

# Влияние интраназального и внутрибрюшинного введений пептидов семакса и ноопепта на поведенческие характеристики мышей BALB/c

*Васильева Е.В., Салимов Р.М., Ковалёв Г.И.*

*Лаборатория радиоизотопных методов исследований ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва*

**Резюме.** При помощи теста «закрытый крестообразный лабиринт» проведено сравнение влияния внутрибрюшинного и интраназального путей введения пептидов ноопепта (1 мкг/кг/день в течение 5 дней) или семакса (0,6 мкг/кг/день в течение 5 дней), проявляющих ноотропные и анксиолитические свойства, на поведение мышей линии BALB/c, характеризующихся сниженной исследовательской активностью и повышенной тревожностью. И семакс, и ноопепт при обоих путях введения проявляют ноотропную и анксиолитическую активность, но в случае внутрибрюшинного введения оба пептида ярче демонстрируют противотревожное свойство, а при интраназальном – предпочтительнее улучшают исследовательскую активность. Различие эффектов этих пептидов на параметры поведения мышей под влиянием различных введений можно объяснить различиями фармакокинетики, биотрансформации и динамики формирования анксиолитической и ноотропной активности препаратов.

**Ключевые слова:** ноопепт, семакс, мыши, BALB/c, ноотропное действие, тревожность, закрытый крестообразный лабиринт

## Effect of intranasal and intraperitoneal administration of peptides semax and noopept on the behavior of BALB/c mice

Vasilieva E.V., Salimov R.M., Kovalev G.I.

Laboratory of radioisotope methods of research FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

**Abstract.** Effects of intraperitoneal and intranasal administration of peptides noopept (1 mcg/kg/day for 5 days) and semax (0,6 mcg/kg/day for 5 days), known to produce nootropic and anxiolytic actions were tested in BALB/c mice (the line is characterized by lowered exploratory efficacy and elevated anxiety) by the use closed exploratory cross maze. Both semax and noopept using both routes of administration produced nootropic and anti-anxiety activity. In case of intraperitoneal administration of both peptides the anti-anxiety effect was more prominent, while after intranasal treatment the elevation of exploratory behavior was better seen. The discrepancy between the mice behavior after different routes of the peptides can be attributed to differences in pharmacokinetics, biotransformation and dynamic anxiolytic and nootropic activity of the drugs.

**Keywords:** noopept, semax, mice, BALB/c, nootropic activity, anxiety, exploratory cross maze

Автор, ответственный за переписку:

*Васильева Екатерина Валерьевна* – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории радиоизотопных методов исследований ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; тел. +7 (495) 601-20-51

## Введение

Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина) относятся к ноотропным средствам пептидной природы, проявляющим также нейропротективные и анксиолитические свойства. Несмотря на общность фармакологических эффектов, эти препараты имеют различия в фармакокинетике и фармакодинамике, проявляют специфические для каждого свойства. Следует также отметить, что семакс в клинике назначается в виде назальных капель, а ноопепт — в виде таблеток.

Ранее в нашей лаборатории было установлено, что инбредные мыши линии BALB/c характеризуются в сравнении с особями инбредной линии C57BL/6 меньшей эффективностью исследовательского поведения, большей тревожностью и двигательной активностью в условиях незнакомой обстановки крестообразного лабиринта, поэтому именно они были выбраны в данной работе как модель когнитивного дефицита и/или состояния повышенной тревожности

и двигательной активности [1]. Кроме того, нами было выявлено, что семакс и ноопепт при внутрибрюшинном введении вызывают у мышей BALB/c не только повышение эффективности исследовательского поведения (ноотропный компонент), но и снижают тревожность (анксиолитический компонент) [2, 3].

В связи с вышесказанным целью настоящего исследования стало сравнение ноотропных и анксиолитических эффектов пептидов семакса и ноопепта при внутрибрюшинном и интраназальном путях введения на мышцах BALB/c.

## Материалы и методы

Исследования проводили на самцах мышей линий BALB/c массой 25–30 г, которых содержали в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в стандартных условиях со свободным доступом к воде и корму ad libitum, по 15 особей в клетке в течение 1-й недели до начала эксперимента, на стандартной диете при 12-часовом световом режиме. Животным

посредством внутривенных и интраназальных инъекций в течение 5 дней (субхроническое введение) один раз в сутки вводили физиологический раствор (контрольная группа — NaCl, 0,9%), либо препараты, растворённые в физ. растворе (опытные группы).

В эксперименте использовали следующие дозы препаратов: семакс — 0,6 мг/кг/день (Отдел химии физиологически активных веществ Института молекулярной генетики РАН), ноопепт — 1 мг/кг/день (ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»). Препараты применяли в дозах, эквивалентных по антиамнестическому эффекту в тесте условной реакции пассивного избегания (УРПИ) и в экспериментах по микродиализу [4].

Для оценки характера влияния исследуемых ноотропных веществ на спонтанную ориентацию, тревожность, двигательную активность — реакцию на новизну обстановки, как часть высших интегративных процессов, использовали тест закрытого крестообразного лабиринта (ЗКЛ). Данный метод является неинвазивным и основан на врождённой способности каждого животного к различной степени эффективности исследовательского поведения в новой обстановке. Закрытый крестообразный лабиринт состоял из 4 пластмассовых закрытых пустых отсеков, соединённых с центральным отсеком с помощью входных отверстий. Мышь помещали в центральный отсек лабиринта и в полуавтоматическом режиме с помощью программы Behaviour регистрировали последовательность и продолжительность её переходов из одного рукава в другой. Последующий анализ данных позволял выделить ряд показателей эффективности исследовательского поведения, тревожности и двигательной активности [5].

Показатели величины 1-го цикла патрулирования ( $F_{PtrN}$ ) и числа циклов патрулирования ( $PatrN$ ) используются для оценки ноотропного действия веществ [6, 7]: чем больше число заходов требуется мышью, чтобы посетить все 4 боковых рукава (совершить один цикл патрулирования), тем менее «систематично» и менее эффективно исследование лабиринта. Число циклов патрулирования, совершённых за время эксперимента, ещё один показатель эффективности исследовательского поведения. Чем больше циклов патрулирования, тем более «систематично» и более эффективно исследование лабиринта животным.

Латентный период ( $F_{ChTm}$ ) и продолжительность 1-го визита в боковой отсек ( $F_{GITm}$ ) — показатели, которые отражают уровень тревожности животного в новой обстановке и могут рассматриваться как показатель баланса между любопытством и тревогой животного в новой обстановке [8–10], и быть использованы для оценки транквилизирующего (анксиолитического) эффекта веществ [11]. Эти показатели отрицательно коррелируют с продолжительностью пребывания животного в открытых рукавах в общепризнанном тесте открытого приподнятого лабиринта, что позволяет

использовать избирательное изменение этих показателей в качестве индикатора тревожности [12, 13].

Общее время, проведённое животным в центральном и боковых отсеках лабиринта ( $T_{ChTm}$  и  $T_{GITm}$ ) — это показатели, которые отражают уровень двигательной активности, а также характеризуют интенсивность обследования новой среды и могут быть использованы для оценки стимулирующего (тимолептического) или наоборот седативного эффекта веществ [9, 14].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы Statistica 6.0. с привлечением методов параметрической и непараметрической статистики (*t*-тест Стьюдента, тест Манна–Уитни, критерий Колмогорова–Смирнова, тест Вальда–Вольфовица). На графиках представлены средние значения с учётом стандартной ошибки среднего ( $mean \pm S.E.M$ ).

## Результаты и обсуждение

Регуляторные пептиды относятся к универсальным эндогенным биорегуляторам функций клеток в организме человека, важную роль среди них играют нейропептиды — регуляторы функций нервной системы. Каждый регуляторный пептид имеет спектр биологической активности, который определяется его взаимодействием с клеткой-мишенью, а также свойством индуцировать высвобождение ряда других пептидов, являющихся индукторами высвобождения следующей группы пептидов и т. д., вследствие чего первичные эффекты того или иного пептида пролонгируются и развиваются в организме [15].

Семакс — лекарственный препарат, являющийся регуляторным пептидом, обладающий ноотропным, нейропротекторным, антиоксидантным и антигипоксическим действиями [16]. Представляет собой модифицированный фрагмент белкового адренокортикотропного гормона (АКТГ), содержащий семь аминокислотных остатков, поэтому и действует на организм, как его собственный нейропептид [17]. Помимо всех перечисленных свойств обладает также анксиолитическим эффектом [2, 18].

Ноопепт — лекарственный препарат, обладающий ноотропным и нейропротективным действием, проявляющий выраженную мнестическую и антиамнестическую активность в значительно меньших дозах по сравнению с другими ноотропами (в 1000 раз меньших, чем для пирацетама), являющийся малотоксичным соединением и не имеющий побочных эффектов [19]. В отличие от применяющихся пептидов в структуру ноопепта входят всего 2 аминокислоты. Ноопепт улучшает способность к обучению, память, действуя на все фазы процессинга: начальную обработку информации, консолидацию, извлечение. Ноотропный эффект препарата связан с образованием циклопролилглицина, аналогичного по структуре

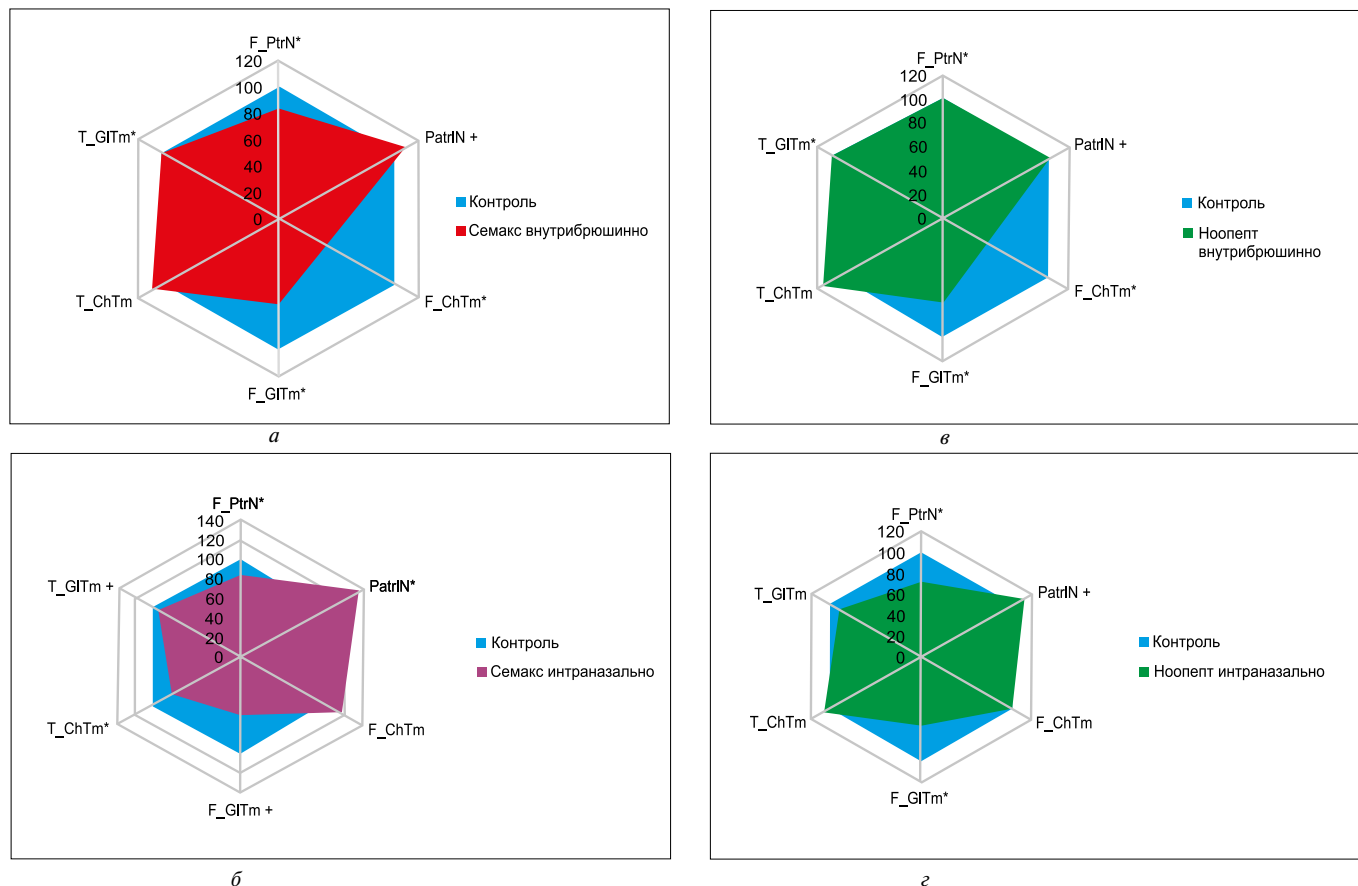
эндогенному циклическому дипептиду, обладающему антиамнестической активностью, а также с наличием холинопозитивного действия [19, 20, 21].

**СЕМАКС.** В настоящем исследовании при внутрибрюшинном введении семакса параметр F\_PtrN уменьшился на 16% по сравнению с контрольными значениями ( $F\_PtrN_{\text{семакс}} = 4,79 \pm 0,19$ ), PatrN увеличился на 10% ( $PatrN_{\text{семакс}} = 2,07 \pm 0,07$ ), F\_ChTm уменьшился на 57% ( $F\_ChTm_{\text{семакс}} = 5,27 \pm 0,64$ ), F\_GITm снизился на 35% ( $F\_GITm_{\text{семакс}} = 5,90 \pm 0,51$ ). При интраназальном введении семакса изменения по сравнению с контролем были следующими: F\_PtrN уменьшился на 15% ( $F\_PtrN_{\text{семакс}} = 7,81 \pm 0,43$ ), PatrN увеличился на 36% ( $PatrN_{\text{семакс}} = 1,50 \pm 0,09$ ), F\_GITm уменьшился на 40% ( $F\_GITm_{\text{семакс}} = 14,10 \pm 2,93$ ), T\_ChTm уменьшился на 22% ( $T\_ChTm_{\text{семакс}} = 54,87 \pm 2,15$ ), T\_GITm уменьшился на 5% ( $T\_GITm_{\text{семакс}} = 88,82 \pm 2,86$ ). Следовательно, при внутрибрюшинном введении семакса улучшается исследовательская активность мышей и понижается тревожность, но в свою очередь при интраназальном введении в большей степени возрастает эффективность исследовательского поведения по сравнению с внутрибрюшинным ( $p < 0,05$ , *t*-тест Стьюдента), в меньшей степени проявляется анксиолитический эффект препарата ( $p < 0,05$ , *t*-тест Стьюдента), а также увеличивается двигательная активность.

**НООПЕПТ.** В случае внутрибрюшинного введения ноопепта PatrN увеличился на 2% по сравнению с контрольными значениями ( $PatrN_{\text{ноопепт}} = 1,92 \pm 0,08$ ), F\_ChTm уменьшился на 47% ( $F\_ChTm_{\text{ноопепт}} = 5,73 \pm 1,33$ ), F\_GITm снизился на 28% ( $F\_GITm_{\text{ноопепт}} = 6,50 \pm 1,15$ ). При назальном введении ноопепта величина F\_PtrN уменьшилась на 29% ( $F\_PtrN_{\text{ноопепт}} = 5,00 \pm 0,21$ ), а F\_GITm – а 34% ( $F\_GITm_{\text{ноопепт}} = 11,03 \pm 1,27$ ). Таким образом, у ноопепта при внутрибрюшинном введении улучшается исследовательская активность мышей и понижается тревожность, тогда как при интраназальном введении сильнее возрастает эффективность исследовательского поведения ( $p < 0,05$ , *t*-тест Стьюдента) и слабее выражаются анксиолитические свойства ( $p < 0,05$ , *t*-тест Стьюдента) по сравнению с внутрибрюшинным.

Результаты поведенческого тестирования в ЗКЛ мышей BALB/c после внутрибрюшинного и интраназального введений семакса в дозе 0,6 мг/кг/день и ноопепта в дозе 1 мг/кг/день представлены на рис. 1. На верхних панелях (а, в) расположены результаты внутрибрюшинного введения, на нижних (б, г) — интраназального.

Таким образом, на основании сопоставления полученных результатов можно выделить общие свойства пептидов семакса и ноопепта при разных путях введения.



**Рис. 1.** Влияние внутрибрюшинного (а, в) и интраназального (б, г) введения семакса (а, б) и ноопепта (в, г) на поведенческие характеристики, связанные с исследовательской активностью мышей BALB/c в тесте «закрытый крестообразный лабиринт». **Примечание:** \*, + — статистически значимые отличия от контроля по *t*-тесту Стьюдента и непараметрическим критериям, соответственно

ния: при внутрибрюшинном введении оба препарата сильнее проявляют свои анксиолитические свойства, а при интраназальном — ноотропные.

Внутрибрюшинный путь введения лекарственных средств по скорости воздействия приближается к внутривенному, но в клинических условиях он используется редко. Висцеральный листок брюшины, богатый кровеносными сосудами, выделяет в полость серозную жидкость, а париетальный листок, за счёт лимфатических сосудов, её всасывает. Предполагается, что лекарственное вещество, введённое внутрибрюшинно, попадает в лимфатическую систему, протоки которой впадают в грудные вены большого круга кровообращения, последние в свою очередь переходят в систему верхней полой вены, заканчивающую свой путь в правом предсердии [22, 23].

При интраназальном введении веществ значительная их часть всасывается в кровь, меньшая — при помощи периневрального транспорта по чувствительным нервам попадает непосредственно в мозг через нейроны обонятельного тракта и далее распространяется по структурам головного мозга при помощи механизмов, не связанных с кровотоком, при этом отсутствует пресистемный метаболизм в желудочно-кишечном тракте и печени, быстрее достигается терапевтический эффект, то есть присутствует возможность прямого поступления лекарств непосредственно в мозг. Механизмы, участвующие в доставке веществ из носовой полости в мозг, изучены недостаточно, но известно несколько путей: внутриклеточный аксональный транспорт по обонятельному нерву, по поддерживающим эпителиальным клеткам, экстранейрональный транспорт вдоль обонятельного нерва [33]. Используемым пептидам, вероятно,

более присущ экстранейрональный транспорт вдоль обонятельного нерва, посредством которого короткие пептидные молекулы могут попадать напрямую в нервную ткань по межклеточному пространству через щелевые контакты между поддерживающими клетками и обонятельными нейронами [24, 25].

Полученную разницу в соотношении ноотропного и анксиолитического компонентов при внутрибрюшинном и интраназальном введении ноопепта и семакса можно интерпретировать с нескольких точек зрения.

При разных путях введения у препаратов может наблюдаться различная биотрансформация, следовательно, образующиеся метаболиты могут проявлять неодинаковые фармакологические эффекты.

Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) распадается в сыворотке крови крыс под воздействием аминопептидаз и ангиотензин-преобразующего фермента [26]. Первым отщепляется метионин в положении 1, оставляя гексапептид (Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), затем глутамин в положении 2 (His-Phe-Pro-Gly-Pro). Эти фрагменты являются стабильными нейропептидами, самостоятельно модулирующими холинергическую нейротрансмиссию и генерацию оксида азота [16, 27]. Кроме того, под влиянием аминопептидаз семакс может метаболизироваться в тетрапептид Met-Glu-His-Phe и трипептид Pro-Gly-Pro, оказывающие влияние на функциональную активность нервной клетки [28, 29]. Дальнейший распад всех пептидов продолжается до отдельных аминокислот, которые как абсолютно естественные для организма включаются в обменные процессы [26].

Ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина), абсорбируясь в желудочно-кишечном тракте, в неизменённом виде поступает в системный

Таблица 1

Сводная таблица поведенческих эффектов семакса и ноопепта в тесте «закрытый крестообразный лабиринт» при внутрибрюшинном и интраназальном введениях мышам BALB/c

Препарат, путь введения	Поведение					
	Исследовательская активность		Тревожность		Двигательная активность	
	F_PtrN	PatrIN	F_ChTm	F_GITm	T_ChTm	T_GITm
Семакс внутрибрюшинно	+		-		0	
	↓ 16%	↑ 10%	↓ 57%	↓ 35%	0	0
Семакс интраназально	+		-		+	
	↓ 15%	↑ 36%	0	↓ 40%	↓ 22%	↓ 5%
Ноопепт внутрибрюшинно	+		-		0	
	0	↑ 2%	↓ 53%	↓ 28%	0	0
Ноопепт интраназально	+		-		0	
	↓ 29%	0	0	↓ 34%	0	0

**Примечание:** +, - и 0 — соответственно усиление, ослабление и отсутствие эффекта в сравнении с контролем; ↑, ↓ — повышение или понижение значения параметра.



кровоток, проникает через гематоэнцефалический барьер, определяется в мозге в больших концентрациях, чем в крови. Пептид частично сохраняется в неизменённом виде, частично метаболизируется с образованием фенилуксусной кислоты, фенилацетилпролина и циклопролилглицина (цПГ). Последний, являясь основным метаболитом ноопепта, обладает структурным сходством с эндогенным нейропептидом [30]. Неизменённый ноопепт обнаруживается в малых количествах в сыворотке, поскольку он быстро метаболизируется в течение 25 мин после перорального приёма. Кроме того, цПГ сам по себе имеет ноотропный потенциал при введении в форме инъекций, хотя в меньшей степени, чем ноопепт [31]. В настоящее время считается, что ноопепт действует в качестве пролекарства для цПГ, и именно в этой форме цПГ проявляет большую активность. Однако существуют данные, что при приёме ноопепта в виде инъекций и перорально (в дозе 0,5 мг/кг и 10 мг/кг соответственно) наблюдаются антиамнестические эффекты, которые усиливаются при субхроническом введении в течение 9 дней, тогда как при инъекциях цПГ усиления эффекта не наблюдается [32]. Эффекты ноопепта и цПГ не идентичны, и это может быть связано с тем, что-либо ноопепт в отличие от цПГ, обладает накопительным действием, либо действие последнего усиливается под влиянием других метаболитов.

Другой причиной различия эффектов после внутрибрюшинного и интраназального введения пептидов может быть первичное поступление в разные области мозга. Внутрибрюшинное введение сравнимо с внутривенным, при котором небольшие пептиды проникают в мозг через гематоэнцефалический барьер и с общим кровотоком достигают разных отделов мозга [33, 34]. Выявлено, что вещества, попадающие в мозг по обонятельному нерву, преимущественно распределяются в ростральные отделы мозга, включая обонятельные луковицы, фронтальную кору, гиппокамп, миндалину [33, 35, 36].

### Литература

1. Васильева Е.В., Салимов Р.М., Ковалёв Г.И. Влияние ноотропных средств на поведение мышей BALB/c и C57BL/6 в крестообразном лабиринте. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012; 75:7: 32–37.
2. Васильева, Е.В. Нейрохимическое изучение участия метаболитов и АМРА-рецепторов глутамата в механизме формирования эффектов ноотропных средств [Диссертация]. Москва: НИИ фармакологии имени В.В. Закусова; 2013.
3. Ковалёв Г.И., Кондрахин, Е.А., Салимов, Р.М., Незнамов, Г.Г. Динамика поведенческих и нейрорецепторных эффектов при остром и многократном введении ноопепта мышам C57BL/6 и BALB/c. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014; 77: 12: 49–55.
4. Ковалёв Г.И. Изучение роли межмедиаторных взаимодействий в механизме формирования эффектов ноотропных средств [Диссертация]. Москва: НИИ фармакологии имени В.В. Закусова; 1993.

В наших экспериментах более выраженное ноотропное действие семакса и ноопепта при интраназальном введении свидетельствует о том, что пептиды посредством экстранейронального пути через обонятельный эпителий попадают в большей степени в области мозга, связанные с процессами памяти и обучения, а при внутрибрюшинном введении преимущественно в структуры мозга, ответственные за эмоциональный статус (передний мозг и лимбические области), вследствие чего преобладает анксиолитический эффект.

Схожее влияние на поведение мышей BALB/c ранее наблюдалось при сопоставлении внутрибрюшинного и интраназального введения селанка, также относящегося к классу регуляторных пептидов [37]. Эту разницу в соотношении ноотропного и анксиолитического компонентов пептидных препаратов в зависимости от пути введения можно использовать для достижения необходимого терапевтического эффекта.

### Выводы

1. Пептиды семакс (0,6 мг/кг) и ноопепт (1 мг/кг) при внутрибрюшинном и интраназальном введениях усиливают исследовательскую активность и понижают тревожность мышей BALB/c в условиях теста «закрытый крестообразный лабиринт».
2. Ноотропный эффект семакса и ноопепта сильнее проявляется при их интраназальном введении по сравнению с внутрибрюшинным (семакс: 36% — при и/н против 16% — при в/б, ноопепт: 29% — при и/н против 2% — при в/б).
3. Анксиолитическая активность семакса и ноопепта в большей степени наблюдается при внутрибрюшинном введении в сравнении с интраназальным (семакс: 57% — при в/б против 40% — при и/н, ноопепт: 53% — при в/б против 34% — при и/н).
4. Полученные результаты позволяют предположить, что интраназальное введение ноопепта может изменить фармакологический профиль ноопепта в сторону увеличения ноотропного компонента.

5. Salimov R.M. Behavioral patterns related to alcohol use in rodents: a factor analysis. Alcohol. 1999; 17: 157–162.
6. Салимов Р.М. Оценка упорядоченности пути в процессе исследовательского поведения у мышей. Журнал ВНД. 1988; 38: 3: 569–571.
7. Salimov R.M., Markina N.V., Perepelkina O.V., Poletava I.I. Exploratory behavior of F2 crosses of mouse lines selected for different brain weight: a multivariate analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004; 28: 3: 583–589.
8. Belzung C., Le Pape G. Comparison of different behavioral test situation in psychopharmacology for measurement of anxiety. Physiol. Behav. 1994; 56: 623–628.
9. Salimov R.M., McBride W.J., McKenzie D.L., Lumeng L., Li T.K. Ethanol consumption by adolescent alcohol-preferring P rats on subsequent behavioral performance in the cross-maze and slip funnel tests. Alcohol. 1996; 13: 297–300.
10. Salimov R.M. Behavioral patterns related to alcohol use in rodents: a factor analysis. Alcohol. 1999; 17: 157–162.

11. Салимов Р.М., Маркина Н.В., Перепелкина О.В., Полетаева И.И., Майский О.В. Быстрая толерантность к этанолу и добровольное потребление больших доз алкоголя у мышей, селектированных по весу мозга. Журнал ВНД. 2003; 53: 1: 100–106.
12. Маркина Н.В., Попова Н.В., Салимов Р.М., Салимова Н.Б., Савчук Н.Б., Полетаева И.И. Сравнение уровня тревожности и стресс-реактивности мышей, селектированных на большой и малый вес мозга. Журнал ВНД. 1999; 4: 5: 789–798.
13. Salimov R., Salimova N., Shvets L., Shvets N. Effect of chronic piracetam on age-related changes of cross-maze exploration in mice. Pharmacol. Biochem. Behav. 1995; 52: 637–640.
14. Salimov R.M., Salimova N., Shvets L.N., Maisky A.L. Haloperidol administered subchronically reduces the alcohol-deprivation effect in mice. Alcohol. 2000; 20: 61–68.
15. Соллертинская Т.Н., Шорохов М.В., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Пептидные биорегуляторы семакс и селанк в компенсации нарушенных когнитивных функций и межполушарной асимметрии у приматов. Ассиметрия. 2014; 4: 53–65.
16. Ашмарин И.П., Незавибатьков Н.Н., Мясоедов Н.Ф., Каменский А.А. Ноотропный аналог адренкортикотропина 4–10 — Семакс (15-летний опыт разработки и изучения). Журнал высшей нервной деятельности. 1997; 47: 419–425.
17. Долотов О.В., Золотарев Ю.А., Дорохова Е.М., Андреева Л.А., Алфеева Л.Ю., Гривенников И.А., Мясоедов Н.Ф. Связывание аналогов АСТН-(4–10)-гептапептида семакс плазматическими мембранами базальных ядер переднего мозга крысы и его биодеградация. Биоорг. хим. 2004; 30: 3: 241–246.
18. Левицкая Н.Г., Глазова Н.Ю., Себенцова Е.А., Манченко Д.М., Виленский Д.А., Андреева Л.А., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф. Исследование спектра физиологической активности аналога АКТН4–10 гептапептида Семакс. Нейрохимия. 2008; 25: 1–2: 111–118.
19. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б. Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат ноопепт. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002; 65: 5: 66–72.
20. Мирзоев Т.Х. Фармакодинамическая характеристика препарата ноопепт (ГВС-111). Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. Москва: 2001.
21. Амелин А.В., Илюхина А.Ю., Шмонин А.А. Ноопепт в лечении умеренных когнитивных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии. 2010; 11: 44–46.
22. Drake Richard L., Wayne Vogl A., Mitchell Adam W.M. Grays Anatomy for Students. 2nd Edition, Abdominal Viscera; 2009.
23. Gaines Das R, North D. Implications of experimental technique for analysis and interpretation of data from animal experiments: outliers and increased variability resulting from failure of intraperitoneal injection procedures. Lab Anim. 2007; 41: 312–320.
24. 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. 2008; 9: S3–S5.
25. Illum L. Transport of drugs from nasal cavity to the central nervous system. Eur. J. Pharm.Sci. 2000; 11: 1–18.
26. Potaman V.N., Antonova L.V., Dubynin V.A., Zaitzev D.A., Kamensky A.A., Myasoedov N.F., Nezavibatko V.N. Entry of the synthetic ACTH (4–10) analogue into the rat brain following intravenous injection. Neurosci. Lett. 1991; 127: 1: 133–138.
27. Ashmarin, I.P., Kamensky, A.A., Myasoedov, N.F., Skvortsova, V.I. Regulatory Peptides 2000; 89: 51.
28. Storozhevykh T.P., Tukhatova G.R., Senilova Y.E., Pinelis V.G., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Effects of semax and its Pro-Gly-Pro fragment on calcium homeostasis of neurons and their survival under conditions of glutamate toxicity. Bull Exp Biol Med. 2007; 143: 5: 601–604.
29. Dmitrieva V.G., Povarova O.V., Skvortsova V.I., Limborska S.A., Myasoedov N.F., Dergunova L.V. Semax and Pro-Gly-Pro activate the transcription of neurotrophins and their receptor genes after cerebral ischemia. Cell Mol Neurobiol. 2010; 30: 1: 71–79.
30. Бойко С.С., Жердев В.П., Дворянинов А.А., Гудашева Т.А., Островская Р.У., Воронина Т.А., Розанцев Г.Г., Середенин С.Б. Фармакокинетика дипептидного аналога пирacetama с ноотропной активностью ГВС-111 и его основных метаболитов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1997; 60: 101–104.
31. Ostrovskaya R.U., Mirsoev T.K., Romanova G.A., Gudasheva T.A., Kravchenko E.V., Trofimov C.C., Voronina T.A., Seredenin S.B. Proline-containing dipeptide GVS-111 retains nootropic activity after oral administration. Bull Exp Biol Med. 2001; 132: 4: 959–962.
32. Ostrovskaya R.U., Romanova G.A., Barskov I.V., Shanina E.V., Gudasheva T.A., Victorov I.V., Voronina T.A., Seredenin S.B. Memory restoring and neuroprotective effects of the proline-containing dipeptide, GVS-111, in a photochemical stroke model. Behav Pharmacol. 1999; 10: 5: 549–553.
33. Манченко Д.М., Глазова Н.Ю., Левицкая Н.Г., Андреева Л.А., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф. Ноотропные и анальгетические эффекты Семакса при различных способах введения. Российский физиологический журнал им.И.М. Сеченова 2010; 96:10: 1014–1023.
34. Potaman V.N., Antonova L.V., Dubynin V.A., Zaitzev D.A., Kamensky A.A., Myasoedov N.F., Nezavibatko V.N. Entry of the synthetic ACT (4–10) analogue into the rat brain following intravenous injection. Neurosci. Lett. 1991; 127: 1: 133–138.
35. 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. 1998; 1: 1: 35–44.
36. Hanson L.R., Frey W.H. Strategies for intranasal delivery of therapeutics for the prevention and treatment of neuroAIDS. J. Neuroimmune Pharm. 2007; 2: 81–86.
37. Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., Салимов Р.М., Ковалёв Г.И. Сравнение фармакологических эффектов гептапептида селанк при внутрибрюшинном и назальном введении мышам BALB/C и C57BL/6. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016.