

**НООТРОПНЫЕ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СЕМАКСА  
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ**

© Д. М. Манченко, Н. Ю. Глазова, Н. Г. Левицкая,  
Л. А. Андреева, А. А. Каменский, Н. Ф. Мясоедов

Институт молекулярной генетики РАН,  
Россия, 123182, Москва; Биологический факультет МГУ  
им. М. В. Ломоносова, Россия 119992, Москва,  
e-mail: [nlevitskaya@mail.ru](mailto:nlevitskaya@mail.ru)

Гептапептид семакс (МЕНФРРР) является аналогом фрагмента АКТГ(4—10) пролонгированного действия. Целью представленной работы явилось изучение влияния семакса на способность к обучению и болевую чувствительность белых крыс при внутрибрюшинном и интраназальном введении в различных дозах. Ноотропные эффекты препарата исследовали в тесте выработки условного рефлекса пассивного избегания болевого раздражителя. Болевую чувствительность оценивали в тесте «сдавливания задней лапы». Было показано, что при внутрибрюшинном введении семакс оказывал ноотропное и анальгетическое действие. Зависимость этих эффектов от дозы препарата носила различный характер. При интраназальном введении семакс более эффективно улучшал обучение животных, чем при внутрибрюшинном, но не влиял на болевую чувствительность животных. Полученные нами результаты свидетельствуют о разных механизмах и структурах мозга, вовлеченных в реализацию ноотропных и анальгетических эффектов семакса.

*Ключевые слова:* меланокортины, семакс, обучение, болевая чувствительность, интраназальное введение, крысы

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 96. № 10. С. 00—00. 2010

*D. M. Manchenko, N. Yu. Glazova, N. G. Levitskaya, L. A. Andreeva, A. A. Kamensky, N. F. Myasoedov.* NOOTROPIC AND ANALGESIC EFFECTS OF SEMAX FOLLOWING DIFFERENT ROUTES OF ADMINISTRATION. Institute of Molecular Genetics RAS, 123182, Moscow Biological Faculty of Moscow State University, 119899, Moscow.

Heptapeptide Semax (МЕНФРРР) is the fragment of ACTH(4-10) analogue with prolonged neurotropic activity. The aim of the present work was to study the Semax effects on learning capability and pain sensitivity in white rats following intraperitoneal and intranasal administration in different doses. Semax nootropic effects were studied in the test of acquisition of passive avoidance task. Pain sensitivity was estimated in Randall-Selitto paw-withdrawal test. It was shown that Semax exerts nootropic and analgesic activities following intraperitoneal administration. Analysis of dependence of these effects on dose resulted in different dose-response curves. Following intranasal administration, Semax was more potent in learning improvement compared to intraperitoneal administration. The peptide failed to affect the animal pain sensitivity following intranasal administration as opposed to intraperitoneal administration. The data obtained suggest different mechanisms and brain structures involved in realization of the nootropic and analgesic effects of Semax.

*Key words:* melanocortins, Semax, learning, pain sensitivity, intranasal administration, rats

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 96. N 10. P. 00—00. 2010

Семейство меланокортинов включает в себя аденокортикотропный гормон (АКТГ), меланоцитстимулирующие гормоны ( $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -МСГ), фрагменты этих гормонов и их синтетические аналоги. АКТГ/МСГ-подобные пептиды обладают широким спектром физиологической активности. Многочисленные исследования показали, что меланокортины (МК), помимо гормональных эффектов, обладают ноотропной, нейропротекторной и нейротрофической активностью, влияют на работу сердечно-сосудистой системы, пищевое и половое поведение, оказывают противовоспалительное и жаропонижающее действие, воздействуют на болевую чувствительность [25]. В настоящее время известно, что МК действуют через пять подтипов меланокортиновых рецепторов (MCR). Меланокортиновые рецепторы отличаются по аминокислотному составу, однако характеризуются довольно высокой степенью гомологии. MCR экспрессируются в различных органах и тканях организма. MC3R и MC4R присутствуют в ЦНС [28]. Самый короткий фрагмент, обладающий сродством к MCR — АКТГ(4—10), сохраняющий поведенческую активность целой молекулы АКТГ [27]. Почти также эффективен тетрапептид АКТГ(4—7) [18].

Основным препятствием для использования в медицине природных МК является их низкая биодоступность при периферических способах введения, так как эти препараты быстро разрушаются протеолитическими ферментами [1]. Поэтому многими исследователями предпринимались попытки создания синтетических аналогов МК с заданным спектром активности и высокой устойчивостью к действию протеаз. Открытие рецепторов меланокортинов позволило разрабатывать синтетические пептиды — агонисты и антагонисты MCR. За последнее десятилетие было исследовано большое количество пептидов с различной степенью селективности к MCR. Разработка синтетических аналогов МК, не обладающих гормональной активностью, открывает возможности для применения пептидов этого класса в клинике для лечения различных патологий и является одной из перспективных отраслей медицины [27].

Гептапептид семакс (МЕНФРРР) является аналогом фрагмента АКТГ(4—10), полностью лишенным эндокринной активности, присущей целой молекуле АКТГ, и обладающим пролонгированным нейротропным действием. Длительность ноотропных эффектов семакса составляет 20—24 ч [11]. Исследования показали, что семакс также обладает антигипоксическим и антигеморрагическим эффектами [7], оказывает нейропротекторное и нейротрофическое действие [9, 16], влияет на болевую чувствительность человека и животных [3, 8]. В настоящее время семакс успешно используется в медицине в качестве ноотропного и нейропротекторного лекарственного средства [1].

При исследовании эффектов пептидов в основном используются внутрибрюшинный, внутривенный, внутримышечный или подкожный способы введения. Однако весьма удобные в экспериментах на животных, эти инвазивные методы далеко не всегда применимы в клинической практике. При этом большинство пептидных препаратов не эффективны при пероральном введении, что связано с их быстрой ферментативной деградацией в желудочно-кишечном тракте. Альтернативным является интраназальный способ как удобный и надежный метод системного введения препаратов пептидной природы [6, 12, 21]. Преимущество интраназального способа введения пептидов состоит не только в его неинвазивном характере, но и в том, что многие пептиды в этом случае действуют в очень низких дозах. В то же время известно, что некоторые пептидные препараты снижают свою эффективность при интраназальном введении или же их эффекты при этом претерпевают принципиальные изменения по сравнению с другими методами введения [5].

Исследования ноотропной активности семакса показали, что этот пептид, так же как и его природный прототип АКТГ(4—10), улучшает обучение животных при внутрибрюшинном введении [10]. В дальнейшем было показано, что семакс сохраняет ноотропное действие при интраназальном способе введения [11]. Как при внутрибрюшинном, так и при интраназальном введении в дозах 15 и

50 мкг/кг пептид улучшал обучение животных в различных экспериментальных моделях [5, 11]. Проведенные исследования послужили основанием для рекомендации интраназального способа введения препарата семакс в клинике.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что природные меланокортины участвуют в регуляции болевой чувствительности. Исследование влияния семакса на болевую чувствительность животных показало, что внутрибрюшинное введение пептида в дозах 50 и 500 мкг/кг приводит к повышению болевого порога [3]. Влияние семакса на болевую чувствительность животных при и/н введении препарата не исследовалось.

Целью представленной работы явилось изучение зависимости ноотропных и анальгетических эффектов семакса от дозы и способа введения препарата, а также сопоставление эффективности пептида при внутрибрюшинном и интраназальном введении в организм.

## МЕТОДИКА

Работа проводилась на самцах белых нелинейных крыс массой 200—250 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище и 12-часовым циклом освещения. Все эксперименты проводили с 11:00 до 16:00.

Гептапептид семакс синтезирован в Институте молекулярной генетики РАН. Пептид вводили в водном растворе внутрибрюшинно в объеме 1 мл/кг или интраназально в объеме 0.1 мл/кг. Контрольные животные получали инъекции растворителя в эквивалентном объеме соответствующим способом.

В качестве модели обучения с отрицательным подкреплением использовали тест выработки условного рефлекса пассивного избегания болевого раздражителя (УРПИ). Обучение проводили в камере размером 50 × 22 × 35 см. Камера устанавливалась на решетчатый металлический пол, подсоединенный к источнику тока. Экспериментальная камера разделялась на 2 равных отсека, соединенных переходом. Один отсек ярко освещался, второй был затемнен. В первый день эксперимента крысу помещали в освещенный отсек камеры и регистрировали время перехода в затемненный отсек (латентный период перехода). Затем переход закрывали и на пол подавали электрический ток со стимулятора ЭСЛ-2 в течение 3 с. Напряжение подбиралось индивидуально для каждого животного в диапазоне 60—90 В. После отключения тока крысу оставляли в затемненном отсеке на 20 с. Через 3 суток животное вновь помещали в светлый отсек камеры на 3 мин и регистрировали латентный период (ЛП) перехода в затемненный отсек (ЛП). Семакс вводили в первый день эксперимента за 15 мин до сеанса обучения.

Для оценки болевой чувствительности крыс использовали метод «сдавливания задней лапы», в котором болевым раздражителем служило равномерно нарастающее давление на заднюю конечность. Измерение проводили с помощью анальгезиметра фирмы «Ugo Basile» (Италия). Уровень болевой чувствительности определяли по величине давления на конечность в момент отдергивания лапы. Давление измерялось в условных единицах прибора (одна условная единица соответствовала возрастанию нагрузки на 20 г/см<sup>2</sup>). Максимальная нагрузка на конечность составляла 25 условных единиц. До введения препарата проводили три измерения исходной болевой чувствительности. При анализе результатов для вычисления фоновой болевой чувствительности исходные значения усредняли. После инъекции проводили 6 измерений приобретенной болевой чувствительности с интервалом 15 мин. Выраженность анальгетического действия оценивали в процентах к максимально возможному эффекту. Для этого при статистической обработке данных для каждого животного при каждом измерении вычисляли относительное изменение болевой чувствительности по формуле  $(P_i - P_0) / (P_{\max} - P_0) \times 100$ , где  $P_i$  — величина болевого порога при измерении,  $P_0$  — фоновая болевая чувствительность,  $P_{\max}$  — максимальная нагрузка на конечность [24].

Обработку результатов проводили при помощи пакета статистических программ Statistica. Различия между группами оценивали с использованием критерия Манна—Уитни и двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Отличия считали достоверными при  $p < 0.05$ . Данные на графиках представлены в процентах в виде среднее ± стандартная ошибка среднего.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования зависимости ноотропного эффекта семакса от дозы нами изучалось влияние пептида при внутрибрюшинном и интраназальном введении в дозах 1,5, 15, 50 и 500 мкг/кг на выработку УРПИ. Изучение зависимости доза—эффект для одного из самых исследованных аналогов фрагментов АКТГ ОРГ 2766 показало, что при увеличении эффективной дозы в 5 раз происходит реверсия поведенческих эффектов — введение этого пептида приводит к нарушению выработки УРПИ [17]. Поэтому для оценки зависимости доза—эффект для семакса нами была выбрана именно эта экспериментальная модель.

Эксперименты показали, что внутрибрюшинное введение семакса в дозах 15 и 50 мкг/кг за 15 мин до обучения приводит к улучшению обучения крыс в тесте УРПИ. У животных, получавших семакс в указанных дозах, отмечалось достоверное увеличение ЛП захода в темный отсек экспериментальной камеры при проверке воспроизведения навыка ( $p < 0.05$ ). Снижение и увеличение дозы приводило к исчезновению эффекта (рис. 1). При интраназальном введении достоверное улучшение параметров обучения животных было отмечено в группах крыс, получавших семакс в дозах 1,5, 15 и 50 мкг/кг ( $p < 0.05$ ). Введение пептида в дозе 500 мкг/кг было неэффективно.

Исследования зависимости ноотропного действия семакса от дозы показало, что эта зависимость представляет собой колоколообразную кривую. При этом увеличение эффективной дозы в 10 раз при различных способах введения не приводило к реверсии эффекта пептида. Сопоставление ноотропных эффектов семакса при различных способах введения свидетельствует о большей эффективности пептида при интраназальном, чем при внутрибрюшинном введении в организм.

Ранее нами было показано, что при внутрибрюшинном введении семакса в дозах 50 и 500 мкг/кг вызывает повышение болевого порога у крыс [4]. В представленной работе для оценки зависимости анальгетического эффекта семакса от дозы изучали влияние пептида на болевую чувствительность крыс в тесте «сдавливания задней лапы». Семакс вводили внутрибрюшинно в дозах 1,5, 15, 50, 500 и 1500 мкг/кг. Эксперименты показали, что введение пептида в дозе 1,5 мкг/кг вызывало достоверное повышение болевого порога животных с 45-й по 60-ю минуту ( $F_{1,18} = 4.46, p < 0.05$ ), в дозе 15 мкг/кг — с 30-й по 45-ю минуту после введения ( $F_{1,45} = 4.89, p < 0.05$ ) по сравнению с контролем (рис. 2). При введении се-

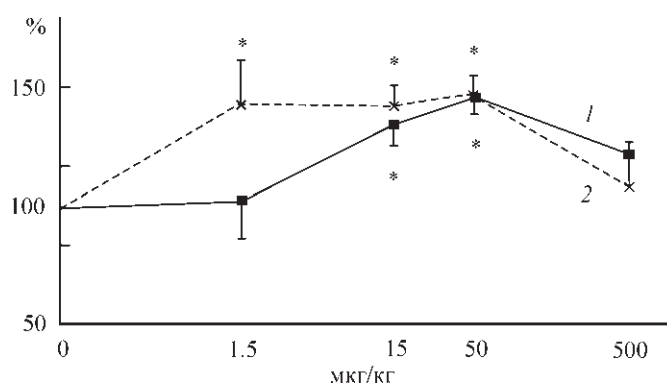


Рис. 1. Зависимость ноотропного эффекта семакса от дозы при внутрибрюшинном и интраназальном введении препарата. Пептид вводили за 15 мин до обучения.

По горизонтали — доза пептида (логарифмическая шкала); по вертикали — величина регистрируемого показателя в процентах к соответствующим контрольным значениям. Значимые отличия от контроля отмечены звездочкой ( $p < 0.05$ ). 1 — внутрибрюшинное введение; 2 — интраназальное введение.

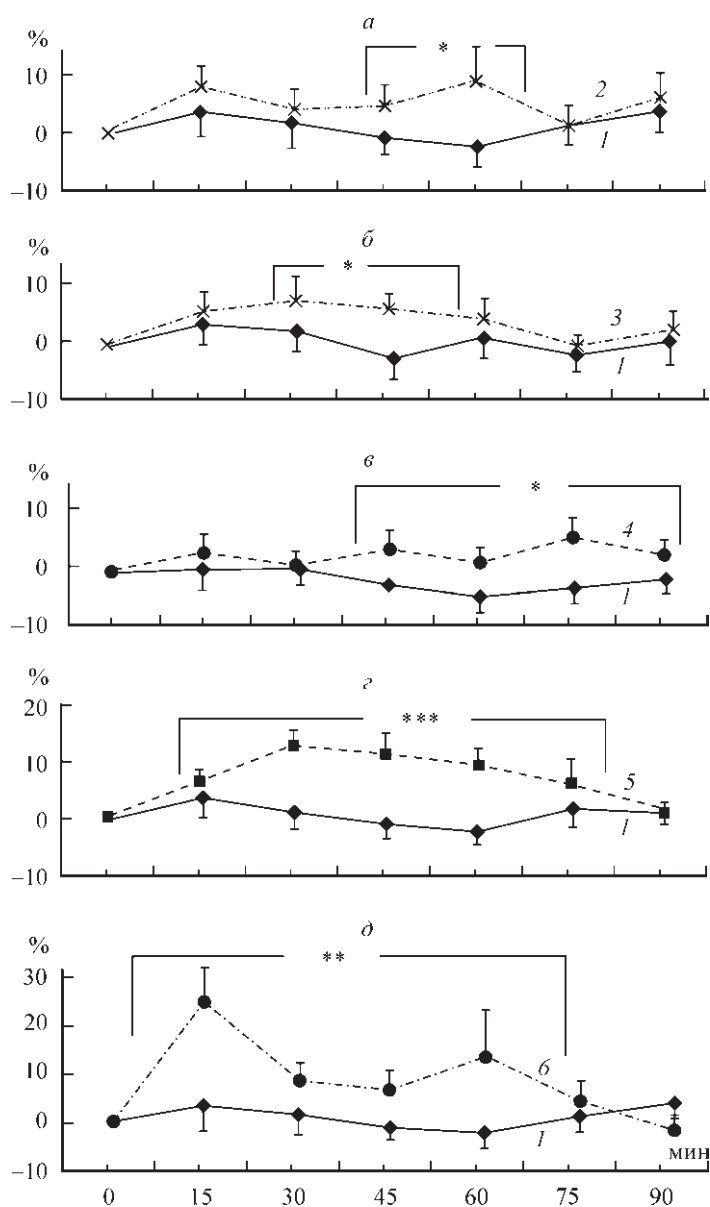


Рис. 2. Влияние семакса при внутривбрюшинном введении на болевую чувствительность крыс в тесте «сдавливания задней лапы».

По горизонтали — время после введения пептида; по вертикали — величина болевого порога в процентах к максимально возможному эффекту. Достоверные отличия опыта от контроля отмечены: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  и \*\*\* $p < 0.001$ ). 1 — контроль; 2 — семакс в дозе 1.5 мкг/кг (а); 3 — 15 мкг/кг (б); 4 — 50 мкг/кг (в); 5 — 500 мкг/кг (г); 6 — 1500 мкг/кг (д).

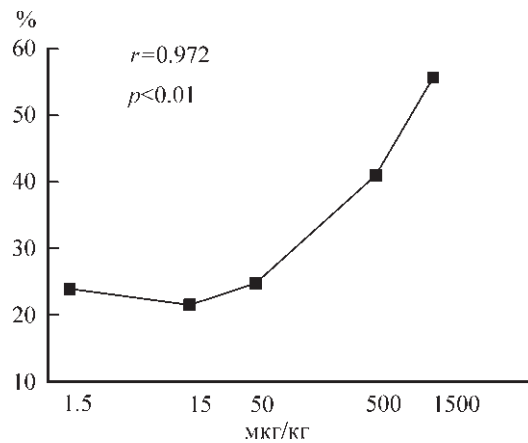


Рис. 3. Зависимость анальгетического эффекта семакса от дозы при внутривнутрибрюшинном введении препарата.

По горизонтали — доза препарата (логарифмическая шкала); по вертикали — разность между площадями под опытной и контрольной кривыми на графиках для соответствующей дозы препарата.

макса в дозе 50 мкг/кг достоверное увеличение болевого порога наблюдалось с 45-й по 90-ю минуту ( $F_{1,43} = 4.39, p < 0.05$ ), в дозе 500 мкг/кг — с 15-й по 90-ю минуту после введения ( $F_{1,59} = 10.32, p < 0.005$ ). Инъекция пептида в дозе 1500 мкг/кг приводила к достоверному увеличению болевого порога в данном тесте с 15-й по 75-ю минуту ( $F_{1,17} = 8.54, p < 0.01$ ) относительно контрольных значений. Таким образом, максимальное антиноцицептивное действие семакса наблюдалось при введении пептида в дозах 500 и 1500 мг/кг. При снижении дозы препарата анальгетическое действие семакса сохранялось, хотя эффект менее выражен, длительность эффекта меньше и развивается он позже.

Оценка зависимости доза—эффект показала, что существует значимая корреляционная зависимость между выраженностью анальгетического эффекта семакса и дозой введенного пептида ( $r = 0.972, p < 0.01$ ) (рис. 3). На основании полученных данных можно заключить, что введение семакса в интервале доз от 1.5 до 1500 мкг/кг вызывало снижение болевой чувствительности крыс в тесте «сдавливания задней лапы» в течение 45—90 мин после инъекции. Выраженность и длительность анальгетического эффекта пептида зависели от дозы.

При исследовании влияния интраназального введения семакса на болевую чувствительность животных пептид вводили в дозах 50 и 500 мкг/кг. Было пока-

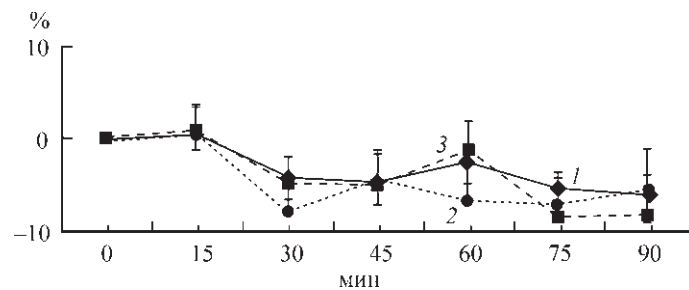


Рис. 4. Влияние семакса при интраназальном введении на болевую чувствительность крыс в тесте «сдавливания задней лапы».

1 — контроль; 2 — семакс в дозе 50 мкг/кг; 3 — 500 мкг/кг. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

зано, что введение семакса в указанных дозах не вызывало достоверного изменения болевого порога крыс в тесте «сдавливания задней лапы» относительно контрольных значений (рис. 4). Таким образом, при интраназальном введении семакс не оказывал влияния на болевую чувствительность животных.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенные нами исследования зависимости ноотропного и анальгетического действия семакса от дозы при различных способах введения показали, что для ноотропного действия зависимость доза—эффект представляет собой колоколообразную кривую. При этом пептид эффективнее улучшает обучение при интраназальном, чем при внутрибрюшинном введении в организм. При изучении анальгетического действия семакса нами была показана положительная корреляционная зависимость доза—эффект в случае внутрибрюшинного введения препарата. При интраназальном введении пептид не оказывал анальгетического действия. Таким образом, зависимости ноотропных и анальгетических эффектов семакса от дозы носят различный характер. Ранее нами исследовалось ноотропное и анальгетическое действие производных семакса с различными модификациями N-концевой области молекулы пептида [2, 4]. Было показано, что в случае модификации метионина в молекуле семакса присоединением остатка глюконовой кислоты или замены его на лизин ноотропное и анальгетическое действие пептида сохраняются. Замена метионина на глицин приводит к потере активности (см. таблицу), т. е. для гептапептидов, производных семакса, в отношении влияния на обучение и болевую чувствительность сохраняются одинаковые закономерности. Однако аналоги семакса, укороченные с N-конца, не оказывали влияния на болевую чувствительность животных. По-видимому, для сохранения анальгетической активности необходимо наличие в структуре пептида — аналога фрагмента АКГГ — N-концевых аминокислотных остатков. При этом укороченные с N-конца пептиды влияют на обучение. Следовательно, структурно-функциональные зависимости для анальгетической и ноотропной активности меланокортинов также носят различный характер. Различия в зависимости ноотропных и анальгетических эффектов семакса от структуры пептида и дозы позволяют предположить существование различных механизмов, лежащих в основе этих эффектов пептида.

Различные результаты, полученные при разных способах введения семакса, могут быть связаны с тем, что при интраназальном и внутрибрюшинном введениях пептид преимущественно попадает в различные области мозга. При системном введении вещества, способные проходить через гематоэнцефалический

Влияние семакса и его аналогов на обучение и болевую чувствительность животных

Пептид	Обучение	Анальгетическое действие
Семакс МЕНFPGP	↑	+
гМЕНFPGP	↑	+
КЕНFPGP	↑	+
ГЕНFPGP	—	—
_ЕНFPGP	↑	—
_ _HFPGP	↑	—

Примечание. ↑ — улучшение обучения, ↓ — ухудшение обучения, + — снижение болевой чувствительности, — — отсутствие эффекта.

барьер (ГЭБ), с общим кровотоком достигают отделов мозга. Показано, что при внутривенном введении семакс способен проникать в мозг [23]. Интраназальный способ введения в настоящее время рассматривается многими исследователями как альтернативный метод доставки веществ в ЦНС, минуя системный кровоток и ГЭБ [15, 26]. Для многих физиологически активных веществ показано преимущественное попадание в мозг при интраназальном введении по сравнению с системным [15]. Хотя механизмы, обеспечивающие доставку веществ из носовой полости в мозг, не до конца изучены, доказано существование нескольких путей транспорта препаратов в ЦНС. Первый — внутриклеточный аксональный транспорт по обонятельному нерву. Однако такой транспорт требует больших затрат времени, так как вещества должны по аксонам обонятельных нейронов достигнуть обонятельных луковиц в ЦНС. Кроме того, существует большой риск деградации пептида в результате действия лизосомальных протеолитических ферментов. Второй путь — по поддерживающим эпителиальным клеткам, так могут транспортироваться липофильные вещества путем эндоцитоза или пассивной диффузии. И третий путь — экстранейрональный транспорт вдоль обонятельного нерва, посредством которого короткие пептидные молекулы могут транспортироваться непосредственно в нервную ткань по межклеточному пространству через щелевые контакты между поддерживающими клетками и обонятельными нейронами [20, 22]. Кроме обонятельного нерва показана возможность транспорта веществ вдоль тройничного нерва [14]. Далее вещества могут распространяться на небольшие расстояния непосредственно по нервной ткани, а, кроме того, диффундировать в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) и/или мозговой кровоток [12, 22]. Изучение распределения интраназально введенных веществ по регионам мозга показало, что вещества, приходящие в мозг по обонятельному нерву, преимущественно определяются в ростральных отделах мозга, включая обонятельные луковицы, фронтальную кору, гиппокамп, миндалина. Транспорт вдоль тройничного нерва приводит к преимущественному попаданию в каудальные отделы мозга — средний мозг, гипоталамус, верхние шейные отделы спинного мозга [13, 19]. Кроме транспорта по периневральному пространству возможен ток по периваскулярному пространству, т.е. щелевидным промежуткам в наружной оболочке сосудов головного мозга и по лимфатическим каналам, непосредственно связанным с головным мозгом или ЦСЖ [20].

Экстранейрональный транспорт вдоль обонятельных нервов для фрагментов АКТГ кажется наиболее вероятным, так как эффекты пептидов наблюдаются уже через несколько минут после введения. Показано, что для транспорта небольших пептидов по межклеточному веществу требуется не более 10 мин [20]. При интраназальном введении АКТГ(4—10) людям повышение содержания пептида в ЦСЖ отмечалось уже через 10 мин и достигало максимальных значений через 30 мин после введения [12]. В наших экспериментах эффекты семакса наблюдались через 15—30 мин после введения, что совпадает с временными рамками, полученными при исследовании эффектов интраназального введения близких по структуре пептидных молекул. Выраженное ноотропное действие и отсутствие анальгетического эффекта семакса при интраназальном введении свидетельствует о том, что пептид по экстранейрональному пути через обонятельный эпителий проникает в регионы мозга, оказывающие влияние на процессы памяти и обучения (гиппокамп, миндалина), но не связанные с регуляцией болевой чувствительности.

Полученные нами различия в зависимости ноотропных и анальгетических эффектов семакса от структуры пептида, дозы и способа введения препарата свидетельствуют о разных механизмах и структурах мозга, вовлеченных в реализацию этих эффектов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология» и Программы «Ведущие научные школы» (грант № НШ-3438.2010.4).



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] *Ашмарин И. П., Незавибатько В. Н., Мясоедов Н. Ф., Каменский А. А., Гривенников И. А., Пономарева-Степная М. А., Андреева Л. А., Каплан А. Я., Кошелев В. Б., Рясина Т. В.* Ноотропный аналог аденокортикотропина 4—10 — Семакс. Журн. высш. нерв. деятельности. 47 (2) : 420—430. 1997.
- [2] *Глазова Н. Ю., Себенцова Е. А., Левицкая Н. Г., Андреева Л. А., Алфеева Л. Ю., Каменский А. А., Мясоедов Н. Ф.* Влияние модификации N-концевой области молекулы на выраженность ноотропного действия аналогов семакса. Известия АН. Сер. биол. (4) : 460—466. 2005.
- [3] *Иванова Д. М., Левицкая Н. Г., Андреева Л. А., Алфеева Л. Ю., Каменский А. А., Мясоедов Н. Ф.* Влияние семакса на болевую чувствительность животных в различных экспериментальных моделях. Докл. РАН. 388 (3) : 416—419. 2003.
- [4] *Иванова Д. М., Виленский Д. А., Левицкая Н. Г., Андреева Л. А., Алфеева Л. Ю., Каменский А. А., Мясоедов Н. Ф.* Исследование зависимости анальгетической активности аналогов меланокортинов от структуры. Известия РАН. Сер. биол. (2) : 162—167. 2006.
- [5] *Каменский А. А., Воскресенская О. Г., Дубынин В. А., Левицкая Н. Г.* Зависимость физиологических эффектов ряда нейропептидов от пути введения. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 87 (11) : 1493—1501. 2001.
- [6] *Каменский А. А., Сарычева Н. Ю., Батурина Е. Ю., Ашмарин И. П.* Интраназальное введение регуляторных пептидов. Вестник АМН СССР. 10 : 43—47. 1988.
- [7] *Каплан А. Я., Кошелев В. Б., Незавибатько В. Н., Ашмарин И. П.* Повышение устойчивости организма к гипоксии с помощью нейропептидного лекарственного препарата семакс. Физиология человека. 18 (5) : 104—107. 1992.
- [8] *Королева М. В., Мейзеров Е. Е., Незавибатько В. Н., Каменский А. А., Дубынин В. А., Яковлев Ю. Б.* Изучение анальгетического действия препарата семакс. Фармакология и токсикология. 122 (11) : 527—529. 1996.
- [9] *Левицкая Н. Г., Себенцова Е. А., Андреева Л. А., Алфеева Л. Ю., Каменский А. А., Мясоедов Н. Ф.* Нейропротекторные эффекты семакса на фоне МФТП-вызванных нарушений дофаминергической системы мозга. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 88 (11) : 1369—1377. 2002.
- [10] *Пономарева-Степная М. А., Незавибатько В. Н., Антонова Л. В., Андреева Л. А., Алфеева Л. Ю., Потаман В. Н., Каменский А. А., Ашмарин И. П.* Аналог АКГГ<sub>4-10</sub> — стимулятор обучения пролонгированного действия. Хим.-фарм. журн. 18 (7) : 790—795. 1984.
- [11] *Ashmarin I. P., Nezavibatko V. N., Levitskaya N. G., Koshelev V. B., Kamensky A. A.* Design and investigation of an ACTH(4—10) analogue lacking D-amino acids and hydrophobic radicals. *Neurosci. Res. Commun.* 16 (2) : 105—112. 1995.
- [12] *Born J., Lange T., Kern W., McGregor G. P., Bickel U., Fehm H. L.* Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nature Neurosci.* 5 (6) : 514—516. 2002.
- [13] *Chen X. Q., Fawcett J. R., Rahman Y. E., Ala T. A., Frey W. H.* Delivery of nerve growth factor to the brain via the olfactory pathway. *J. Alzheimers Dis.* 1 (1) : 35—44. 1998.
- [14] *Dhuria S. V., Hanson L. R., Frey W. H.* Intranasal drug targeting of hypocretin-1 (orexin-A) to the central nervous system. *J. Pharmaceutical Sci.* 98 (7) : 2501—2515. 2009.
- [15] *Dhuria S. V., Hanson L. R., Frey W. H.* Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. *J. Pharmaceutical Sci.* 99 (4) : 1654—1673. 2010.
- [16] *Dolotov O. V., Karpenko E. A., Inozemtseva L. S., Seredenina T. S., Levitskaya N. G., Rozyczka J., Dubynina E. V., Novosadova E. V., Andreeva L. A., Alfeeva L. Yu., Kamensky A. A., Grivennikov I. A., Myasoedov N. F., Engele J.* Semax, an analog of ACTH(4—10) with cognitive effects, regulates BDNF and trkB expression in the rat hippocampus. *Brain Res.* 1117 (1) : 54—60. 2006.
- [17] *Fekete M., De Wied D.* Dose-related facilitation and inhibition of passive avoidance behaviour by the ACTH(4—9) analog (ORG 2766). *Pharmacol. Biochem. Behav.* 17 (2) : 177—182. 1982.
- [18] *Greven H. M., De Wied D.* Influence of peptides structurally related to ACTH and MSH on active avoidance in rats. A structure-activity relationship study. *Front. Horm. Res.* 4 : 140—152. 1977.
- [19] *Hanson L. R., Frey W. H.* Strategies for intranasal delivery of therapeutics for the prevention and treatment of neuroAIDS. *J. Neuroimmune Pharm.* 2 : 81—86. 2007.

- [20] *Hanson L. R., Frey H. F.* Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease. *BMC Neuroscience*. 9 (3) : S5. 2008.
- [21] *Hussain A. A.* Intranasal drug delivery. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 29 (1—2) : 39—49. 1998.
- [22] *Illum L.* Transport of drugs from nasal cavity to the central nervous system. *Eur. J. Pharm. Sci.* 11 : 1—18. 2000.
- [23] *Potaman V. N., Antonova L. V., Dubynin V. A., Zaitzev D. A., Kamensky A. A., Myasoe-dov N. F., Nezavibatko V. N.* Entry of the synthetic ACTH(4—10) analogue into the rat brain following intravenous injection. *Neurosci. Lett.* 127 (1) : 133—138. 1991.
- [24] *South S. M., Smith M. T.* Apparent insensitivity of the hotplate latency test for detection of antinociception following intraperitoneal, intravenous or intracerebroventricular M6G administration to rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 286 (3) : 1326—1332. 1998.
- [25] *Starowicz K., Przewlocka B.* The role of melanocortins and their receptors in inflammatory processes, nerve regeneration and nociception. *Life Sci.* 73 (7) : 823—847. 2003.
- [26] *Thorne R. G., Emory C. R., Ala T. A., Frey W. H.* Quantitative analysis of the olfactory pathway for drug delivery to the brain. *Brain Res.* 692 (1—2) : 278—282. 1995.
- [27] *Wikberg J. E. C., Muceniece R., Mandrika I., Prusis P., Lindblom J., Post C., Skot-tner A.* New aspects on the melanocortins and their receptors. *Pharmacol. Res.* 42 (5) : 393—420. 2000.
- [28] *Wikberg J. E., Mutulis F.* Targeting melanocortin receptors: an approach to treat weight disorders and sexual dysfunction. *Nature Rev. Drug Discov.* 7 (4) : 307—323. 2008.

Поступила 4 V 2010