

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.45-001.1

doi: 10.48612/agmu/2022.17.1.72.78

3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология  
(медицинские науки)

**ВЛИЯНИЕ МЕЛАНКОРТИНОВЫХ НЕЙРОПЕПТИДОВ  
НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ БЕЛЫХ КРЫС  
В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА**

\*Александра Александровна Цибизова, Мариям Утежановна Сергалиева,  
Диана Ахматхановна Орусханова, Марина Александровна Самотруева  
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

**Аннотация.** Цель: изучить влияние меланокортиновых нейропептидов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на поведенческие реакции белых крыс в условиях экспериментального сахарного диабета. **Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 40 белых нелинейных крысах-самцах 8-месячного возраста. Животные были разделены на четыре группы (n = 10): I группа – контрольные особи; II группа – животные с экспериментальным сахарным диабетом, вызванным однократным внутривентральным введением аллоксана в дозе 100 мг/кг/сут; III и IV группы – особи с сахарным диабетом, получавшие внутривентрально меланокортиновые соединения АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в дозе 100 мг/кг/сут в течение 30 дней, начиная через 21 день после введения аллоксана. Поведенческие реакции крыс оценивали с помощью тестов «Порсолт» и «Открытое поле». **Результаты исследования.** По мере развития гипергликемии было отмечено изменение эмоционально-психологических компонентов поведения в поведенческих тестах в виде тревожно-депрессивного состояния, сопровождающегося увеличением времени иммобильности в тесте «Порсолт» и усилением времени фризинга и груминговых реакций в тесте «Открытое поле». Исследование влияния меланокортинов на поведенческие реакции белых крыс в условиях экспериментального сахарного диабета показало наличие у изучаемых соединений антидепрессивного и психостимулирующего эффектов, выражающихся в коррекции депрессивноподобного состояния, что проявлялось в восстановлении времени иммобильности, активного и пассивного плавания в тесте «Порсолт» и параметров горизонтальной, вертикальной и специфической норковой активности животных в тесте «Открытое поле». **Заключение.** Результаты изучения влияния меланокортиновых нейропептидов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на поведенческие реакции животных в условиях экспериментального сахарного диабета указывают на их антидепрессивную и психостимулирующую активность, что актуализирует необходимость дальнейших детальных исследований фармакологических эффектов меланокортинов в условиях эндокринной патологии.

**Ключевые слова:** нейропептиды, Семакс, экспериментальный сахарный диабет, психомодулирующая активность, антидепрессивная активность

**Для цитирования:** Цибизова А. А., Сергалиева М. У., Орусханова Д. А., Самотруева М. А. Влияние меланокортиновых нейропептидов на поведенческие реакции белых крыс в условиях экспериментального сахарного диабета // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 1. С. 72–78.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**THE EFFECT OF MELANOCORTIN NEUROPEPTIDES  
BEHAVIORAL REACTIONS OF WHITE RATS  
IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS**

\*© Цибизова А.А., Сергалиева М.У., Орусханова Д.А., Самотруева М.А., 2022

**Aleksandra A. Tsibizova, Mariyam U. Sergalievа,  
Diana A. Oruskhanova, Marina A. Samotrueva**  
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

**Abstract.** The aim of the study was to study the effect of melanocortin neuropeptides ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro (Semax) and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro on behavioral reactions of white rats in experimental diabetes mellitus. **Materials and methods.** The experiments were carried out on white nonlinear male rats of 8 months of age in the number of 40 individuals. The animals were divided into four groups (n = 10): group I – control individuals; group II – animals with experimental diabetes mellitus caused by a single intraperitoneal administration of alloxan at a dose of 100 mcg/kg/day for 30 days; group III, IV – individuals with diabetes mellitus receiving intraperitoneal melanocortin compounds ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro (Semax) and ACTH (6-9)-Pro-Gly-Pro, at a dose of 100 mcg/kg/day for 21 days, starting after modeling diabetes mellitus. Behavioral reactions of rats were evaluated using the «Porsolt» and «Open Field» tests. **Research results.** It was found that with the development of hyperglycemia, there was a change in the emotional and psychological components of behavior in behavioral tests in the form of an anxiety-depressive state, accompanied by an increase in the time of immobility in the «Porsolt» test and an increase in the time of freezing and grooming reactions in the «Open Field» test. The results of the influence of melanocortins on the behavioral reactions of white rats in experimental diabetes mellitus showed the presence of antidepressant and psychostimulating effects in the studied compounds, expressed in the correction of a depressive-like state, which manifests itself in the restoration of the time of immobility, active and passive swimming in the «Porsolt» test and the parameters of horizontal, vertical and specific mink activity of animals in the «Open Field» test. **Conclusion.** Thus, the results of studying the effect of melanocortin neuropeptides ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro (Semax) and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro on the behavioral reactions of animals in experimental diabetes indicate their antidepressant and psychostimulating activity, which indicates the need for further detailed studies of the pharmacological activity of melanocortins in conditions of endocrine pathology.

**Keywords:** neuropeptides, Semax, experimental diabetes mellitus, psychomodulatory activity, antidepressant activity

**For citation:** Tsibizova A. A., Sergalievа M. U., Oruskhanova D. A., Samotrueva M. A. The effect of melanocortin neuropeptides behavioral reactions of white rats in conditions of experimental diabetes mellitus. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (1): 72–78. (In Russ.).

**Введение.** Сахарный диабет (СД) занимает лидирующее положение среди эндокринной патологии и является одним из самых тяжелых заболеваний, проводящих к инвалидизации и высокой смертности от осложнений [1, 2, 3]. Наиболее опасными осложнениями указанной эндокринопатии являются нейропатии и ангиопатии, обусловленные развитием эндотелиальной дисфункции [4, 5, 6, 7]. Особое внимание заслуживают осложнения со стороны центральной нервной системы, а именно – психоэндокринный, или психопатоподобный, синдром, развитие которого также связано с прогрессированием церебральных ангиопатий. Доказано, что у трети пациентов с СД наблюдается развитие психоэмоциональных расстройств в виде тревожно-депрессивного состояния, которое в еще большей степени усугубляет патологическое состояние [8, 9, 10].

С учетом необходимости коррекции осложнений СД актуальным направлением является разработка новых подходов лечения и профилактики подобных осложнений.

Особый интерес представляют нейропептидные соединения, в том числе и меланокортиновые, к которым относится и зарегистрированный лекарственный препарат Семакс [11, 12] – синтетический аналог адренкортикотропного гормона с высокой устойчивостью к действию протеаз, дополненный фрагментом Pro-Gly-Pro: Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro. Установлено, что Семакс и его аналог оказывают многофакторное фармакологическое воздействие, а именно – иммуностропное, церебропротективное, ноотропное, антидепрессивное и др. [13, 14, 15]. Доказано, что меланокортиновые соединения обладают корригирующей активностью в отношении показателей липидного обмена, что проявляется в снижении концентрации общего холестерина и липопротеинов низкой плотности [16]. Оказывая антиишемическое, антиоксидантное, антигипоксическое и мембраностабилизирующее действие, меланокортины рассматриваются как средство с вазопротекторной активностью [4, 17, 18, 19]. Несмотря на изученность фармакологических свойств, исследований влияния меланокортиновых соединений на психические процессы в условиях экспериментального СД недостаточно.

**Цель:** изучить влияние меланокортиновых соединений на поведенческие реакции белых крыс в тесте «Порсолт» и «Открытое поле» в условиях экспериментального сахарного диабета.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты проведены на 40 белых нелинейных крысах-самцах 8-месячного возраста. Животные были разделены на четыре группы (n = 10): группа I – контрольные особи; группа II – животные с экспериментальным СД, вызванным однократным внутрибрюшинным введением аллоксана в дозе 100 мкг/кг/сут; III и IV группы – особи с СД, получавшие внутрибрюшинно меланокортиновые соединения АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro, в дозе 100 мкг/кг/сутв течение 30 дней, начиная через 21 день после введения аллоксана. Поведенческие реакции крыс оценивали с помощью тестов «Порсолт» и «Открытое поле». Тест «Порсолт» реализовывали, применяя установку в виде стеклянного сосуда, наполненного на 2/3 водой комнатной температуры. Крыс помещали в установку и в течение 5 мин оценивали показатели теста. Тест «Открытое поле» проводили, используя установку, представляющую собой круглую арену белого цвета, в стандартных условиях освещенности в течение 3 мин.

Содержание глюкозы в свежей цельной крови, взятой из хвостовой вены крысы, определяли с помощью портативной системы контроля уровня глюкозы «One Touch Select» («Life Scan Europe GmbH International»; Швейцария).

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета программы «Statistica 6.0» с учетом критерия Манна-Уитни. Различия между группами признавались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Формирование экспериментального СД оценивали на 3, 5, 7, 14 и 21 день после введения аллоксана по следующим показателям: наличие полидипсии и повышенного аппетита, уровень гликемии. На 5 сутки после введения цитотоксина было отмечено увеличение количества выпитой жидкости и съеденной пищи в группах II, III и IV. На 7 сутки средний уровень гликемии в группах находился в интервале от 10 до 15 ммоль/л; на 14 день – 21 ммоль/л; на 21 день эксперимента – 23 ммоль/л.

Результаты оценки поведенческих реакций животных в тесте «Порсолт» представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Оценка поведенческих реакций белых крыс в тесте «Порсолт»**

Поведенческие показатели	Экспериментальные группы			
	Контроль	СД	СД + АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro	СД + АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro
Латентный период до первого движения, с	2,32 ± 0,12	2,58 ± 0,20*	4,00 ± 0,38##	4,20 ± 0,21##
Латентный период до первой иммобильности, с	273,37 ± 20,31	78,63 ± 4,66**	268,00 ± 18,64##	252,17 ± 16,11##
Иммобильность, с	2,58 ± 0,32	21,63 ± 2,52**	9,21 ± 1,03##	12,58 ± 1,43##
Пассивное плавание, с	2,57 ± 0,24	59,45 ± 3,21**	75,64 ± 2,36#	74,85 ± 3,67#
Активное плавание, с	293,18 ± 21,63	220,30 ± 15,71*	215,38 ± 16,31	213,50 ± 14,62

Примечание: \*,\*\* –  $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$  относительно контроля; #; ## –  $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$  относительно животных с СД

Развитие СД сопровождалось увеличением времени латентного периода до первого движения, иммобильности, пассивного плавания в 1,25 ( $p \leq 0,05$ ), 8 ( $p \leq 0,01$ ) и 17 ( $p \leq 0,01$ ) раз, соответственно, по сравнению с контролем; отмечалось уменьшение латентного периода до первой иммобильности периода активного плавания в 1,7 ( $p \leq 0,01$ ) и 1,3 ( $p \leq 0,05$ ) раза, соответственно, по отношению к интактным животным.

На фоне введения меланокортиновых соединений АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro по сравнению с группой животных с СД отмечены следующие изменения: увеличение латентного периода до первого движения (на 55% ( $p \leq 0,01$ ) и 63% ( $p \leq 0,01$ ), соответственно) и до первой иммобильности (в 5 ( $p \leq 0,01$ ) и 4 ( $p \leq 0,01$ ) раза), времени пассивного плавания (на 27% ( $p \leq 0,05$ ) и 25% ( $p \leq 0,05$ ); снижение показателей иммобильности (на 57% ( $p \leq 0,01$ ) и 42% ( $p \leq 0,01$ ); время активного плавания осталось практически неизменным.

Результаты оценки поведенческих реакций животных в тесте «Открытое поле» представлены в таблице 2.

Оценка поведенческих реакций белых крыс в тесте «Открытое поле»

Поведенческие показатели	Экспериментальные группы			
	Контроль	СД	СД+ АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro	СД+ АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro
Горизонтальная двигательная активность	20,71 ± 1,53	28,00 ± 3,01*	34,01 ± 2,69	33,21 ± 2,53
Исследование «норок»	1,52 ± 0,36	2,72 ± 0,10**	1,00 ± 0,31##	1,32 ± 0,21##
Вертикальная двигательная активность	5,24 ± 0,71	6,02 ± 0,72	8,34 ± 0,92#	8,10 ± 0,84#
Груминг	1,00 ± 0,20	4,65 ± 0,32**	1,54 ± 0,32##	1,96 ± 0,12#
Фризинг, с	3,01 ± 0,30	5,03 ± 0,62*	25,02 ± 3,81##	23,61 ± 1,97##
Количество болюсов	2,58 ± 0,42	1,31 ± 0,30*	2,74 ± 0,30##	2,67 ± 0,24##

Примечание: \*,\*\* –  $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$  относительно контроля; #; ## –  $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$  относительно животных с сахарным диабетом

Формирование СД сопровождалось увеличением горизонтальной двигательной активности, исследований «норок», вертикальной двигательной активности, груминга и фризинга по сравнению с контрольной группой животных в 1,35 ( $p \leq 0,05$ ); 1,79 ( $p \leq 0,01$ ); 1,15 ( $p \geq 0,05$ ); 4,5 ( $p \leq 0,01$ ); 1,67 ( $p \leq 0,05$ ) раза, соответственно; количество болюсов снизилось практически в 2 раза ( $p \leq 0,05$ ).

Введение меланокортинов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro привело к следующим изменениям по отношению к животным с СД: активации горизонтальной (на 21 % ( $p \geq 0,05$ ) и 18 % ( $p \geq 0,05$ )) и вертикальной (на 38,5 % ( $p \leq 0,05$ ) и 34,5 % ( $p \leq 0,05$ )) двигательной активности, увеличение фризинга (в 5 ( $p \leq 0,01$ ) и 4,7 ( $p \leq 0,01$ ) раза) и количества болюсов в 2 раза ( $p \leq 0,01$ ); снижение исследования «норок» (в 2,7 ( $p \leq 0,05$ ) и 2 ( $p \leq 0,05$ ) раза) и груминга (в 3 ( $p \leq 0,01$ ) и 2,4 ( $p \leq 0,05$ ) раза).

Полученные результаты оценки поведенческих реакций белых крыс в условиях экспериментального СД сопоставимы с результатами других исследований. По мере развития гипергликемии было отмечено изменение эмоционально-психологических компонентов поведения в различных поведенческих тестах. Тревожно-депрессивное состояние животных, развивающееся в результате нарушения механизмов взаимодействия инсулина с клетками или его секреции, сопровождалось увеличением времени иммобильности в тесте «Порсолт» [20]. Наблюдаемые изменения поведения у животных с СД в тесте «Открытое поле» указывают на то, что в их основе лежат нарушения эмоционально-психологической и ориентировочно-исследовательской сферы, что указывает на изменение нейропластичности, возможно, за счет инсулин-зависимого ослабления тирозинкиназного фосфорилирования нейрональных цитоплазматических субстратов [21].

Результаты влияния меланокортинов на поведенческие реакции белых крыс в условиях экспериментального СД показали наличие у исследуемых соединений антидепрессивного и психостимулирующего эффектов, выражающихся в коррекции депрессивноподобного состояния, что проявляется в восстановлении времени иммобильности, активного и пассивного плавания в тесте «Порсолт» и параметров горизонтальной, вертикальной и специфической норковой активности животных в тесте «Открытое поле». В ходе анализа возможных механизмов реализации действия нейропептидов установлено, что аминокислотная последовательность АКТГ(4-7) и АКТГ(6-9) присутствует практически во всех природных меланокортинах и активирует значительную часть меланокортиновых рецепторов [22]. Однако сама биологическая активность перечисленных последовательностей аминокислот незначительна, решением данной проблемы стало присоединение остатка Pro-Gly-Pro, что приводит к усилению способности меланокортиновых соединений проходить через гематоэнцефалический барьер и увеличению выраженности действия и пролонгации их эффектов, в том числе и нейро- и психотропных, что проявляется в антидепрессивной и анксиолитической активности [23, 24]. Нейро- и психотропные эффекты меланокортиновых нейропептидов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro связаны с их влиянием на функциональную активность серотонинергической системы, в результате чего наблюдается ускорение обмена серотонина в головном мозге, что и определяет механизм действия указанных соединений [22].

**Заключение.** Результаты изучения влияния меланокортиновых нейропептидов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на поведенческие реакции в условиях экспериментального сахарного диабета демонстрируют их антидепрессивную и психостимулирующую активность, что указывает на необходимость дальнейших детальных исследований фармакологической активности

#### Список источников

1. Тарасенко Н. А. Сахарный диабет: действительность, прогнозы, профилактика // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 6. С. 34–34.
2. Ben-Shlomo A., Fleseriu M. Diabetes Mellitus // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2016. Vol. 45, no. 4. P. xiii–xiv. doi: 10.1016/j.ecl.2016.09.002.
3. Cole J. B., Florez J. C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications // *Nature reviews. Nephrology*. 2020. Vol. 16, no. 7. P. 377–390. doi: 10.1038/s41581-020-0278-5.
4. Елагина А. А., Ляшев Ю. Д., Артюшкова Е. Б., Ляшев А. Ю. Нарушение антитромботических свойств эндотелия при сахарном диабете и их коррекция пептидными препаратами // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020. № 1 (73). С. 156–159.
5. Agashe S., Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus // *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2018. Vol. 14, no. 4. P. 251–256. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251.
6. Elagina A. A., Lyashev Y. D., Lyashev A. Y., Pronyaeva T. V., Chahine A. R. Correction of Lipid Metabolism Disorders in Diabetes Mellitus with Peptide Drugs // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020. Vol. 168, no. 5. P. 618–620. doi: 10.1007/s10517-020-04764-2.
7. Lehrke M., Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure // *The American Journal of Medicine*. 2017. Vol. 130, no. 6S. P. S40–S50. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.010.
8. Мальцева И. О. Сахарный диабет и качество жизни: медицинские и социокультурные аспекты // *Научный альманах*. 2019. № 5-3. С. 113–115.
9. Старчина Ю. А., Захаров В. В. Неврологические осложнения сахарного диабета // *Эффективная фармакотерапия*. 2019. Т. 15, № 19. С. 32–39.
10. Хаятов Р. Б., Велияева А. С. Особенности развития и течения аффективных расстройств при сахарном диабете // *Достижения науки и образования*. 2020. № 5 (59). С. 62–64.
11. Муронец Е. М., Донской Д. Н., Плетень А. П. Нейропептиды (обзор) // *Концепции фундаментальных и прикладных научных исследований : сборник статей Международной научно-практической конференции (Оренбург, 20 мая 2018 г.)*. Уфа : Аэтерна, 2018. С. 135–139.
12. Пожилова Е. В., Новиков В. Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ4-10 // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020. Т. 19, № 3. С. 76–86. doi: 10.37903/vsgma.2020.3.10.
13. Васильева Е. В., Кондрахин Е. А., Абдуллина А. А., Салимов Р. М., Ковалев Г. И. Преобладание ноотропного или анксиолитического эффекта пептидов селанк, семакс и ноопепт в зависимости от пути их введения мышам BALB/c и C57BL/6 // *Нейрохимия*. 2020. Т. 37, № 3. С. 208–219.
14. Королева С. В., Мясоедов Н. Ф. Семакс – универсальный препарат для терапии и исследований // *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 2018. № 6. С. 669–682.
15. Шаронова И. Н., Буканова Ю. В. Ноотропный и нейропротекторный препарат Семакс модулирует активность ГАМКА и стрихнин-чувствительных глициновых рецепторов в клетках Пуркинье мозжечка и пирамидных нейронах гиппокампа // *Гиппокамп и память : норма и патология : мат-лы конференции (Пушино, 25–29 июня 2018 г.)*. Пушино : Синхробук, 2018. С. 135–136.
16. Гмошинский И. В., Апратин С. А., Шипелин В. А., Никитюк Д. Б. Нейромедиаторы и нейропептиды-биомаркеры метаболических нарушений при ожирении // *Проблемы эндокринологии*. 2018. Т. 64, № 4. С. 258–269.
17. Дергунова Л. В., Дмитриева В. Г., Филиппенков И. Б., Ставчанский В. В., Денисова А. Е., Южаков В. В., Лимборская С. А. Пептидный препарат АКТГ (4-7) PGP (семакс) подавляет транскрипцию генов провоспалительных медиаторов, индуцированную обратимой ишемией мозга крыс // *Молекулярная биология*. 2021. Т. 55, № 3. С. 402–411.
18. Казанцев К. Н., Романов Н. А. Особенности модулирующего влияния лекарственного средства «Семакс» на поведенческие реакции крыс с экспериментальной моделью алкогольного абстинентного синдрома // *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : мат-лы 76-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Волгоград, 25-28 апреля 2018 г.) / под ред. Петрова В. И.* Волгоград : Волгоградский государственный медицинский университет, 2018. С. 390–390.
19. Medvedeva E. V., Dmitrieva V. G., Limborska S. A., Myasoedov N. F., Dergunova L. V. Semax, an analog of ACTH(4-7), regulates expression of immune response genes during ischemic brain injury in rats // *Molecular Genetics and Genomics* : MGG. 2017. Vol. 292, no. 3. P. 635–653. doi: 10.1007/s00438-017-1297-1.
20. Абрамец И. И., Сидорова Ю. В., Евдокимов Д. В., Талалаенко А. Н. Поведенческий депрессивный синдром при экспериментальном сахарном диабете у крыс // *Архив клінічної та експериментальної медицини*. 2010. Т. 19, № 1. С. 16–21.

21. Сидорова Ю. В., Образцова О. Г., Стехина К. В., Демочкина Е. А. Разработка рациональных подходов к терапии тревожного и депрессивного синдромов при экспериментальном сахарном диабете // Донецкие чтения 2016. Образование, наука и вызовы современности : мат-лы I Международной научной конференции (Донецк, 16–18 мая 2016 г.) / под ред. Беспаловой С. В. Ростов-на-Дону: Южный федеральный университет, 2016. С. 404–406.
22. Додонова С. А., Белых А. Е., Бобынцев И. И. Регуляторные пептиды семейства меланокортинов: биосинтез, рецепция, биологические эффекты // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. 2018. № 1. С. 99–108. doi: 10.21626/vestnik/2018-1/15.
23. Жуйкова С. Е. Глипролины - регуляторные пептиды с интегративным действием // Интегративная физиология. 2020. Т. 1, № 4. С. 303–316.
24. Медведева Е. В., Дмитриева В. Г., Поварова О. В., Лимборская С. А., Скворцова В. И., Мясоедов Н. Ф., Дергунова Л. В. Трипептид Pro-Gly-Pro влияет на транскриптом коры головного мозга крыс в условиях фокальной ишемии // Молекулярная биология. 2014. Т. 48, № 2. С. 277. doi: 10.7868/S0026898414020128.

### References

1. Tarasenko N. A. Diabetes mellitus: reality, predictions, prevention. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern problems of science and education. 2017; (6): 34–34. (In Russ.).
2. Ben-Shlomo A., Flester M. Diabetes Mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2016; 45 (4): xiii–xiv. doi: 10.1016/j.ecl.2016.09.002.
3. Cole J. B., Florez J. C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature reviews. Nephrology*. 2020; 16 (7): 377–390. doi: 10.1038/s41581-020-0278-5.
4. Elagina A. A., Lyashev Yu. D., Artyushkova E. B., Lyashev A. Yu. Violation of the antithrombotic properties of endothelium in diabetes mellitus and their correction with peptide drugs. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* = Bulletin of Volgograd State Medical University. 2020; 1 (73): 156–159. (In Russ.).
5. Agashe S., Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2018; 14 (4): 251–256. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251.
6. Elagina A. A., Lyashev Y. D., Lyashev A. Y., Pronyaeva T. V., Chahine A. R. Correction of Lipid Metabolism Disorders in Diabetes Mellitus with Peptide Drugs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020; 168 (5): 618–620. doi: 10.1007/s10517-020-04764-2.
7. Lehrke M., Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *The American Journal of Medicine*. 2017; 130 (6S): S40–S50. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.010.
8. Mal'tseva I. O. Diabetes mellitus and quality of life: medical and sociocultural aspects. *Nauchnyy al'manakh* = Scientific almanac. 2019; (5-3): 113–115. (In Russ.).
9. Starchina Yu. A., Zakharov V. V. Neurological complications of diabetes mellitus. *Effektivnaya farmakoterapiya* = Effective pharmacotherapy. 2019; 15 (19): 32–39. (In Russ.).
10. Khayatov R. B., Velilyaeva A. S. Features of the development and course of affective disorders in diabetes mellitus. *Dostizheniya nauki i obrazovaniya* = Advances in science and education. 2020; 5 (59): 62–64. (In Russ.).
11. Muronets E. M., Donskoy D. N., Pleten' A. P. Neuropeptides (review). *Materials of International Scientific and Practical Conference "Concepts of basic and applied scientific research"*. 20 May 2018. Ufa : Aeterna; 2018: 135–139. (In Russ.).
12. Pozhilova E. V., Novikov V. E. Pharmacodynamics and clinical use of neuropeptide AKTG4-10. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2020; 19 (3): 76–86. doi: 10.37903/vsgma.2020.3.10. (In Russ.).
13. Vasil'eva E. V., Kondrakhin E. A., Abdullina A. A., Salimov R. M., Kovalev G. I. The predominance of the nootropic or anxiolytic effect of the peptides selank, semax and noopept depending on the route of their introduction to BALB/c mice and C57BL/6. *Neyrokimiya* = Neurochemistry. 2020; 37 (3): 208–219. (In Russ.).
14. Koroleva S. V., Myasoedov N. F. Semax-universal drug for therapy and research. *Izvestiya Rossiyskoy akademii nauk. Seriya biologicheskaya* = News of the Russian Academy of Sciences. Biological series. 2018; (6): 669–682. (In Russ.).
15. Sharonova I. N., Bukanova Yu. V. Nootropic and neuroprotective drug Semax modulates the activity of GABAA and strychnine-sensitive glycine receptors in Purkinje cells of the cerebellum and pyramid neurons of the hippocampus. *Materials of Conference "Hippocampus and memory: norm and pathology"*. 25–29 June 2018. Pushchino: Synchronbook; 2018: 135–136. (In Russ.).
16. Gmoshinskiy I. V., Apryatina S. A., Shipelin V. A., Nikityuk D. B. Neurotransmitters and neuropeptides-biomarkers of metabolic disorders in obesity. *Problemy endokrinologii* = Endocrinology problems. 2018; 64 (4): 258–269. (In Russ.).
17. Dergunova L. V., Dmitrieva V. G., Filippenkov I. B., Stavchanskiy V. V., Denisova A. E., Yuzhakov V. V., Limborskaya S. A. ACTH peptide drug (4-7) PGP (semax) suppresses transcription of pro-inflammatory mediator genes induced by reversible rat brain ischemia. *Molekulyarnaya biologiya* = Molecular biology. 2021; 55 (3): 402–411. (In Russ.).

18. Kazantsev K. N., Romanov N. A. Features of the modulating effect of the drug “Semax” on the behavioral responses of rats with an experimental model of alcohol withdrawal syndrome. Topical problems of experimental and clinical medicine. Materials of the 76<sup>th</sup> international scientific and practical conference of young scientists and students. 25-28 April 2018. Volgograd : Volgograd State Medical University; 2018: 390–390. (In Russ.).

19. Medvedeva E. V., Dmitrieva V. G., Limborska S. A., Myasoedov N. F., Dergunova L. V. Semax, an analog of ACTH(4-7), regulates expression of immune response genes during ischemic brain injury in rats. Molecular Genetics and Genomics : MGG. 2017; 292 (3): 635–653. doi: 10.1007/s00438-017-1297-1.

20. Abramets I. I., Sidorova Yu. V., Evdokimov D. V., Talalaenko A. N. Behavioral depressive syndrome in experimental diabetes mellitus in rats. Arkhiv klinichnoi ta eksperimental'noi meditsini = Archive of clinical and experimental medicine. 2010; 19 (1): 16–21. (In Russ.).

21. Sidorova Yu. V., Obratsova O. G., Stekhina K. V., Demochkina E. A. Development of rational approaches to the therapy of anxiety and depressive syndromes in experimental diabetes mellitus. Materials of the I International Scientific Conference «Donetsk readings 2016. Education, Science and Challenges of Our Time». Donetsk : Rostov-on-Don Southern Federal University; 2016: 404–406. (In Russ.).

22. Dodonova S. A., Belykh A. E., Bobyntsev I. I. Regulatory peptides of the melanocortin family: biosynthesis, reception, biological effects. Chelovek i ego zdorov'e = Man and his health. 2018; (1): 99–108. (In Russ.).

23. Zhuikova S. E. Giprolins – regulatory peptides with integrative action. Integrativnaya fiziologiya = Integrative physiology. 2020; 1 (4): 303–316. (In Russ.).

24. Medvedeva E. V., Dmitrieva V. G., Povarova O. V., Limborskaya S. A., Skvortsova V. I., Myasoedov N. F., Dergunova L. V. Tripeptide Pro-Gly-Pro affects the transcriptome of the cerebral cortex of rats in conditions of focal ischemia. Molekulyarnaya biologiya = Molecular biology. 2014; 48 (2): 277. doi: 10.7868/S0026898414020128. (In Russ.).

### **Информация об авторах**

*А.А. Цибизова*, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

*М.У. Сергалиева*, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: charlina\_astr@mail.ru.

*Д.А. Орусханова*, аспирант кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: akhadova.dinara@mail.ru.

*М.А. Самотруева*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: ms1506@mail.ru.

### **Information about the authors**

*A.A. Tsibizova*, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

*M.U. Sergaliev*, Cand. Sci. (Biol.), Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: charlina\_astr@mail.ru.

*D.A. Oruskhanova*, Postgraduate student of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: akhadova.dinara@mail.ru.

*M.A. Samotrueva*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: ms1506@mail.ru.\*

---

\*Статья поступила в редакцию 09.12.2021; одобрена после рецензирования 01.02.2022; принята к публикации 28.02.2022.

The article was submitted 09.12.2021; approved after reviewing 01.02.2022; accepted for publication 28.02.2022.