



Check for updates

Обзоры

УДК 612.062+615.2+615.3

EDN JRECUA

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-204-220>

Физиологические и клинические эффекты синтетического аналога АКТГ₄₋₁₀ семакса и его механизмы действия

С. Е. Жуйкова^{✉1, 2}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, 199178, Россия, г. Санкт-Петербург, 12-я линия В.О., д. 13, лит. А

Сведения об авторе

Светлана Евгеньевна Жуйкова, SPIN-код: [6982-1601](https://orcid.org/0000-0002-6095-0214), Scopus AuthorID: [6602912010](https://orcid.org/6602912010), ORCID: [0000-0002-6095-0214](https://orcid.org/0000-0002-6095-0214), e-mail: sveta-zh2005@yandex.ru

Для цитирования: Жуйкова, С. Е. (2022) Физиологические и клинические эффекты синтетического аналога АКТГ₄₋₁₀ семакса и его механизмы действия. *Интегративная физиология*, т. 3, № 2, с. 204–220.

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-204-220> EDN JRECUA

Получена 10 апреля 2022; прошла рецензирование 24 июня 2022; принята 25 июня 2022.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © С. Е. Жуйкова (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Аннотация. Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, МЕНФРРР) — синтетический аналог аденокортикотропного гормона 4–10 (АКТГ₄₋₁₀, Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly, МЕНФРРРГ), обладающий более высокой устойчивостью к действию протеаз, чем его природный аналог. В клинической практике этот пептид применяют в качестве ноотропного и нейропротекторного средства в основном для профилактики и коррекции последствий нарушения мозгового кровообращения. В экспериментах на животных обнаружены позитивные эффекты этого пептида на состояние не только мозга, но и желудка, кишечника, поджелудочной железы, сердца и печени в различных экспериментальных моделях патологии этих органов. Механизмы действия семакса все еще находятся на стадии изучения. Показано, что семакс существенно влияет на экспрессию генов, ассоциированных с процессами иммунного ответа, воспаления, репарации ДНК, нейротрансмиссии, функционирования сосудистой системы, регуляции содержания кальция и нейротрофических факторов в клетках и др. Направленность этих эффектов противодействует нарушению работы генов, которое вызвано такими патологическими факторами, как стресс и ишемия. При деградации семакса в организме могут образовываться фрагменты, обладающие собственной биологической активностью, что может расширить регуляторный потенциал исходной молекулы. Целью настоящего обзора является анализ экспериментальных данных об эффектах и возможных механизмах действия семакса, в том числе выходящих за рамки его традиционного применения в медицинской практике.

Ключевые слова: семакс, пролил-глицил-пролин, ноотропы, нейропротекторы, гастропротективные эффекты, нейротрофические факторы

Physiological effects of Semax, a synthetic analogue of ACTH₄₋₁₀: Experience and prospects for applications

S. E. Zhuikova ^{1, 2}

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

² St. Petersburg State Institute of Psychology and Social Work, 13A 12th Line of Vasilevsky island, Saint Petersburg 199178, Russia

Author

Svetlana E. Zhuikova, SPIN: [6982-1601](#), Scopus AuthorID: [6602912010](#), ORCID: [0000-0002-6095-0214](#), e-mail: sveta-zh2005@yandex.ru

For citation: Zhuikova, S. E. (2022) Physiological effects of Semax, a synthetic analogue of ACTH₄₋₁₀: Experience and prospects for application. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 2, pp. 204–220. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-204-220> EDN JRECUA

Received 10 April 2021; reviewed 24 June 2022; accepted 25 June 2022.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © S. E. Zhuikova (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. Semax (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, MEHFPGP) is a synthetic analog of adrenocorticotrophic hormone 4–10 (ACTH₄₋₁₀, Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly, MEHFRWG). Semax is more resistant to proteases than its natural counterpart. In clinical practice, this peptide is used as a nootropic and neuroprotective agent, mainly for the prevention and correction of the consequences of cerebrovascular accidents. In animal experiments with different experimental models of pathology, Semax had a positive effect not only on the brain, but also on the stomach, intestines, pancreas, heart and liver. The mechanisms of its action are still under study. Semax was shown to have a significant impact on the expression of genes associated with the immune response, inflammation, DNA repair, neurotransmission, the functioning of the vascular system, the regulation of calcium and neurotrophic factors in cells, etc. The peptide counteracts the disruption of gene expression caused by such pathological factors as stress and ischemia. As Semax degrades in the body, it can form biologically active fragments. This may significantly expand the regulatory potential of the original molecule. The purpose of this review is to analyse experimental data on the effects and possible mechanisms of action of Semax, including those that go beyond its traditional use in medical practice.

Keywords: Semax, prolyl-glycyl-proline, nootropics, neuroprotectors, gastroprotective effects, neurotrophic factors

Введение

В последнее время большое количество научных исследований направлено на изучение эффектов и механизмов действия природных и искусственно синтезированных регуляторных пептидов. Этот интерес связан в первую очередь с их низкой токсичностью и тем, что они принимают участие в контроле большинства физиологических процессов, происходящих в организме. При этом каждый пептид может регулировать несколько биохимических и физиологических систем, и наоборот, каждая функция может контролироваться множеством пептидов (Хавинсон 2020; Koroleva, Ashmarin 2002).

Одним из главных препятствий на пути применения регуляторных пептидов в качестве лекарственных веществ является их относительно быстрый распад в тканях и жидкостях организма. К настоящему времени предложен ряд модификаций, которые делают молекулы

пептидов более устойчивыми к деградации по сравнению со своими природными прототипами без потери их исходной биологической активности (Сломинский, Шадрин 2018). В исследованиях российских ученых, направленных на получение стабильных аналогов регуляторных пептидов из семейства меланокортинов, была использована устойчивая к протеолизу аминокислотная последовательность пролил-глицил-пролин (PGP). Замена трех аминокислот С-конца фрагмента АКТГ₄₋₁₀ (MEHFRWG) на PGP сохранила эффекты исходного пептида и увеличила время жизни в организме с нескольких минут до нескольких часов, что позволило создать препарат семакс (MEHFPGP), который был введен в клиническую практику как нейропротекторное и ноотропное средство (Алексеева и др. 1999; Ашмарин и др. 1997; Мясоедова и др. 1999).

В экспериментах на животных семакс увеличивает устойчивость к различным неблагоприятным

ятным условиям не только мозга, но и многих висцеральных органов. Список возможных биологических мишеней действия семакса постоянно расширяется. Целью настоящего обзора является анализ ряда данных об эффектах и механизмах действия семакса, в том числе выходящих за рамки его традиционного применения в медицинской практике.

Нейропротекторные и психотропные свойства семакса

Созданию семакса предшествовало обнаружение нейропротекторных и психотропных свойств у пептидов семейства меланокортинов. Меланокортины — пептидные гормоны, образованные из общего предшественника, молекулы проопиомеланокортина. К ним относится группа меланоцитостимулирующих гормонов (α -, β - и γ -МСГ) и адренокортикотропный гормон (АКТГ). АКТГ, α - и β -МСГ имеют общую N-концевую последовательность аминокислот — MЕНFRWG, которая соответствует фрагменту АКТГ_{4–10}. Было показано, что именно она является основной детерминантой биологической активности меланокортинов, связанной с их способностью влиять на обучение, мотивацию, концентрацию внимания, социальное поведение и проявлять нейропротекторные свойства в моделях экспериментальной ишемии (Bohus 1979; de Wied 1977).

Будучи синтетическим производным природных меланокортинов, семакс сохранил психотропные и нейропротекторные свойства АКТГ/МСГ. Это продемонстрировано как в культурах клеток, так и в опытах *in vivo*. Семакс повышает выживаемость культивируемых нейронов в условиях действия перекиси водорода (Novosadova et al. 2019) и глутаматной токсичности (Storozhevyykh et al. 2007). Он снижает неврологический дефицит и повышает выживаемость у грызунов с ишемией головного мозга (Ашмарин и др. 1997), обладает выраженным антигипоксическим эффектом в условиях острой гипобарической гипоксии (Яснецов, Воронина 2010).

Чаще всего в опытах на животных используют дозы пептида 50 и 100 мкг/кг (внутрибрюшинно и интраназально), при лечении человека — от 200 до 20 000 мкг/сутки (интраназально) в зависимости от тяжести нарушений. Поэтому далее дозы будут указаны в том случае, когда они будут отличаться от вышеперечисленных.

Нейропротекторные и антигипоксические свойства семакса могут лежать в основе его способности препятствовать нарушению памя-

ти, внимания, поведения, обучения, которые наблюдаются во многих стрессогенных ситуациях. Известно, что семакс благоприятно влияет на способность животных к обучению после иммобилизационного (Vyunova et al. 2019) и неконтролируемого (Levitskaya et al. 2011) стресса и в условиях, вызывающих страх (Glazova et al. 2021). Он улучшает память в различных моделях вызова амнезии (Ашмарин и др. 1997; Яснецов, Воронина 2010). Анксиолитическое действие семакса зависит от модели, с помощью которой было вызвано нарушение поведения. Пептид нормализует поведение у крыс при введении холецистокинина (Levitskaya et al. 2010), в условиях, провоцирующих реакцию страха (Glazova et al. 2021), и в тесте принудительного плавания (Levitskaya et al. 2011), но не влияет на уровень тревожности в модели выученной беспомощности (Levitskaya et al. 2011) и тревогу, вызванную часовым иммобилизационным стрессом (Vyunova et al. 2019).

Для использования в медицинской практике семакс зарегистрирован только в Российской Федерации и выпускается в виде назальных капель «Семакс 0,1%» и «Семакс 1%» («Пептоген», Россия). Концентрированный раствор назначают преимущественно при инсультах, 0,1% раствор применяется для профилактики и лечения более легких нарушений мозгового кровообращения и в качестве ноотропного средства у здоровых людей. Применение семакса в комплексной терапии острого ишемического инсульта приводит к более быстрому восстановлению нарушенных неврологических функций, особенно двигательных (Гусев и др. 2018; Мясоедова и др. 1999). Применение пептида при цереброваскулярной недостаточности уменьшает частоту проявления таких клинических симптомов, как головные боли и головокружение, и снижает риск развития инсульта и транзиторных ишемических атак в течение заболевания (Гусев и др. 2005). Семакс применяют для лечения мнестических расстройств в отдаленном периоде постгипоксической энцефалопатии (Алексеева и др. 1999) и для ускорения выздоровления после черепно-мозговых травм (Indharty 2013). Он благоприятно влияет на интенсивность и скорость выздоровления и улучшает зрительные функции при глаукоме (Курешева и др. 2001) и заболеваниях зрительного нерва различного патогенеза (Полунин и др. 2000).

Хотя первоначально разработка семакса была связана с задачей поиска ноотропных препаратов для повышения адаптационных возможностей организма здорового человека в стрес-

сорных ситуациях, в этом качестве пептид сейчас, по-видимому, практически не используется. Есть только единичные работы, в которых показано благотворное действие семакса на операторскую деятельность в опытах на людях-добровольцах (Kaplan et al. 1996).

Влияние на висцеральные системы организма

Известно, что меланокортины оказывают защитное действие при ишемии не только мозга, но и других органов (Giuliani et al. 2012), что позволяет предположить у семакса гораздо более широкий спектр влияния на организм, чем только ноотропный и нейропротекторный эффекты. К настоящему времени обнаружены благоприятные эффекты этого пептида на желудок, кишечник, поджелудочную железу, сердце, печень, обмен веществ в различных патологических моделях на животных.

Семакс обладает ярко выраженным защитным эффектом по отношению к слизистой оболочке желудка крыс при действии этанола, индометацина, стресса, вызванного иммобилизацией животных в холодной воде (Жуйкова и др. 2003b; Zhuykova et al. 2000; 2002). Он также ускоряет заживление язв, вызванных аппликацией на серозную оболочку желудка концентрированной уксусной кислоты (Жуйкова и др. 2003a).

Механизмы гастропротективного действия семакса носят комплексный характер. Они связаны с уменьшением повреждающих факторов (базальной и стимулированной секреции кислоты и пепсина) (Жуйкова и др. 2003b), уменьшением воспаления в зоне повреждений слизистой оболочки желудка, стабилизацией тучных клеток (Жуйкова и др. 2003a) при одновременном активирующем действии на такие защитные компоненты слизистой оболочки желудка, как базальная секреция бикарбонатов (Жуйкова и др. 2003b), кровотоков (Zhuykova et al. 2002), скорость регенерации тканей в области язвенного дефекта (Жуйкова и др. 2003a). Определенную положительную роль в условиях нарушения кровообращения в желудке, которое наблюдается при действии многих язвеногенных факторов (Жуйкова, Самонина 2002), может играть выраженная антикоагулянтная, фибринолитическая и антитромбоцитарная активность семакса (Cherkasova et al. 2001; Grigorjeva, Lyarina 2010).

Данные о гастропротективном эффекте семакса, полученные в опытах на крысах, послужили основанием для апробации семакса в качестве противоязвенного препарата у людей.

Было показано, что добавление семакса к стандартной схеме лечения (омепразол, де-нол, солкосерил) значительно ускоряло рубцевание длительно незаживающих язв желудка у человека (Ivanikov et al. 2002).

Показано благотворное влияние семакса и на состояние толстого кишечника крыс, подвергшихся иммобилизационному стрессу. Внутривентриальное введение пептида за 15 минут до иммобилизации (5, 50, 150 мкг/кг) купировало стресс-индуцированные патоморфологические изменения, такие как увеличение функциональной активности и количества тучных клеток, признаки атрофии и воспалительной реакции в стенке толстой кишки (Svishcheva et al. 2021). Стрессорное воздействие также снижало количество облигатных бактерий в микробиоте толстой кишки, но увеличивало содержание условно-патогенных микроорганизмов. Семакс предотвращал эти стресс-индуцированные изменения (Svishcheva et al. 2020).

Похожая схема применения семакса положительно влияла на морфофункциональное состояние печени при иммобилизационном и эмоционально-болевым стрессе. Пептид снижал стресс-индуцированный цитолиз гепатоцитов, активировал репаративные процессы в паренхиме печени за счет усиленного синтеза белка и нормализовал сывороточную активность аланинаминотрансферазы (Ivanov et al. 2017) и аспарагинаминотрансферазы (Бобынцев и др. 2015b). Семакс оказывал антиоксидантное действие на гепатоциты только в условиях хронического, но не острого стресса (Бобынцев и др. 2015a). Влияние пептида на перекисное окисление липидов в печени было неоднозначно и зависело от дозы препарата. Пептид в дозах 50 и 450 мкг/кг нормализовал повышение уровня малонового диальдегида (маркера уровня перекисного окисления жиров и оксидативного стресса) в гомогенате печени, вызванное стрессом. Напротив, в дозах 5 и 150 мкг/кг семакс его достоверно повышал (Бобынцев и др. 2015b).

Семакс благоприятно влиял на ультраструктурные изменения в поджелудочной железе крыс с острым панкреатитом: однократное введение семакса в проток поджелудочной железы крыс с экспериментальной моделью острого панкреатита предотвращало усиленный некроз ацинарных тканей и тормозило гнойное воспаление поджелудочной железы. Пептид вызывал склероз и атрофию некротизированных долек, тем самым сохраняя большие участки поджелудочной железы неповрежденными (Иванов 2000).

В модели ишемического инфаркта у крыс введение семакса после перевязки коронарной

артерии (150 мкг/кг) приводило к уменьшению апоптической гибели клеток миокарда через 72 часа после операции (Бердалин и др. 2011). Через 28 дней с начала развития инфаркта семакс не влиял на сократительные функции сердца, но частично предотвращал рост конечно-диастолического давления в левом желудочке, уменьшал гипертрофию кардиомиоцитов и непропорциональный рост сократительного и митохондриального аппарата (Гаврилова и др. 2006). Он также уменьшал рост симпатической иннервации межжелудочковой перегородки, вызванной инфарктом, но не влиял на плотность β 1- и β 2-адренорецепторов (Gavrilova et al. 2017).

Существуют единичные работы, в которых показано, что семакс может влиять на жировой обмен. Введение семакса (200 мкг/кг, 10 дней) уменьшало нарушения липидного обмена у крыс с экспериментальным диабетом: у них снижалось содержание общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, индекс атерогенности и повышалась концентрация липопротеинов высокой плотности (Elagina et al. 2020). Аналогичный эффект оказывало и включение семакса в комплексное лечение больных псориазом, осложненным метаболическим синдромом (Донцова 2015).

Механизмы действия семакса

Первые исследователи семакса констатировали, что пептид не проявляет гормональную активность (Ашмарин и др. 1997). Тем не менее на сегодняшний день существует несколько работ, которые свидетельствуют о том, что введение семакса, не влияя на базальный уровень кортикостерона, способно изменить активность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГТАКС) у крыс в условиях стресса. Косвенное подтверждение этому было получено при изучении реакции животных на хронический непредсказуемый стресс. Шесть недель стресса приводили к увеличению относительной массы надпочечников, что опосредованно свидетельствует о гиперактивации системы ГТАКС. Введение семакса предотвращало этот эффект стресса (Yatsenko et al. 2013).

Прямые доказательства влияния семакса на уровень кортикостерона были получены для широкого диапазона концентраций пептида (5, 50, 150 и 450 мкг/кг, внутривентриально) на модели четырнадцатидневного иммобилизационного стресса. Во всех использованных дозах семакс снижал повышенную концентрацию кортикостерона в сыворотке крови стрессированных крыс на 29–34% (Ворвуль и др. 2021;

Svishcheva et al. 2021). В модели изоляции крысят от матери в ранний постнатальный период семакс ослаблял индуцированные стрессом нарушения в реактивности ГТАКС, наблюдаемые в течение первых двух месяцев жизни. Отъем от матери приводил к снижению уровня кортикостерона в ответ на принудительное десятиминутное плавание, тогда как введение семакса устраняло эффект изоляции, доводя уровень кортикостерона до контрольных значений (Volodina et al. 2012).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что мнение о полном отсутствии гормональных эффектов у семакса при проведении дальнейших исследований может быть пересмотрено, и что часть нейрогенных эффектов семакса может быть опосредована изменениями в работе ГТАКС. У крыс, подвергшихся хроническому иммобилизационному стрессу, снижение кортикостерона, вызванное введением семакса в дозах 50 и 150 мкг/кг, имело прямую сильную корреляционную связь с уменьшением тревожности в тестах открытого поля и приподнятого крестообразного лабиринта (Ворвуль и др. 2021).

Известно, что нейропротекторные, нейрогенные, противовоспалительные эффекты меланокортинов в основном опосредуются рецепторами меланокортина MC1 и MC4 (Giuliani et al. 2017; Mykicky et al. 2016), но прямых доказательств связывания семакса с этими рецепторами нет. Показана только возможность специфического связывания меченого тритием семакса на плазматических мембранах нейронов из различных областей мозга крысы (Vyunova et al. 2019).

Рассматривается возможность влияния семакса на рецепторы других медиаторов в качестве аллостерического модулятора. Существуют косвенные доказательства аллостерического связывания семакса с каннабиноидными, адренергическими и ванилоидными рецепторами (Vyunova et al. 2014). Показано, что семакс увеличивает амплитуду ГАМК-активируемых ионных токов в клетках Пуркинью мозжечка и снижает амплитуду активируемых глицином хлоридных токов в пирамидных нейронах гиппокампа (Sharonova et al. 2018). Он в широком диапазоне концентраций дозозависимо блокирует связывание меченных тритием гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и ацетилхолина на мембранах клеток, полученных из разных участков мозга крысы (гиппокамп, мозжечок, кора, базальные ядра) (Vyunova et al. 2019). Эти данные позволяют предположить, что в основе эффектов семакса может лежать изменение этим

пептидом функциональной активности системы биогенных аминов.

Известно, что моноаминергические системы мозга играют важную роль в регуляции поведения, в том числе в патогенезе депрессии и беспокойства. Препараты, эффективные при лечении депрессии, изменяют прежде всего серотонинергическую и норадренергическую передачу в головном мозге (Khushboo et al. 2022). Введение семакса сопровождается усилением метаболизма серотонина и норадреналина в мозге крыс (Eremin et al. 2005; Glazova et al. 2021). Применение селективного блокатора захвата серотонина флувоксамина в раннем возрасте у крысят провоцирует долгосрочные нарушения, вызывая тревожное поведение, уменьшение способности к обучению, что сопровождается изменением содержания норадреналина, серотонина и его метаболитов в мозге. Введение семакса этим животным восстанавливает уровень серотонина и норадреналина в гиппокампе и полосатом теле, благоприятно влияя на способность к обучению и нормализуя поведение (Glazova et al. 2021).

Ноотропный эффект семакса также может быть связан с повышенным уровнем метаболизма ацетилхолина в мозге. Гибель холинергических нейронов — хорошо известный признак болезни Альцгеймера. Показано, что семакс примерно в 1,5–1,7 раза повышает выживаемость холинергических базальных нейронов переднего мозга *in vitro* и стимулирует в них активность холин-ацетилтрансферазы (Grivennikov et al. 2008).

Семакс не меняет у крыс базальный уровень дофамина и его метаболитов, но усиливает высвобождение дофамина, вызванное D-амфетамином (Eremin et al. 2005). Семакс незначительно, но достоверно повышает уровень дофамина в полосатом теле в модели искусственно вызванной дегенерации дофаминовых нейронов (Kolacheva, Ugrumov 2021), что указывает на его способность увеличивать выживаемость нейронов в этой экспериментальной модели болезни Паркинсона.

Большую роль в регуляции выживания, дифференцировки и поддержания функции нейронов играют нейротрофические факторы (Mocchetti, Wrathall 1995). Экспрессия их генов меняется под действием семакса. В глиальных клетках, полученных из базальных отделов переднего мозга новорожденных крыс, через 30 минут после обработки семаксом *in vitro* уровень мРНК мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышался в восемь раз по сравнению с контролем, а уровень мРНК

фактора роста нервов (NGF) — в пять раз (Shadrina et al. 2001). *In vivo* интраназальное введение семакса в дозах 50 и 250 мкг/кг через 3 часа приводило к увеличению уровня BDNF в гиппокампе, базальных отделах переднего мозга, но не в мозжечке (Dolotov et al. 2006a; 2006b). Влияние на базальную экспрессию генов NGF и BDNF специфично не только для каждого участка мозга, но может изменяться в зависимости от времени после введения пептида (Shadrina et al. 2010).

Активация экспрессии генов компонентов нейротрофиновой системы под действием семакса может способствовать нейропротекции и выживанию нервных клеток после ишемии. Оклюзия сонных артерий приводит к уменьшению в тканях мозга крыс как нейротрофических факторов (NGF, BDNF и нейтрофина-3), так и их рецепторов (TrkA, TrkB, TrkC и p75), наиболее выраженному в гиппокампе. Введение семакса препятствует этому. Нейрозащитный эффект пептида достаточно длительный: он наблюдался через 12–72 ч после ишемии (Dmitrieva et al. 2008; 2010; Stavchanskii et al. 2011). Увеличение уровня BDNF в крови наблюдалось также при лечении семаксом людей после инсульта и положительно коррелировало с улучшением повседневной активности пациентов по шкале Бартела (Гусев и др. 2018).

Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе действия семакса, на моделях церебральной ишемии и разных видов стресса у крыс показало, что он не только усиливает транскрипцию нейротрофинов и их рецепторов, но и существенно влияет на экспрессию генов, ассоциированных с процессами иммунного ответа и воспаления. Противовоспалительная активность семакса была показана на культурах клеток (Uchakina et al. 2006) и при лечении людей в постинсультном периоде (Мясоедова и др. 1999). Половину от общего числа генов, которые проявляют измененную экспрессию, индуцированную семаксом, составляют гены, участвующие в иммунном ответе. В условиях окклюзии мозговых артерий пептид подавляет активность генов, связанных с воспалительными процессами, изменяет экспрессию генов, которые модулируют количество и подвижность иммунных клеток, увеличивает экспрессию генов, кодирующих разные виды хемокинов (Cxcl9, Cxcl10, Ccl7, Ccl2 и др.) и тяжелую цепь иммуноглобулина, усиливает сигнальные пути интерферона и презентации антигена. Все эти эффекты связаны с компенсацией паттернов экспрессии мРНК, нарушенных в условиях ишемии (Filippenkov et al. 2020; Medvedeva et al. 2014;

2017). Семакс также действует как эффективный иммунокорректор, восстанавливающий клеточные и гуморальные реакции иммуногенеза, параметры фагоцитарной активности в условиях социального (Samotrueva et al. 2019) и острого иммобилизационного (Filippenkov et al. 2021) стресса.

Полногеномный анализ показал, что в мозге крыс через 24 часа после введения семакса идентифицируется после ишемии по данным разных авторов от 68 (Medvedeva et al. 2014) до 394 (Filippenkov et al. 2020), после стресса — более чем 1500 (Filippenkov et al. 2021) дифференциально экспрессируемых генов, демонстрирующих более чем полуторакратное изменение активности по сравнению с введением физиологического раствора. Это свидетельствует о том, что механизмы действия семакса намного шире регуляции синтеза нейротрофических факторов и иммунного ответа. Так, ослабление семаксом поведенческих изменений, вызванных острой иммобилизацией, сопровождалось модуляцией экспрессии генов, связанных с образованием белков рибосом, трансляцией РНК, репликацией ДНК, апоптозом, регуляцией синапсов и нейрогенезом (Filippenkov et al. 2021). В подавляющем большинстве случаев семакс повышал уровни экспрессии генов, активность которых снижалась после стресса, и, наоборот, снижал уровни экспрессии генов, активность которых в этих условиях повышалась.

Аналогичная картина наблюдается и при изучении молекулярных механизмов действия семакса при нарушении кровообращения. В условиях ишемии головного мозга у крыс семакс влияет на экспрессию генов, кодирующих белковые продукты, способствующие накоплению внутриклеточного кальция, формированию и функционированию сосудистой системы (развитию и миграции эндотелиальных и гладкомышечных клеток, кроветворению и васкулогенезу) (Dmitrieva et al. 2008; Medvedeva et al. 2014). Он активирует гены, кодирующие рибосомные белки (Medvedeva et al. 2017), и гены, связанные с нейротрансмиссией (Filippenkov et al. 2020). Семакс увеличивает содержание в очаге ишемического повреждения мРНК транскрипционного фактора CREB, имеющего нейротрофические эффекты, одновременно подавляя в прилежащих к поврежденной зоне областях коры экспрессию генов матриксной металлопротеиназы 9, N-концевых киназ c-Jun и фактора транскрипции c-Fos, активация которых усиливает воспаление и апоптоз (Sudarkina et al. 2021). В крысиной модели фотохимически индуцированного тромбоза введение семакса

ассоциировалось с сохранением числа нейронов, которое сопровождалось увеличением в префронтальной коре экспрессии коактиватора гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом 1 альфа (PGC-1 α), ключевого регулятора ишемической толерантности головного мозга (Shakova et al. 2021).

Недавно продемонстрирована способность семакса предотвращать образование агрегатов белка бета-амилоида, который, как известно, играет ключевую роль в развитии болезни Альцгеймера. Семакс может ингибировать *in vitro* фибриллогенез бета-амилоида сам по себе, но проявляет максимум своих антиагрегационных свойств в присутствии ионов меди. Пептид снижает уровень олигомеров бета-амилоида и предотвращает их взаимодействие с гидрофобным ядром модельной мембраны, защищая ее от разрушения (Sciaccia et al. 2022). Это исследование, наряду с данными о способности семакса защищать от гибели холинергические нейроны (Grivennikov et al. 2008), может стать отправной точкой для оценки семакса как кандидата на роль лекарства против болезни Альцгеймера.

Биологическая активность продуктов биодegradации семакса как часть его физиологических эффектов

Все физиологические процессы регулируются комплексами различных эндогенных соединений, действующих в определенной последовательности и сочетаниях. Для обозначения таких комплексов И. П. Ашмарин с соавторами в 2006 году (Ашмарин и др. 2006) был предложен термин синактон (греч. *syn* — «вместе», лат. *act(io)* — «действие», греч. *on* — «сущее»). Как отмечалось выше, в синактон семакса как ноотропного и нейропротекторного агента могут входить нейротрофические факторы, биогенные амины, некоторые противовоспалительные агенты и др. При этом необходимо учитывать, что при биодegradации регуляторных пептидов в организме могут образовываться фрагменты, обладающие собственной биологической активностью, что значительно расширяет регуляторный потенциал исходной молекулы.

Протеолиз семакса может быть клеточно-специфичным, но в присутствии нейронов дегradация пептида начинается с N-конца и основными метаболитами являются пептиды HFPGP и PGP (Золотарев и др. 2006). Последний, в свою очередь, гидролизует до PG и, в меньшей мере, до GP (Zolotarev et al. 2003).

Физиологические эффекты HFPGP практически не изучены. Известно только, что он, в отличие от семакса, не обладает анальгетической активностью (Иванова и др. 2006). Предполагать собственную биологическую активность у этого пентапептида позволяет обнаружение факта связывания HFPGP с плазматическими мембранами клеток из разных участков мозга. Показано, что так же, как семакс, HFPGP специфически связывается с мембранами клеток гиппокампа и мозжечка, и неспецифически — с мембранами переднего мозга крыс. Сайты связывания семакса и его основного метаболита похожи, но не совпадают полностью. Взаимодействие пептидов с рецепторами довольно сложное и, по всей вероятности, не ограничено привязкой к собственным ортостерическим сайтам. Существует возможность наличия нескольких кооперативных или аллостерических (с другими нейромедиаторами) сайтов связывания пептидов (Vyunova et al. 2014; 2019). Так, специфическое связывание обоих пептидов заметно ингибируется модуляторами каннабиноидных, адренергических и ванилоидных рецепторов. Но так как концентрации ингибиторов, вызывающих заметное снижение специфического связывания HFPGP, были на порядок выше, чем константа диссоциации для его лиганд-рецепторной связи, обнаруженные сайты связывания, скорее всего, относятся к аллостерическим (Vyunova et al. 2014).

Метаболиты семакса PGP, PG, GP достаточно хорошо изучены. Они оказывают собственное влияние на многие физиологические процессы в организме. Для них показано нейро- и гастропротективное, противовоспалительное, гипогликемическое, антиагрегационное, антикоагулянтно-фибринолитическое и хемоаттрактантное действие (Жуйкова 2020).

Многие эффекты семакса и PGP совпадают, но часть из них могут быть противоположными или характерными только для трипептида. Например, в коре головного мозга крыс изменения транскрипции нейтрофинов и их рецепторов у этих пептидов перекрываются только частично: влияние семакса на них избирательное, тогда как влияние PGP в основном неспецифическое (Dmitrieva et al. 2010). В лобной коре крыс после двусторонней окклюзии общей сонной артерии лечение семаксом приводило к снижению уровня мРНК рецепторов нейротрофинов, в то время как лечение PGP увеличивало уровень этих мРНК. При этом в гиппокампе оба пептида действовали одинаково, увеличивая экспрессию генов NGF, BDNF и нейтрофина-3 (Stavchanskii et al. 2011). Введение PGP ослабляет иммунную

активность и подавляет нейротрансмиссию в мозге крыс с очаговой ишемией, тогда как семакс показывает противоположные эффекты (Medvedeva et al. 2017). Антитромботическое действие PGP значительно превосходит таковое у семакса (Cherkasova et al. 2001).

PGP — это единственный из глипролинов, для которого было показано прямое связывание с уже известными рецепторами. В опытах по изучению его противовоспалительного действия было показано, что меченый флуоресцентной меткой PGP может связываться с хемокиновыми рецепторами CXCR2 (Kim et al. 2011).

Попытка определить рецепторы PGP в мозге крыс, показала, что в отличие от семакса и HFPGP, трипептид специфично связывается только с плазматическими мембранами клеток базальных ядер переднего мозга, но не мозжечка и гиппокампа. Это связывание частично ингибируется большими концентрациями эффекторных молекул каннабиноидных, никотиновых и глутаматных NMDA-рецепторов. Это может свидетельствовать как о возможности аллостерического связывания PGP с этими рецепторами, так и о том, что молекулы, структура которых содержит фрагменты, подобные PGP, могут вытеснять этот трипептид с его специфических сайтов связывания (Vyunova et al. 2008).

Заключение

Создание устойчивого к биодеградации аналога АКТГ₄₋₁₀ привело к появлению нового лекарственного препарата семакс, который уже на протяжении многих лет применяется в клинической практике в качестве ноотропного и нейропротекторного агента в основном для профилактики и коррекции последствий нарушения мозгового кровообращения. Позитивные эффекты семакса обусловлены полифункциональным характером физиологических и фармакологических эффектов пептида, которые продолжают изучаться до сих пор и список которых постоянно расширяется. В основе нейропротекторных и нейротрофических эффектов семакса может лежать усиление этим пептидом функциональной активности системы биогенных аминов и увеличение содержания в мозге нейротрофических факторов. Кроме того, пептид существенно влияет на экспрессию генов, ассоциированных с процессами иммунного ответа, воспаления, репарации ДНК, нейротрансмиссии, функционирования сосудистой системы, регуляции содержания кальция в клетках и др. Направленность этих эффектов

такова, что они противодействуют нарушению работы генов, которое вызвано такими патологическими факторами, как стресс и ишемия.

Влияние семакса на висцеральные органы изучено гораздо хуже. Показано, что пептид защищает слизистую оболочку желудка от действия различных ulcerогенных факторов. Он предотвращает повреждения печени и толстого кишечника, индуцированные стрессом; уменьшает некроз и воспаление при остром панкреатите; приводит к снижению гибели клеток миокарда при инфаркте; нормализует липидный обмен. Все эти эффекты семакса показаны только в экспериментах на животных, за исключением его противоязвенного действия. Таким образом, терапевтический потенциал семакса далеко не исчерпан, и появляются новые показания для его клинического применения.

При биодеградации семакса в организме могут образовываться фрагменты, обладающие собственной биологической активностью, такие

как HFPGR, PGR, PR, GR. Это может обеспечить увеличение продолжительности физиологического эффекта семакса и расширить спектр его активности за счет эффектов его метаболитов. Семакс и его метаболиты имеют места специфического связывания на мембранах клеток головного мозга, которые похожи по своим характеристикам, но не совпадают полностью. Точная идентификация рецепторов глипролинов требует продолжения исследований в этой области.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Литература

- Алексеева, Г. В., Боттаев, Н. А., Горошкова, В. В. (1999) Применение семакса в отдаленном периоде у больных с постгипоксической патологией мозга. *Анестезиология и реаниматология*, № 1, с. 40–43.
- Ашмарин, И. П., Королева, С. В., Мясоедов, Н. Ф. (2006) Синаптоны — функционально связанные комплексы эндогенных регуляторов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 69, № 5, с. 3–6.
- Ашмарин, И. П., Незавибацько, В. Н., Мясоедов, Н. Ф. и др. (1997) Ноотропный аналог адренкортикотропина 4–10-семакс (15-летний опыт разработки и изучения). *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 47, № 2, с. 420–430.
- Бердалин, А. Б., Гаврилова, С. А., Голубева, А. В. и др. (2011) Влияние семакса на апоптотическую гибель кардиомиоцитов крыс при необратимой ишемии и ишемии-реперфузии. *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова*, т. 19, № 2, с. 13–20. <https://www.doi.org/10.17816/PAVLOVJ201122-2>
- Бобынцев, И. И., Крюков, А. А., Шепелева, О. М., Иванов А. В. (2015а) Влияние пептида АКТГ₄₋₇-ППП на перекисное окисление липидов в печени крыс и активность сывороточных трансаминаз в условиях иммобилизационного стресса. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 78, № 8, с. 18–21. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2015-78-8-18-21>
- Бобынцев, И. И., Шепелева, О. М., Крюков, А. А. и др. (2015b) Влияние пептида АКТГ₄₋₇-ППП на функциональное состояние гепатоцитов крыс при остром и хроническом эмоционально-болевым стрессе. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 101, № 2, с. 171–179.
- Ворвуль, А. О., Бобынцев, И. И., Свищева, М. В. и др. (2021) Пептид АКТГ₄₋₇-PGR корригирует поведение и уровень кортикостерона у крыс в условиях хронического стресса. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 107, № 11, с. 1359–1371. <https://www.doi.org/10.31857/S0869813921110108>
- Гаврилова, С. А., Голубева, А. В., Липина, Т. В. и др. (2006) Защитное действие пептида семакса АКТГ₄₋₇-PGR на частоту сердечных сокращений крыс после инфаркта миокарда. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 92, № 11, с. 1305–1321.
- Гусев, Е. И., Мартынов, М. Ю., Костенко, Е. В. и др. (2018) Эффективность семакса при лечении больных на разных стадиях ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, т. 118, № 3, с. 61–68. <https://www.doi.org/10.17116/jnevro20181183261-68>
- Гусев, Е. И., Скворцова, В. И., Чуканова, Е. И. (2005) Семакс в профилактике прогрессирования и развития обострений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, т. 105, № 2, с. 35–40.
- Донцова, Е. В. (2015) Возможности медикаментозной коррекции нарушений липидного обмена, ассоциированных с метаболическим синдромом, у больных псориазом. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 78, № 12, с. 30–33.
- Жуйкова, С. Е. (2020) Глипролины — регуляторные пептиды с интегративным действием. *Интегративная физиология*, т. 1, № 4, с. 303–316. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316>

- Жуйкова, С. Е., Бадмаева, К. Е., Самонина, Г. Е., Плесская, А. Г. (2003а) Семакс и некоторые глипролиновые пептиды ускоряют заживление ацетатных язв у крыс. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, № 4, с. 88–91.
- Жуйкова, С. Е., Самонина, Г. Е. (2002) Гомеостаз слизистой оболочки желудка и кровотока. Сообщение 2. Роль ишемии в нарушении гомеостаза слизистой оболочки желудка. *Успехи физиологических наук*, т. 33, № 1, с. 77–87.
- Жуйкова, С. Е., Хропычева, Р. П., Золотарев, В. А. и др. (2003b) Новые пептидные регуляторы желудочной секреции крыс (амилин, PGP и семакс). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, № 2, с. 86–90.
- Золотарев, Ю. А., Дадаян, А. К., Долотов, О. В. и др. (2006) Равномерно меченные тритием пептиды в исследованиях по их биодеградации *in vivo* и *in vitro*. *Биоорганическая химия*, т. 32, № 2, с. 183–191.
- Иванов, Ю. В. (2000) Ультраструктурные изменения в поджелудочной железе крыс с острым панкреатитом после введения семакса. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 63, № 6, с. 37–38.
- Иванова, Д. М., Левицкий, Д. А., Левицкая, Н. Г. и др. (2006) Изучение взаимосвязи между анальгетической активностью и структурой синтетических аналогов меланокортина. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*, № 2, с. 204–210.
- Курышева, Н. И., Шпак, А. А., Иойлева, Е. Е. и др. (2001) Семакс в лечении глаукоматозной оптической нейропатии у больных с нормализованным офтальмотонусом. *Вестник офтальмологии*, т. 117, № 4, с. 5–8.
- Мясоедова, Н. Ф., Скворцова, В. И., Насонов, Е. Л. и др. (1999) Исследование механизмов нейропротекторного действия семакса в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, т. 99, № 5, с. 15–19.
- Полунин, Г. С., Нуриева, С. М., Баяндин, Д. А. и др. (2000) Определение терапевтической эффективности отечественного препарата «Семакс 0,1%» при заболеваниях зрительного нерва. *Вестник офтальмологии*, т. 116, № 1, с. 15–18.
- Сломинский, П. А., Шадрин, М. И. (2018) Пептидные лекарственные средства: возможности, перспективы и ограничения. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*, т. 36, № 1, с. 8–14. <https://www.doi.org/10.18821/0208-0613-2018-36-1-8-14>
- Хавинсон, В. Х. (2020) Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*, т. 98, № 3, с. 165–177. <https://www.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>
- Яснецов, В. В., Воронина, Т. А. (2010) Антигипоксический и антиамнестический эффекты мексидола и семакса. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 73, № 4, с. 2–7.
- Bohus, B. (1979) Effects of ACTH-like neuropeptides on animal behavior and man. *Pharmacology*, vol. 18, no. 3, pp. 113–122. <https://www.doi.org/10.1159/000137239>
- Cherkasova, K. A., Lyapina L. A., Ashmarin I. P. (2001) Comparative study of modulatory effects of semax and primary proline-containing peptides on hemostatic reactions. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 132, no. 1, pp. 625–626. <https://www.doi.org/10.1023/a:1012503606536>
- De Wied, D. (1977) Behavioral effects of neuropeptides related to ACTH, MSH, and betaLPH. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 297, no. 1, pp. 263–274. <https://www.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1977.tb41859.x>
- Dmitrieva, V. G., Dergunova, L. V., Povarova, O. V. et al. (2008) The effect of semax and the C-terminal peptide PGP on expression of growth factor genes and receptors in rats under conditions of experimental cerebral ischemia. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol. 422, no. 1 pp. 261–264. <https://www.doi.org/10.1134/s1607672908050037>
- Dmitrieva, V. G., Povarova, O. V., Skvortsova, V. I. et al. (2010) Semax and Pro-Gly-Pro activate the transcription of neurotrophins and their receptor genes after cerebral ischemia. *Cellular and Molecular Neurobiology*, vol. 30, no. 1, pp. 71–79. <https://www.doi.org/10.1007/s10571-009-9432-0>
- Dolotov, O. V., Karpenko, E. A., Inozemtseva, L. S. et al. (2006a) Semax, an analog of ACTH(4–10) with cognitive effects, regulates BDNF and trkB expression in the rat hippocampus. *Brain Research*, vol. 1117, no. 1, pp. 54–60. <https://www.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.07.108>
- Dolotov, O. V., Karpenko, E. A., Seredenina, T. S. et al. (2006b) Semax, an analogue of adrenocorticotropin (4–10), binds specifically and increases levels of brain-derived neurotrophic factor protein in rat basal forebrain. *Journal of Neurochemistry*, vol. 97, no. s1, pp. 82–86. <https://www.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03658.x>
- Elagina, A. A., Lyashev, Yu. D., Lyashev, A. Yu. et al. (2020) Correction of lipid metabolism disorders in diabetes mellitus with peptide drugs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 168, no. 5, pp. 618–620. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-020-04764-2>
- Eremin, K. O., Kudrin, V. S., Saransaari, P. et al. (2005) Semax, an ACTH(4–10) analogue with nootropic properties, activates dopaminergic and serotonergic brain systems in rodents. *Neurochemical Research*, vol. 30, no. 12, pp. 1493–1500. <https://www.doi.org/10.1007/s11064-005-8826-8>
- Filippenkov, I. B., Stavchansky, V. V., Denisova, A. E. et al. (2020) Novel insights into the protective properties of ACTH₍₄₋₇₎PGP (Semax) peptide at the transcriptome level following cerebral ischaemia-reperfusion in rats. *Genes*, vol. 11, no. 6, article 681. <https://www.doi.org/10.3390/genes11060681>

- Filippenkov, I. B., Stavchansky, V. V., Glazova, N. Yu. et al. (2021) Antistress action of melanocortin derivatives associated with correction of gene expression patterns in the hippocampus of male rats following acute stress. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 18, article 10054. <https://www.doi.org/10.3390/ijms221810054>
- Gavrilova, S. A., Markov, M. A., Berdalin, A. B. et al. (2017) Changes in sympathetic innervation of the heart in rats with experimental myocardial infarction. effect of Semax. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 163, no. 5, pp. 617–619. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-017-3862-3>
- Giuliani, D., Minutoli, L., Ottani, A. et al. (2012) Melanocortins as potential therapeutic agents in severe hypoxic conditions. *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 33, no. 2, pp. 179–193. <https://www.doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.04.001>
- Giuliani, D., Ottani, A., Neri, L. et al. (2017) Multiple beneficial effects of melanocortin MC₄ receptor agonists in experimental neurodegenerative disorders: Therapeutic perspectives. *Progress in Neurobiology*, vol. 148, pp. 40–56. <https://www.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.11.004>
- Glazova, N. Yu., Manchenko, D. M., Volodina, M. A. et al. (2021) Semax, synthetic ACTH(4–10) analogue, attenuates behavioural and neurochemical alterations following early-life fluvoxamine exposure in white rats. *Neuropeptides*, vol. 86, article 102114. <https://www.doi.org/10.1016/j.npep.2020.102114>
- Grigorjeva, M. E., Lyapina, L. A. (2010) Anticoagulation and antiplatelet effects of semax under conditions of acute and chronic immobilization stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 149, no. 1, pp. 44–46. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-010-0871-x>
- Grivennikov, I. A., Dolotov, O. V., Zolotarev, Ya. A. et al. (2008) Effects of behaviorally active ACTH(4–10) analogue—Semax on rat basal forebrain cholinergic neurons. *Restorative Neurology and Neuroscience*, vol. 26, no. 1, pp. 35–43.
- Indharty, R. S. (2013) The increase of serum Bcl-2 concentration in moderate head injury outcome: The role of ACTH₄₋₁₀ Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰. *Asian Journal of Neurosurgery*, vol. 8, no. 2, pp. 83–89. <https://www.doi.org/10.4103/1793-5482.116381>
- Ivanikov, I. O., Brekhova, M. E., Samonina, G. E. et al. (2002) Therapy of peptic ulcer with Semax peptide. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 134, no. 1, pp. 73–74. <https://www.doi.org/10.1023/a:1020621124776>
- Ivanov, A. V., Bobytsev, I. I., Shepeleva, O. M. et al. (2017) Influence of ACTG₄₋₇-PGP (Semax) on morphofunctional state of hepatocytes in chronic emotional and painful stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 163, no. 1, pp. 105–108. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-017-3748-4>
- Kaplan, A., Kochetova, A., Nezavibathko V. N., Ashmarin I. P. (1996) Synthetic ACTH analogue Semax displays nootropic-like activity in humans. *Neuroscience Research Communications*, vol. 19, no. 2, pp. 115–123. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6769\(199609\)19:2<115::AID-NRC171>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6769(199609)19:2<115::AID-NRC171>3.0.CO;2-B)
- Khushboo, Siddiqi, N. J., de Lourdes Pereira, M., Sharma, B. (2022) Neuroanatomical, biochemical, and functional modifications in brain induced by treatment with antidepressants. *Molecular Neurobiology*, vol. 56, no. 6, pp. 3564–3584. <https://www.doi.org/10.1007/s12035-022-02780-z>
- Kim, S.-D., Lee, H.-Y., Shim, J.-W. et al. (2011) Activation of CXCR2 by extracellular matrix degradation product acetylated Pro-Gly-Pro has therapeutic effects against sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 184, no. 2, pp. 243–251. <https://www.doi.org/10.1164/rccm.201101-0004OC>
- Kolacheva, A. A., Ugrumov, M. V. (2021) A Mouse model of nigrostriatal dopaminergic axonal degeneration as a tool for testing neuroprotectors. *Acta Naturae*, vol. 13, no. 3 (50), pp. 110–113. <https://www.doi.org/10.32607/actanaturae.11433>
- Koroleva, S. V., Ashmarin, I. P. (2002) Functional continuum of regulatory peptides (RPs): Vector model of RP-effects representation. *Journal of Theoretical Biology*, vol. 216, no. 3, pp. 257–271. <https://www.doi.org/10.1006/jtbi.2002.2555>
- Levitskaya, D. A., Vilenskii, E. A., Sebentsova, L. A. et al. (2010) Influence of semax on the emotional state of white rats in the norm and against the background of cholecystokinin-tetrapeptide action. *Biology Bulletin*, vol. 37, no. 2, pp. 186–192. <https://www.doi.org/10.1134/S1062359010020147>
- Levitskaya, N. G., Vilensky, D. A., Glazova, N. Yu. et al. (2011) Study of Semax influence on depression-like behavior of white rats in different experimental models. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*, no. 4, pp. 46–51.
- Medvedeva, E. V., Dmitrieva, V. G., Limborska, S. A. et al. (2017) Semax, an analog of ACTH₍₄₋₇₎, regulates expression of immune response genes during ischemic brain injury in rats. *Molecular Genetics and Genomics*, vol. 292, no. 3, pp. 635–653. <https://www.doi.org/10.1007/s00438-017-1297-1>
- Medvedeva, E. V., Dmitrieva, V. G., Povarova, O. V. et al. (2014) The peptide semax affects the expression of genes related to the immune and vascular systems in rat brain focal ischemia: Genome-wide transcriptional analysis. *BMC Genomics*, vol. 15, no. 1, article 228. <https://www.doi.org/10.1186/1471-2164-15-228>
- Mocchetti, I., Wrathall, J. R. (1995) Neurotrophic factors in central nervous system trauma. *Journal of Neurotrauma*, vol. 12, no. 5, pp. 853–870. <https://www.doi.org/10.1089/neu.1995.12.853>
- Mykicky, N., Herrmann, A. M., Schwab, N. et al. (2016) Melanocortin-1 receptor activation is neuroprotective in mouse models of neuroinflammatory disease. *Science Translational Medicine*, vol. 8, no. 362, article 362ra146. <https://www.doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf8732>

- Novosadova, E. V., Arsenyeva, E. L., Antonov, S. A. et al. (2019) The use of human induced pluripotent stem cells for testing neuroprotective activity of pharmacological compounds. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 84, no. 11, pp. 1296–1305. <https://www.doi.org/10.1134/S0006297919110075>
- Samotrueva, M. A., Yasenyavskaya, A. L., Murtaliev, V. K. et al. (2019) Experimental substantiation of application of Semax as a modulator of immune reaction on the model of “social” stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 166, no. 6, pp. 754–758. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-019-04434-y>
- Sciaccia, M. F. M., Naletova, L., Giuffrida, M. L., Attanasio, F. (2022) Semax, a synthetic regulatory peptide, affects copper-induced abeta aggregation and amyloid formation in artificial membrane models. *ACS Chemical Neuroscience*, vol. 13, no. 4, pp. 486–496. <https://www.doi.org/10.1021/acschemneuro.1c00707>
- Shadrina, M. I., Dolotov, O. V., Grivennikov, I. A. et al. (2001) Rapid induction of neurotrophin mRNAs in rat glial cell cultures by Semax, an adrenocorticotrophic hormone analog. *Neuroscience Letters*, vol. 308, no. 2, pp. 115–118. [https://www.doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)01994-2](https://www.doi.org/10.1016/s0304-3940(01)01994-2)
- Shadrina, M., Kolomin, T., Agapova, T. et al. (2010) Comparison of the temporary dynamics of NGF and BDNF gene expression in rat hippocampus, frontal cortex, and retina under Semax action. *Journal of Molecular Neuroscience*, vol. 41, no. 1, pp. 30–35. <https://www.doi.org/10.1007/s12031-009-9270-z>
- Shakova, F. M., Kirova, Yu. I., Silachev, D. N. et al. (2021) Protective effects of pgc-1 α activators on ischemic stroke in a rat model of photochemically induced thrombosis. *Brain Sciences*, vol. 11, no. 3, article 325. <https://www.doi.org/10.3390/brainsci11030325>
- Sharonova, I. N., Bukanova, Yu. V., Myasoedov, N. F., Skrebetskii, V. G. (2018) Modulation of gaba- and glycine-activated ionic currents with Semax in isolated cerebral neurons. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 164, no. 5, pp. 612–616. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-018-4043-8>
- Stavchanskii, V. V., Tvorogova, T. V., Botsina A. Yu. et al. (2011) The effect of semax and its c-terminal peptide PGP on expression of the neurotrophins and their receptors in the rat brain during incomplete global ischemia. *Molecular Biology*, vol. 45, no. 6, pp. 941–949. <https://www.doi.org/10.1134/S0026893311050128>
- Storozhevyykh, T. P., Tukhbatova, G. R., Senilova, Yu. E. et al. (2007) Effects of semax and its Pro-Gly-Pro fragment on calcium homeostasis of neurons and their survival under conditions of glutamate toxicity. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 143, no. 5, pp. 601–604. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-007-0192-x>
- Sudarkina, O. Yu., Filippenkov, I. B., Stavchansky, V. V. et al. (2021) Brain protein expression profile confirms the protective effect of the ACTH₍₄₋₇₎PGP peptide (semax) in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 12, article 6179. <https://www.doi.org/10.3390/ijms22126179>
- Svishcheva, M. V., Mishina, Ye. S., Medvedeva, O. A. et al. (2021) Morphofunctional state of the large intestine in rats under conditions of restraint stress and administration of peptide ACTH₍₄₋₇₎-PGP (semax). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 170, no. 3, pp. 384–388. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-021-05072-z>
- Svishcheva, M. V., Mukhina, A. Yu., Medvedeva, O. A. et al. (2020) Composition of colon microbiota in rats treated with ACTH₍₄₋₇₎-PGP Peptide (semax) under conditions of restraint stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 169, no. 3, pp. 357–360. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-020-04886-7>
- Uchakina, O. N., Uchakin, P. N., Mezentseva, M. V. et al. (2006) Immunocorrection of altered cytokine production in neurological patients. *FASEB Journal*, vol. 20, no. 5, article A1128. <https://doi.org/10.1096/fasebj.20.5.A1128-c>
- Volodina, M. A., Sebentsova, E. A., Glazova, N. Yu. et al. (2012) Semax attenuates the influence of neonatal maternal deprivation on the behavior of adolescent white rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 152, no. 5, pp. 560–563. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-012-1574-2>
- Vyunova, T. V., Andreeva, L. A., Shevchenko, K. V. et al. (2008) Binding of tripeptide Pro-Gly-Pro labeled at the C-terminal proline residue to plasma membranes of the rat forebrain. *Doklady Biological Sciences*, vol. 419, no. 1, pp. 95–96. <https://www.doi.org/10.1134/S0012496608020075>
- Vyunova, T. V., Andreeva, L. A., Shevchenko, K. V. et al. (2014) Characteristic features of specific binding of pentapeptide HFPGP labeled at the C-terminal proline residue to rat forebrain plasma membranes. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol. 456, no. 1, pp. 101–103. <https://www.doi.org/10.1134/S1607672914030077>
- Vyunova, T. V., Andreeva, L. A., Shevchenko, K. V., Myasoedov, N. F. (2019) An integrated approach to study the molecular aspects of regulatory peptides biological mechanism. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, vol. 62, no. 12, pp. 812–822. <https://www.doi.org/10.1002/jlcr.3785>
- Yatsenko, K. A., Glazova, N. Yu., Inozemtseva, L. S. et al. (2013) Heptapeptide Semax attenuates the effects of chronic unpredictable stress in rats. *Doklady Biological Sciences*, vol. 453, no. 1, pp. 353–357. <https://www.doi.org/10.1134/S0012496613060161>
- Zhuikova, S. E., Sergeev, V. I., Samonina, G. E., Myasoedov, N. F. (2002) Possible mechanism underlying the effect of Semax on the formation of indomethacin-induced ulcers in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 133, no. 6, pp. 577–579. <https://www.doi.org/10.1023/a:1020285909696>
- Zhuikova, S. E., Smirnova, E. A., Bakaeva, Z. V. et al. (2000) Effect of Semax on homeostasis of gastric mucosa in albino rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 130, no. 9, pp. 871–873.

Zolotarev, Yu. A., Zhuikova, S. E., Ashmarin, I. P. (2003) Metabolism of PGP peptide after administration via different routes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 135, no. 4, pp. 361–364. <https://www.doi.org/10.1023/a:1024612831380>

References

- Alekseeva, G. V., Bottaev, N. A., Goroshkova, V. V. (1999) Primenenie semaksa v otdalennom periode u bol'nykh s postgipoksicheskoj patologiej mozga [Use of semax at a follow-up of patients with posthypoxic encephalopathy]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya — Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*, no. 1, pp. 40–43. (In Russian)
- Ashmarin, I. P., Koroleva, S. V., Miasoedov, N. F. (2006) Sinaktony — funktsional'no svyazannye komplekсы endogennykh regulyatorov [Synactones — functionally conjugated complexes of endogenous regulators]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 69, no. 5, pp. 3–6. (In Russian)
- Ashmarin, I. P., Nezavibat'ko, V. N., Myasoedov, N. F. et al. (1997) Nootroponyj analog adrenokortikotropina 4–10-semaks (15-letnij opyt razrabotki i izucheniya) [A nootropic adrenocorticotropin analog 4–10-semax (15-years experience in its design and study)]. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I. P. Pavlova — I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, vol. 47, no. 2, pp. 420–430. (In Russian)
- Berdalin, A. B., Gavrilova, S. A., Golubeva, A. V. et al. (2011) Vliyanie semaksa na apoptoticheskuyu gibel' kardiomiotsitov krysa pri neobratimoi ishemii i ishemii-reperfuzii [Semax influence on rat cardiomyocyte apoptotic cell death in irreversible ischemia and ischemia-reperfusion]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I. P. Pavlova — I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, vol. 19, no. 2, pp. 13–20. <https://www.doi.org/10.17816/PAVLOVJ201122-2> (In Russian)
- Bobyntsev, I., Kryukov, A. A., Shepeleva, O. M., Ivanov A. V. (2015a) Vliyanie peptida AKTG₄₋₇-PGP na perekisnoe okislenie lipidov v pecheni krysa i aktivnost' syvorotochnykh transaminaz v usloviyakh immobilizatsionnogo stressa [The effect of ACTH₄₋₇-PGP peptide on lipid peroxidation in liver and activity of serum transaminases in rats under acute and chronic immobilization stress conditions]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 78, no. 8, pp. 18–21. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2015-78-8-18-21> (In Russian)
- Bobyntsev, I. I., Shepeleva, O. M., Kryukov, A. A. et al. (2015b) Vliyanie peptida AKTG₄₋₇-PGP na funktsional'noe sostoyanie gepatotsitov krysa pri ostrom i khronicheskom emotsional'no-bolevom stressе [The effect of peptide ACTH₄₋₇-PGP on functional hepatocyte state in rats in acute and chronic foot-shock stress]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 101, no. 2, pp. 171–179. (In Russian)
- Bohus, B. (1979) Effects of ACTH-like neuropeptides on animal behavior and man. *Pharmacology*, vol. 18, no. 3, pp. 113–122. <https://www.doi.org/10.1159/000137239> (In English)
- Cherkasova, K. A., Lyapina L. A., Ashmarin I. P. (2001) Comparative study of modulatory effects of semax and primary proline-containing peptides on hemostatic reactions. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 132, no. 1, pp. 625–626. <https://www.doi.org/10.1023/a:1012503606536> (In English)
- De Wied, D. (1977) Behavioral effects of neuropeptides related to ACTH, MSH, and betaLPH. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 297, no. 1, pp. 263–274. <https://www.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1977.tb41859.x> (In English)
- Dmitrieva, V. G., Dergunova, L. V., Povarova, O. V. et al. (2008) The effect of semax and the C-terminal peptide PGP on expression of growth factor genes and receptors in rats under conditions of experimental cerebral ischemia. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol. 422, no. 1 pp. 261–264. <https://www.doi.org/10.1134/s1607672908050037> (In English)
- Dmitrieva, V. G., Povarova, O. V., Skvortsova, V. I. et al. (2010) Semax and Pro-Gly-Pro activate the transcription of neurotrophins and their receptor genes after cerebral ischemia. *Cellular and Molecular Neurobiology*, vol. 30, no. 1, pp. 71–79. <https://www.doi.org/10.1007/s10571-009-9432-0> (In English)
- Dolotov, O. V., Karpenko, E. A., Inozemtseva, L. S. et al. (2006a) Semax, an analog of ACTH(4–10) with cognitive effects, regulates BDNF and trkB expression in the rat hippocampus. *Brain Research*, vol. 1117, no. 1, pp. 54–60. <https://www.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.07.108> (In English)
- Dolotov, O. V., Karpenko, E. A., Seredenina, T. S. et al. (2006b) Semax, an analogue of adrenocorticotropin (4–10), binds specifically and increases levels of brain-derived neurotrophic factor protein in rat basal forebrain. *Journal of Neurochemistry*, vol. 97, no. s1, pp. 82–86. <https://www.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03658.x> (In English)
- Dontsova, E. V. (2015) Vozmozhnosti medikamentoznoj korrektsii narushenij lipidnogo obmena, assotsirovannykh s metabolicheskim sindromom, u bol'nykh psoriazom [Possible drug correction of lipid metabolism disturbances associated with metabolic syndrome in patients with psoriasis]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 78, no. 12, pp. 30–33. (In Russian)
- Elagina, A. A., Lyashev, Yu. D., Lyashev, A. Yu. et al. (2020) Correction of lipid metabolism disorders in diabetes mellitus with peptide drugs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 168, no. 5, pp. 618–620. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-020-04764-2> (In English)

- Eremin, K. O., Kudrin, V. S., Saransaari, P. et al. (2005) Semax, an ACTH(4–10) analogue with nootropic properties, activates dopaminergic and serotonergic brain systems in rodents. *Neurochemical Research*, vol. 30, no. 12, pp. 1493–1500. <https://www.doi.org/10.1007/s11064-005-8826-8> (In English)
- Filippenkov, I. B., Stavchansky, V. V., Denisova, A. E. et al. (2020) Novel insights into the protective properties of ACTH₍₄₋₇₎PGP (Semax) peptide at the transcriptome level following cerebral ischaemia-reperfusion in rats. *Genes*, vol. 11, no. 6, article 681. <https://www.doi.org/10.3390/genes11060681> (In English)
- Filippenkov, I. B., Stavchansky, V. V., Glazova, N. Yu. et al. (2021) Antistress action of melanocortin derivatives associated with correction of gene expression patterns in the hippocampus of male rats following acute stress. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 18, article 10054. <https://www.doi.org/10.3390/ijms221810054> (In English)
- Gavrilova, S. A., Golubeva, A. V., Lipina, T. V. et al. (2006) Zashchitnoe dejstvie peptida semaksa AKTG₄₋₇-PGP na chastotu serdechnykh sokrashchenij krysa posle infarkta miokarda [Protective effect of peptide semax ACTH₄₋₇-PGP on the rat heart rate after myocardial infarction]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 92, no. 11, pp. 1305–1321. (In Russian)
- Gavrilova, S. A., Markov, M. A., Berdalin, A. B. et al. (2017) Changes in sympathetic innervation of the heart in rats with experimental myocardial infarction. effect of Semax. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 163, no. 5, pp. 617–619. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-017-3862-3> (In English)
- Giuliani, D., Minutoli, L., Ottani, A. et al. (2012) Melanocortins as potential therapeutic agents in severe hypoxic conditions. *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 33, no. 2, pp. 179–193. <https://www.doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.04.001> (In English)
- Giuliani, D., Ottani, A., Neri, L. et al. (2017) Multiple beneficial effects of melanocortin MC₄ receptor agonists in experimental neurodegenerative disorders: Therapeutic perspectives. *Progress in Neurobiology*, vol. 148, pp. 40–56. <https://www.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.11.004> (In English)
- Glazova, N. Yu., Manchenko, D. M., Volodina, M. A. et al. (2021) Semax, synthetic ACTH(4–10) analogue, attenuates behavioural and neurochemical alterations following early-life fluvoxamine exposure in white rats. *Neuropeptides*, vol. 86, article 102114. <https://www.doi.org/10.1016/j.npep.2020.102114> (In English)
- Grigorjeva, M. E., Lyapina, L. A. (2010) Anticoagulation and antiplatelet effects of semax under conditions of acute and chronic immobilization stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 149, no. 1, pp. 44–46. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-010-0871-x> (In English)
- Grivennikov, I. A., Dolotov, O. V., Zolotarev, Ya. A. et al. (2008) Effects of behaviorally active ACTH(4–10) analogue—Semax on rat basal forebrain cholinergic neurons. *Restorative Neurology and Neuroscience*, vol. 26, no. 1, pp. 35–43. (In English)
- Gusev, E. I., Martynov, M. Yu., Kostenko, E. V. et al. (2018) Effektivnost' semaksa pri lechenii bol'nykh na raznykh stadiyakh ishemicheskogo insul'ta [The efficacy of semax in the treatment of patients at different stages of ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova — S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 118, no. 3–2, pp. 61–68. <https://www.doi.org/10.17116/jnevro20181183261-68> (In Russian)
- Gusev, E. I., Skvortsova, V. I., Chukanova, E. I. (2005) Semaks v profilaktike progressirovaniya i razvitiya obostrenij u bol'nykh s distirkulyatornoj entsefalopatiej [Semax in prevention of disease progress and development of exacerbations in patients with cerebrovascular insufficiency]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova — S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 105, no. 2, pp. 35–40. (In Russian)
- Indharty, R. S. (2013) The increase of serum Bcl-2 concentration in moderate head injury outcome: The role of ACTH₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰. *Asian Journal of Neurosurgery*, vol. 8, no. 2, pp. 83–89. <https://www.doi.org/10.4103/1793-5482.116381> (In English)
- Ivanikov, I. O., Brekhova, M. E., Samonina, G. E. et al. (2002) Therapy of peptic ulcer with Semax peptide. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 134, no. 1, pp. 73–74. <https://www.doi.org/10.1023/a:1020621124776> (In English)
- Ivanov, A. V., Bobytsev, I. I., Shepeleva, O. M. et al. (2017) Influence of ACTG₄₋₇-PGP (Semax) on morphofunctional state of hepatocytes in chronic emotional and painful stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 163, no. 1, pp. 105–108. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-017-3748-4> (In English)
- Ivanov, Yu. V. (2000) Ul'trastrukturnye izmeneniya v podzheludochnoj zheleze krysa s ostrym pankreatitom posle vvedeniya semaksa [Ultrastructural changes in the pancreas of rats with acute pancreatitis after semax administration]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 63, no. 6, pp. 37–38. (In Russian)
- Ivanova, D. M., Levitskij, D. A., Levitskaya, N. G. et al. (2006) Izuchenie vzaimosvyazi mezhdru anal'geticheskoy aktivnost'yu i strukturoj sinteticheskikh analogov melanokortina [Study of the relationship between analgesic activity and structure of synthetic melanocortin analogs]. *Izvestiya Rossijskoj akademii nauk. Seriya biologicheskaya*, no. 2, pp. 204–210. (In Russian)
- Kaplan, A., Kochetova, A., Nezavibathko V. N., Ashmarin I. P. (1996) Synthetic ACTH analogue Semax displays nootropic-like activity in humans. *Neuroscience Research Communications*, vol. 19, no. 2, pp. 115–123. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6769\(199609\)19:2<115::AID-NRC171>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6769(199609)19:2<115::AID-NRC171>3.0.CO;2-B) (In English)

- Khavinson, V. Kh. (2020) Lekarstvennye peptidnye preparaty: proshloe, nastoyashchee, budushchee [Peptide medicines: Past, present, future]. *Klinicheskaya meditsina — Clinical Medicine*, vol. 98, no. 3, pp. 165–177. <https://www.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177> (In Russian)
- Khushboo, Siddiqi, N. J., de Lourdes Pereira, M., Sharma, B. (2022) Neuroanatomical, biochemical, and functional modifications in brain induced by treatment with antidepressants. *Molecular Neurobiology*, vol. 56, no. 6, pp. 3564–3584. <https://www.doi.org/10.1007/s12035-022-02780-z> (In English)
- Kim, S.-D., Lee, H.-Y., Shim, J.-W. et al. (2011) Activation of CXCR2 by extracellular matrix degradation product acetylated Pro-Gly-Pro has therapeutic effects against sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 184, no. 2, pp. 243–251. <https://www.doi.org/10.1164/rccm.201101-0004OC> (In English)
- Kolacheva, A. A., Ugrumov, M. V. (2021) A Mouse model of nigrostriatal dopaminergic axonal degeneration as a tool for testing neuroprotectors. *Acta Naturae*, vol. 13, no. 3 (50), pp. 110–113. <https://www.doi.org/10.32607/actanaturae.11433> (In English)
- Koroleva, S. V., Ashmarin, I. P. (2002) Functional continuum of regulatory peptides (RPs): Vector model of RP-effects representation. *Journal of Theoretical Biology*, vol. 216, no. 3, pp. 257–271. <https://www.doi.org/10.1006/jtbi.2002.2555> (In English)
- Kuryshcheva, N. I., Shpak, A. A., Iojleva, E. E. et al. (2001) Semaks v lechenii glaukomatoznoj opticheskoj nejropatii u bol'nykh s normalizovannym oftal'motonusom [Semax in the treatment of glaucomatous optic neuropathy in patients with normalized ophthalmic tone]. *Vestnik oftal'mologii — The Russian Annals of Ophthalmology*, vol. 117, no. 4, pp. 5–8. (In Russian)
- Levitskaya, D. A., Vilenskii, E. A., Sebentsova, L. A. et al. (2010) Influence of semax on the emotional state of white rats in the norm and against the background of cholecystokinin-tetrapeptide action. *Biology Bulletin*, vol. 37, no. 2, pp. 186–192. <https://www.doi.org/10.1134/S1062359010020147> (In English)
- Levitskaya, N. G., Vilensky, D. A., Glazova, N. Yu. et al. (2011) Study of Semax influence on depression-like behavior of white rats in different experimental models. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*, no. 4, pp. 46–51. (In English)
- Medvedeva, E. V., Dmitrieva, V. G., Limborska, S. A. et al. (2017) Semax, an analog of ACTH₍₄₋₇₎, regulates expression of immune response genes during ischemic brain injury in rats. *Molecular Genetics and Genomics*, vol. 292, no. 3, pp. 635–653. <https://www.doi.org/10.1007/s00438-017-1297-1> (In English)
- Medvedeva, E. V., Dmitrieva, V. G., Povarova, O. V. et al. (2014) The peptide semax affects the expression of genes related to the immune and vascular systems in rat brain focal ischemia: Genome-wide transcriptional analysis. *BMC Genomics*, vol. 15, no. 1, article 228. <https://www.doi.org/10.1186/1471-2164-15-228> (In English)
- Mocchetti, I., Wrathall, J. R. (1995) Neurotrophic factors in central nervous system trauma. *Journal of Neurotrauma*, vol. 12, no. 5, pp. 853–870. <https://www.doi.org/10.1089/neu.1995.12.853> (In English)
- Myasoedova, N. F., Skvortsova, V. I., Nasonov, E. L. et al. (1999) Issledovanie mekhanizmov nejroprotektornogo dejstviya semaksa v ostrom periode ishemiceskogo insul'ta [Investigation of mechanisms of neuro-protective effect of semax in acute period of ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova — S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 99, no. 5, pp. 15–19. (In Russian)
- Mykicky, N., Herrmann, A. M., Schwab, N. et al. (2016) Melanocortin-1 receptor activation is neuroprotective in mouse models of neuroinflammatory disease. *Science Translational Medicine*, vol. 8, no. 362, article 362ra146. <https://www.doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf8732> (In English)
- Novosadova, E. V., Arsenyeva, E. L., Antonov, S. A. et al. (2019) The use of human induced pluripotent stem cells for testing neuroprotective activity of pharmacological compounds. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 84, no. 11, pp. 1296–1305. <https://www.doi.org/10.1134/S0006297919110075> (In English)
- Polunin, G. S., Nurieva, S. M., Baiandin, D.L. et al. (2000) Opredelenie terapevtil'eskoj effektivnosti otechestvennogo preparata "Semaks 0,1%" pri zabol'evaniyakh zritel'nogo nerva [Evaluation of therapeutic effect of new Russian drug semax in optic nerve disease]. *Vestnik oftal'mologii — The Russian Annals of Ophthalmology*, vol. 116, no. 1, pp. 15–18. (In Russian)
- Samotrueva, M. A., Yasenyavskaya, A. L., Murtaliev, V. K. et al. (2019) Experimental substantiation of application of Semax as a modulator of immune reaction on the model of "social" stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 166, no. 6, pp. 754–758. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-019-04434-y> (In English)
- Sciaccia, M. F. M., Naletova, I., Giuffrida, M. L., Attanasio, F. (2022) Semax, a synthetic regulatory peptide, affects copper-induced abeta aggregation and amyloid formation in artificial membrane models. *ACS Chemical Neuroscience*, vol. 13, no. 4, pp. 486–496. <https://www.doi.org/10.1021/acscchemneuro.1c00707> (In English)
- Shadrina, M. I., Dolotov, O. V., Grivennikov, I. A. et al. (2001) Rapid induction of neurotrophin mRNAs in rat glial cell cultures by Semax, an adrenocorticotrophic hormone analog. *Neuroscience Letters*, vol. 308, no. 2, pp. 115–118. [https://www.doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)01994-2](https://www.doi.org/10.1016/s0304-3940(01)01994-2) (In English)
- Shadrina, M., Kolomin, T., Agapova, T. et al. (2010) Comparison of the temporary dynamics of NGF and BDNF gene expression in rat hippocampus, frontal cortex, and retina under Semax action. *Journal of Molecular Neuroscience*, vol. 41, no. 1, pp. 30–35. <https://www.doi.org/10.1007/s12031-009-9270-z> (In English)

- Shakova, F. M., Kirova, Yu. I., Silachev, D. N. et al. (2021) Protective effects of pgc-1 α activators on ischemic stroke in a rat model of photochemically induced thrombosis. *Brain Sciences*, vol. 11, no. 3, article 325. <https://www.doi.org/10.3390/brainsci11030325> (In English)
- Sharonova, I. N., Bukanova, Yu. V., Myasoedov, N. F., Skrebitskii, V. G. (2018) Modulation of gaba- and glycine-activated ionic currents with Semax in isolated cerebral neurons. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 164, no. 5, pp. 612–616. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-018-4043-8> (In English)
- Slominskij, P. A., Shadrina, M. I. (2018) Peptidnye lekarstvennye sredstva: vozmozhnosti, perspektivy i ogranicheniya [Peptide pharmaceuticals: Opportunities, prospects and limitations]. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya — Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, vol. 36, no. 1, pp. 8–14. <https://www.doi.org/10.18821/0208-0613-2018-36-1-8-14> (In Russian)
- Stavchanskii, V. V., Tvorogova, T. V., Botsina A. Yu. et al. (2011) The effect of semax and its c-terminal peptide PGP on expression of the neurotrophins and their receptors in the rat brain during incomplete global ischemia. *Molecular Biology*, vol. 45, no. 6, pp. 941–949. <https://www.doi.org/10.1134/S0026893311050128> (In English)
- Storozhevyykh, T. P., Tukhatova, G. R., Senilova, Yu. E. et al. (2007) Effects of semax and its Pro-Gly-Pro fragment on calcium homeostasis of neurons and their survival under conditions of glutamate toxicity. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 143, no. 5, pp. 601–604. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-007-0192-x> (In English)
- Sudarkina, O. Yu., Filippenkov, I. B., Stavchansky, V. V. et al. (2021) Brain protein expression profile confirms the protective effect of the ACTH₍₄₋₇₎PGP peptide (semax) in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 12, article 6179. <https://www.doi.org/10.3390/ijms22126179> (In English)
- Svishcheva, M. V., Mishina, Ye. S., Medvedeva, O. A. et al. (2021) Morphofunctional state of the large intestine in rats under conditions of restraint stress and administration of peptide ACTH₍₄₋₇₎-PGP (semax). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 170, no. 3, pp. 384–388. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-021-05072-z> (In English)
- Svishcheva, M. V., Mukhina, A. Yu., Medvedeva, O. A. et al. (2020) Composition of colon microbiota in rats treated with ACTH₍₄₋₇₎-PGP Peptide (semax) under conditions of restraint stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 169, no. 3, pp. 357–360. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-020-04886-7> (In English)
- Uchakina, O. N., Uchakin, P. N., Mezentseva, M. V. et al. (2006) Immunocorrection of altered cytokine production in neurological patients. *FASEB Journal*, vol. 20, no. 5, article A1128. <https://doi.org/10.1096/fasebj.20.5.A1128-c> (In English)
- Volodina, M. A., Sebentsova, E. A., Glazova, N. Yu. et al. (2012) Semax attenuates the influence of neonatal maternal deprivation on the behavior of adolescent white rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 152, no. 5, pp. 560–563. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-012-1574-2> (In English)
- Vorvul', A. O., Bobyntsev, I. I., Svishcheva, M. V. et al. (2021) Peptid AKTG₍₄₋₇₎-PGP korririguet povedenie i uroven' kortikosterona u krysv v usloviyakh khronicheskogo stressa [Peptide ACTH₍₄₋₇₎-PGP ameliorates behaviour and stabilize corticosterone level in rats affected with chronic stress]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 107, no. 11, pp. 1359–1371. <https://www.doi.org/10.31857/S0869813921110108> (In Russian)
- Vyunova, T. V., Andreeva, L. A., Shevchenko, K. V. et al. (2008) Binding of tripeptide Pro-Gly-Pro labeled at the C-terminal proline residue to plasma membranes of the rat forebrain. *Doklady Biological Sciences*, vol. 419, no. 1, pp. 95–96. <https://www.doi.org/10.1134/S0012496608020075> (In English)
- Vyunova, T. V., Andreeva, L. A., Shevchenko, K. V. et al. (2014) Characteristic features of specific binding of pentapeptide HFPGP labeled at the C-terminal proline residue to rat forebrain plasma membranes. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol. 456, no. 1, pp. 101–103. <https://www.doi.org/10.1134/S1607672914030077> (In English)
- Vyunova, T. V., Andreeva, L. A., Shevchenko, K. V., Myasoedov, N. F. (2019) An integrated approach to study the molecular aspects of regulatory peptides biological mechanism. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, vol. 62, no. 12, pp. 812–822. <https://www.doi.org/10.1002/jlcr.3785> (In English)
- Yasnetsov, V. V., Voronina, T. A. (2010) Antigipoksicheskij i antiamnestichekij efekty meksidola i semaksa [Antihypoxic and anti-amnesic effects of mexidol and semax]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 73, no. 4, pp. 2–7. (In Russian)
- Yatsenko, K. A., Glazova, N. Yu., Inozemtseva, L. S. et al. (2013) Heptapeptide Semax attenuates the effects of chronic unpredictable stress in rats. *Doklady Biological Sciences*, vol. 453, no. 1, pp. 353–357. <https://www.doi.org/10.1134/S0012496613060161> (In English)
- Zhuikova, S. E. (2020) Gliproliny — reguljatornye peptidy s integrativnym dejstviem [Glyprolines: Regulatory peptides with an integrative action]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 1, no. 4, p. 303–316. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316> (In Russian)
- Zhuikova, S. E., Badmaeva, K. E., Samonina, G. E., Plesskaya, L. G. (2003a) Semaks i nekotorye gliprolinovyje peptidy uskoryayut zashivlenie atsetatnykh yazv u krysv [Semax and some glyproline peptides accelerate the healing

- of acetic ulcers in rats]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya — Experimental and Clinical Gastroenterology*, no. 4, pp. 88–91. (In Russian)
- Zhuikova, S. E., Khropycheva, R. P., Zolotarev, V. A. et al. (2003b) Novye peptidnye regulatory zheludochnoj sekretsii krysa (amilin, PGP i semaks) [New peptide regulators of gastric secretion in rats (amylin, PGP and semax)]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya — Experimental and Clinical Gastroenterology*, no. 2, pp. 86–90. (In Russian)
- Zhuikova, S. E., Samonina, G. E. (2002) Gomeostaz slizistoj obolochki zheludka i krovotok. Soobshchenie 2. Rol' ishemii v narushenii gomeostaza slizistoj obolochki zheludka [Gastric mucosal homeostasis and blood flow. The part 2. The role of ischemia in gastric mucosa homeostasis]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, vol. 33, no. 1, pp. 77–87. (In Russian)
- Zhuikova, S. E., Sergeev, V. I., Samonina, G. E., Myasoedov, N. F. (2002) Possible mechanism underlying the effect of Semax on the formation of indomethacin-induced ulcers in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 133, no. 6, pp. 577–579. <https://www.doi.org/10.1023/a:1020285909696> (In English)
- Zhuikova, S. E., Smirnova, E. A., Bakaeva, Z. V. et al. (2000) Effect of Semax on homeostasis of gastric mucosa in albino rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 130, no. 9, pp. 871–873. (In English)
- Zolotarev, Yu. A., Dadaian, A. K., Dolotov, O. V. et al. (2006) Ravnomerno mechennye tritium peptidy v issledovaniyakh po ikh biodegradatsii *in vivo* i *in vitro*. [Evenly tritium-labeled peptides in study of peptide *in vivo* and *in vitro* biodegradation]. *Bioorganicheskaya khimiya — The Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, vol. 32, no. 2, pp. 183–191. (In Russian)
- Zolotarev, Yu. A., Zhuikova, S. E., Ashmarin, I. P. (2003) Metabolism of PGP peptide after administration via different routes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 135, no. 4, pp. 361–364. <https://www.doi.org/10.1023/a:1024612831380> (In English)