51, №2. – С. 220-227. [Umryuhin P.E., Koplík E.V., Grivennikov I.A. et al. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatelnosti im. I.P. Pavlova. Journal of higher nervous activity named after I.P. Pavlov.* – 2001. – V.51, N2. – P. 220-227. (in Russian)]
 39. Умрюхин П.Е. Центральные механизмы стресспротективного действия пептида, вызывающего дельта-сон: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Рязань, 2007. – 47 с. [Umryuhin P.E. *Central'nye mekhanizmy*

- stressprotektivnogo dejstviya peptida, vyzvayushchego del'ta-son (dokt. dis.)*. Central mechanisms of the stress-inducing action of the delta-sleep peptide (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Ryazan, 2007. – 47 p. (in Russian)]
40. Яценко К.А., Глазова Н.Ю., Иноземцева Л.С. и др. Гептапептид семакс ослабляет последствия непредсказуемого хронического стресса у крыс // Доклады академии наук. - 2013. – Т.453, №5. – С. 581-585. [Yacenko K.A., Glazova N.Yu., Inozemtseva L.S., et al. *Doklady Akademii Nauk*. Reports of the Academy of Sciences. – 2013. – V.453, N5. – P. 581-585. (in Russian)]
 41. Dolotov O.V., Karpenko E.A., Inozemtseva L.S. et al. Semax an analog of ACTH(4-10) with cognitive effects, regulates BDNF and trkB expression in the rat hippocampus // *Brain Research*. – 2006. – V.1117, N1. – P. 54-60.
 42. Dolotov O.V., Karpenko E.A., Seredenina T.S. et al. Semax, an analogue of adrenocorticotropin (4-10), binds specifically and increases levels of brain-derived neurotrophic factor protein in rat basal forebrain // *Journal Neurochemistry*. – 2006. – V.97, N1. – P. 82-86.
 43. Eremin K.O., Kudrin V.S., Saransaari P. et al. Semax, an ACTH(4-10) analogue with nootropic properties, activates dopaminergic and serotonergic brain system in rodent // *Neurochemical Research*. – 2005. – V.30, N12. – P. 1493-1500.
 44. Koroleva S.V., Ashmarin I.P. A functional continuum of regulatory anxietyenhancing peptides. The search for complexes providing the optimal basis for developing inhibitory therapeutic agents // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2006. – V.36, N2. – P. 157-162.
 45. Stavchansky V.V., Yuzhakov V.V., Botsina A.Y. et al. The effect of Semax and its C-end peptide PGP on the morphology and proliferative activity of rat brain cells during experimental ischemia: a pilot study // *The Journal of Molecular Neuroscience*. – 2011. – V.45, N2. – P. 177-185.

Информация об авторах

Елена Васильевна Пожилова – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena-pozh2008@yandex.ru

Василий Егорович Новиков – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: novikov.farm@yandex.ru