

УДК 616.5-001.17+615.262



## СТРУКТУРНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ ТЕРМИЧЕСКОЙ ОЖОГОВОЙ РАНЫ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕЙРОПЕПТИДОВ СЕМАКС И СЕЛАНК

А.К. Ажигова<sup>1</sup>, Б.В. Фельдман<sup>1</sup>, Л.А. Андреева<sup>2</sup>,  
Д.Д. Теплый<sup>3</sup>, М.А. Самотруева<sup>1</sup>, Н.Ф. Мясоедов<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121
- <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук  
123182, Россия, г. Москва, пл. акад. Курчатова, 2
- <sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный университет  
414000, Россия, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1

E-mail: alfia-imacheva@mail.ru

Получено 08.08.2019

Рецензия (1) 25.10.2019

Рецензия (2) 18.11.2019

Принята к печати 11.12.2019

В работе изучены морфологические особенности кожи крыс при стрессорном воздействии – ожоговой травме и на фоне коррекции лекарственными средствами пептидной структуры.

**Цель исследования** – изучение регулирующего влияния нейропептидных лекарственных средств Семакса (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и Селанка (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) в условиях термического ожогового воздействия.

**Материалы и методы.** Объектом исследования служили покровные ткани (кожа, подкожная клетчатка) лабораторных животных-нелинейных крыс-самцов (n=36), иссеченные из зоны термической травмы. Термический ожог кожи вызывали наложением медного предмета в межлопаточной области спины крыс. Начиная с первых суток после травмы внутрибрюшинно вводили нейропептидные лекарственные средства Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и Селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) в дозах 100 мкг/кг ежедневно в течение всего периода эксперимента. Для оценки состояния тканей кожи изготавливали гистологические срезы толщиной 5–6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Состоятельность системного влияния нейропептидных препаратов оценивали по изменению некоторых показателей иммунной системы.

**Результаты.** Термическое воздействие вело к развитию значительных дегенеративных и дистрофических изменений в коже. Восстановление ожоговой раны кожи крыс протекало по типу замедленной частичной репаративной регенерации, сопровождающейся деструктивными явлениями и формированием рубцовой ткани. Под влиянием лекарственных средств на основе регуляторных пептидов Семакса (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и Селанка (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) восстановление ожоговых ран у крыс протекало интенсивнее, по сравнению с животными из группы без коррекции, что подтверждалось более ранними признаками начала репаративной регенерации кожи: ограничением деструктивных процессов в пределах эпидермиса и дермы, отсутствием гнойно-некротических осложнений, начальными фазами грануляции и эпителизации, ранним отторжением струпа и частичным закрытием дефекта.

**Заключение.** Применение нейропептидных лекарственных средств Семакса и Селанка в качестве системных средств коррекции раневых дефектов кожи экспериментальных животных доказывает их полипотентную эффективность, расширяет терапевтические возможности и раскрывает новые перспективы их применения.

**Ключевые слова:** ожоговая рана, структурные преобразования, нейропептидная регуляция, Семакс, Селанк

**Для цитирования:** А.К. Ажигова, Б.В. Фельдман, Л.А. Андреева, Д.Д. Теплый, М.А. Самотруева, Н.Ф. Мясоедов. Структурные преобразования термической ожоговой раны у крыс в условиях воздействия нейропептидов Семакс и Селанк. *Фармация и фармакология*. 2019;7(6): 321-331. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-6-321-331

© А.К. Ажигова, Б.В. Фельдман, Л.А. Андреева, Д.Д. Теплый, М.А. Самотруева, Н.Ф. Мясоедов, 2019

**For citation:** A.K. Azhikova, B.V. Feldman, L.A. Andreeva, D.D. Teply, M.A. Samotrueva, N.F. Myasoedov. Structural transformations of thermal burn wounds in rats under the influence of Semax and Selank neuropeptides. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(6): 321-331. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-6-321-331

# STRUCTURAL TRANSFORMATIONS OF THERMAL BURN WOUNDS IN RATS UNDER THE INFLUENCE OF SEMAX AND SELANK NEUROPEPTIDES

A.K. Azhikova<sup>1</sup>, B.V. Feldman<sup>1</sup>, L.A. Andreeva<sup>2</sup>,  
D.D. Teply<sup>3</sup>, M.A. Samotrueva<sup>1</sup>, N. F. Myasoedov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University  
121, Bakinskaya Str., Astrakhan, Russia 414000

<sup>2</sup>Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences  
2, Acad. Kurchatov Square, Moscow, Russia 123182

<sup>3</sup>Astrakhan State University  
1, Shahumyan Square, Astrakhan, Russia 414000

E-mail: alfia-imacheva@mail.ru

Received 8 August 2019

Review (1) 25 October 2019

Review (2) 18 November 2019

Accepted 11 December 2019

The morphological features of the skin of rats under the stress exposure, such as burn injury and against the background of the correction by the drugs of the peptide structure, have been studied.

**The aim of the study** was to investigate the regulatory effect of the neuropeptide drugs Semax (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) and Selank (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) under the conditions of thermal burn exposure.

**Materials and methods.** The object of the study was integumentary tissues (skin, subcutaneous tissue) of laboratory non-linear male rats ( $n = 36$ ) excised from the thermal injury zone. A thermal burn of the skin had been caused by the application of a copper object in the interscapular in the interscapular dorsal area. Starting from the first day after the injury, neuropeptide drugs Semax (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) and Selank (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) had been administered intraperitoneally at the doses of 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  daily during the entire period of the experiment. To assess the condition of the skin tissues, histological sections 5–6  $\mu\text{m}$  thick were prepared, stained afterwards with hematoxylin and eosin. The consistency of the systemic effect of the neuropeptide drugs was estimated by a change in some indicators of the immune system.

**Results.** The thermal exposure led to the development of significant degenerative and dystrophic changes in the skin. The recovery of the burn wounds on rats' skins proceeded according to the type of the delayed partial reparative regeneration, accompanied by destructive phenomena and the formation of the scar tissue.

Under the influence of the drugs based on the regulatory peptides of Semax (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) and Selank (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), the recovery of burn wounds in rats proceeded more intensively, compared with the animals from the group without any correction. This fact was confirmed by the earlier signs of the beginning of the reparative skin regeneration: the restriction of destructive processes within the epidermis and dermis, the absence of purulent-necrotic complications, the initial phases of granulation and epithelization, an early scab rejection and a partial closure of the defect.

**Conclusion.** The use of the neuropeptide drugs Semax and Selank as systemic remedies for the correction of wound skin defects in experimental animals proves their polypotent effectiveness, expands the therapeutic possibilities and opens up new prospects for their use.

**Keywords:** burn wound, structural transformations, neuropeptide regulation, Semax, Selank

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы изучение патогенеза термических травм кожи направлено на выявление особенностей ответа иммунной, нервной и эндокринной систем, обеспечивающих механизмы активации регенераторных процессов, а также на поиск новых средств коррекции нарушений межсистемных взаимодействий при патологических изменениях [1–4]. Многочисленные исследования рассматривают сложные связи, посредством которых реализуются реакции нейрогенного и иммунологически-индуцированного воспаления в условиях повреждения кожи [5–8].

На фоне термического стрессорного воздействия наряду с деструктивными, дистрофическими [9–13], инфекционными проявлениями в коже наблюдаются признаки иммунного дисбаланса, дисфункции имму-

нокомпетентных клеток, недостаточная местная резистентность [14–17], происходят дезорганизация в эмоциогенных зонах головного мозга [18–21], формирование и запуск реакций стресс-адаптивного и/или стресс-дезадаптивного характера организма [22–26].

В настоящее время в качестве эффективных средств коррекции стресс-индуцированных нарушений гомеостаза в клинической практике активно применяют лекарственные средства пептидной природы, выступающие регуляторами межсистемного взаимодействия. В этой связи большой интерес представляют нейропептидные лекарственные препараты, обладающие ноотропным, нейрометаболическим, иммуномодулирующим влиянием, в частности аналог адренокортикотропного гормона – Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и производное тафцина – Селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) [27, 28]. При-

менение синтезированных пептидных препаратов повышает адаптационные возможности организма в условиях стрессового воздействия, способствует восстановлению структур центральной нервной системы, коррекции иммунных и гуморальных нарушений. Помимо этого, данные лекарственные средства в условиях стрессорного воздействия оказывают коррегирующее влияние на соматические нарушения, восстанавливая адекватную мотивационную деятельность и активируя адаптивное поведение [29–31]. Экспериментальные и клинические данные подтверждают также анксиолитическое, антидепрессивное, психоактивирующее, стресспротективное, вегетотропное влияние указанных препаратов [32–34]. Однако результаты исследований последних лет не дают полного представления о репаративной возможности данных препаратов и о механизмах их стимулирующего дерматропного действия.

На сегодняшний день, стимуляция восстановительного потенциала кожи сводится к применению средств, комплексно коррегирующих нарушения нейроиммунноэндокринных взаимодействий на уровне кожи [35, 36]. Одним из видов системного лечения является нейропептидная коррекция. Так, в исследовании, посвященном изучению иммунотропных, антиоксидантных эффектов нового аналога тимогена H<sub>2</sub>N-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH, модифицированного D-аланином с C-конца пептида в условиях кожных ран, установлены и репаративные свойства нейропептида [37].

В ходе экспериментального исследования пептидных препаратов Gly-His-Lys, даларгина и тимогена выявлено их участие в репаративной регенерации кожи, выраженное активацией восстановительных процессов и стимуляцией заживления кожных ран [38]. Доказано значительное улучшение течения псориаза, снижение активности воспалительного процесса, уменьшение площади пораженной псориазом кожи у пациентов, принимавших Семакс в составе комплексной терапии

Результаты исследования, описывающего комбинированное лечение акне нейропептидным препаратом Семакс и надвечным лазерным облучением крови, свидетельствовали об уменьшении кожных проявлений и изменении самооценки личности среди алекситимичных больных [39]. Использование препарата Семакс при комплексном лечении больных угревой болезнью способствовало повышению клинической эффективности терапии.

О важной роли регуляторных пептидов в коррекции физиологических стресс-лимитирующих механизмов свидетельствует коррекция Семаксом в составе комплексной терапии atopического дерматита [40]. Установлено, что применение гептапептида способствовало ослаблению зуда, улучшению качества сна, положительной динамике дерматологических индексов на фоне отсутствия побочных эффектов, характерных для терапии глюкокортикоидными гормонами.

Приведенные результаты обосновывают положение о тесном структурно-функциональном спец-

ифическом взаимодействии нейроэндокринной, иммунной систем и кожи, как в физиологических условиях, так и в условиях развития некоторых патологий кожи. Данные исследования, посвященные выявлению ранозаживляющих эффектов нейропептидов, определили научный интерес и значимость изучения нейропептидной регуляции репарации в условиях ожогового воздействия.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – изучение регулирующего влияния нейропептидных лекарственных средств Семакса (*Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro*) и Селанка (*Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro*) в условиях ожогового воздействия термической природы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Лабораторные исследования

Эксперимент проводили на 36 белых нелинейных крысах-самцах 7-месячного возраста, массой 200–230 г, предоставленных ФГБОУ ВО Астраханский государственный университет (г. Астрахань). Животных содержали в стандартных условиях вивария (в естественном режиме освещения, при температуре воздуха 22–24°C и влажности 60±5%) на базе кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, в индивидуальных клетках с опилковой подстилкой при свободном доступе к воде и пище.

Животные были разделены на 4 группы в зависимости от типа воздействия и коррекции:

I группа – животные, не подвергшиеся ожоговому воздействию – интактные (n=8);

II группа – животные, подвергшиеся ожоговому воздействию и не получавшие средства коррекции (контрольная, n=8);

III группа – животные, подвергшиеся ожоговому воздействию и получавшие ежедневное внутрибрюшинное введение растворённого в воде пептида Семакса в дозе 100 мкг/кг (n=10);

IV группа – животные, подвергшиеся ожоговому воздействию и получавшие ежедневное внутрибрюшинное введение растворённого в воде пептида Селанка в дозе 100 мкг/кг (n=10).

Во время эксперимента оценивали общее состояние лабораторных животных. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986), Хельсинкской декларацией, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1964–2013), Приказом № 199н Минздрава России от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

### Модель ожоговой травмы

Ожоговые раны кожи крыс моделировали в депилированной зоне межлопаточной области спины с помощью медного предмета диаметром 1,5 см, нагретого в кипящей воде до температуры 100°C, в

условиях слабой эфирной наркотизации. Продолжительность экспозиции составляла 5 сек.

У животных контрольной группы восстановление кожного дефекта проходило естественным путем. Особям III и IV опытных групп, начиная с первых суток после термического воздействия, ежедневно в течение всего периода эксперимента проводили внутривенное введение растворенных в воде пептидов Семакса и Селанка соответственно (Российское АО «Инновационный Научно-производственный Центр «Пептоген», ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН, Россия), в дозе 100 мкг/кг/сут курсом 10 дней.

В ходе эксперимента наблюдали за общим состоянием животных [41], оценивали внешний вид и размер ожоговых ран, характер отделяемого и сроки отхождения струпа, осуществляли фотосъемки раневой поверхности.

Комплексное влияние нейропептидных препаратов оценивали по изменению некоторых показателей иммунной системы. О функциональной активности и адаптивности иммунной системы судили по следующим тестам – определение общего количества лейкоцитов, оценка лейкоцитарной формулы и лейкоцитарного коэффициента и определение массы иммунокомпетентных органов.

Степень восстановления кожного дефекта оценивали планиметрическим способом. Для этого на рану накладывали прозрачное пленочное покрытие, на котором маркировали границы ран. Измерение размеров и площадей ран осуществляли сразу после моделирования ожоговых ран и затем ежедневно до конца эксперимента. Площадь раневой поверхности в ходе эксперимента определяли по методике, разработанной В.Я. Васюковым, Н.В. Проценко (1993). Площадь раневой поверхности соответствовала площади окружности:  $S = \pi \times R^2$ ; где R – расстояние от центра раны до периферии.

На основании параметра «площадь ран» вычисляли процентное уменьшение площади ран от исходного размера, что служило критерием скорости эпителизации поврежденной кожи. Степень заживления ожоговой раны или скорость эпителизации ( $\Delta S$ ) рассчитывали в процентах как изменение площади по отношению к исходной по группе по формуле Л.Н. Поповой (1942):  $\Delta S = ((S - S_n) / S \times t) \times 100$ ; где: S – величина площади раны при первом измерении (см<sup>2</sup>), S<sub>n</sub> – величина площади раны в день последующего измерения (см<sup>2</sup>), t – число суток между измерениями.

#### Забор и подготовка биоматериала

Биологическим материалом в исследовании служили ткани кожи. Забор материала производили на 10-е сутки после начала эксперимента. Выведение животных из эксперимента путем декапитации про-

водили под анестезией с использованием этиминала натрия. Для морфологического исследования кожи использовали ткани (эпидермис, дерма, подкожная клетчатка), иссеченные из зоны термического повреждения межлопаточной области спины крыс всех исследуемых групп. Образцы кожи фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине (ООО «Биовитрум», Россия). Материал промывали, проводили по растворам спиртов различной концентрации, растворам ксилола, заливали в парафин, изготавливали срезы толщиной 5–6 мкм. Для оценки общеморфологического состояния слоев кожи окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопические наблюдения гистологических препаратов осуществляли в проходящем свете при увеличении 100х (объектив 10х, окуляр WF-10х/18) цифрового биологического тринокулярного микроскопа «Альтами БИО 8» (ООО «Альтами», Россия). Микрофотосъемку проводили с использованием камеры 3 Мпикс и программного обеспечения Altami Studio 3.4x64/Ink.

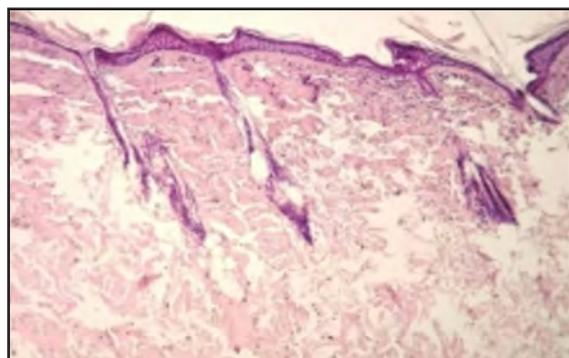
#### Методы статистической обработки результатов

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Excel 2000, методами вариационной статистики, включая вычисление средних величин (M), стандартных ошибок средних величин ( $\pm m$ ). Для оценки достоверности (значимости) различий двух средних величин применяли t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате экспериментального исследования установлено, что термический ожог кожи крыс вызывал не только местные реакции, но и приводил к изменению общего состояния организма – наблюдались «потускнение» и выпадение шерстного покрова, дезорганизованные передвижения животных по клетке, снижение динамики прироста массы тела.

Микроскопический анализ гистологических срезов тканей кожи ожоговой раны крыс всех опытных групп показал наличие структурных изменений кожи по сравнению с интактными животными (I группа – контрольная) (рис. 1). Эпидермис межлопаточной области интактных крыс представлен многослойным плоским ороговевающим эпителием. Роговой слой представлен равномерным пластом. В шиповатом слое насчитывается до 2-х рядов кератиноцитов, в зернистом – 2–3 ряда безъядерных клеток. На уровне росткового, или мальпигиева, слоя видны эпителиальные клетки. Клетки базальной мембраны расположены в один ряд. На уровне дермы расположены сальные железы и волосяные фолликулы, сосуды микроциркуляторного русла.



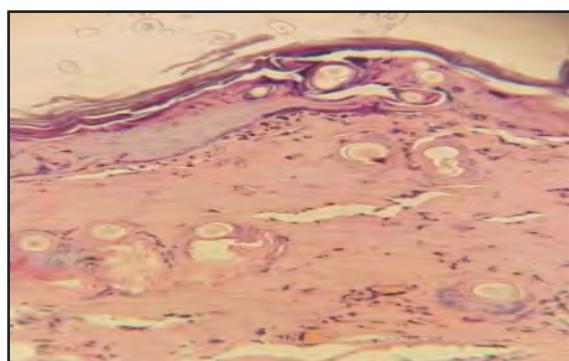
**A**



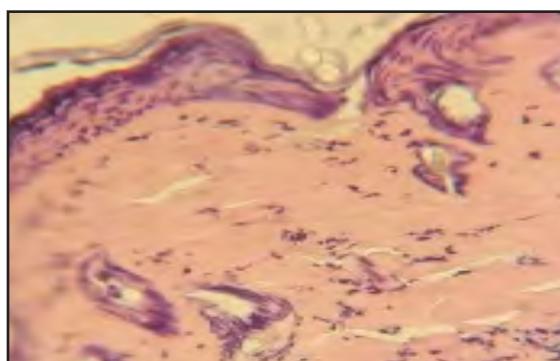
**B**

**Рисунок 1 – Микрофотография кожного лоскута, иссеченного на 10 сутки у intactных крыс**

Примечание: окраска гематоксилин и эозин (Ув. x100, об.10x (A). Ув. x 400, об. 40x (B), ок.WF-10x/18)



**A**



**B**

**Рисунок 2 – Микрофотография кожного лоскута, иссеченного в области раны на 10 сутки после ожогового воздействия у крыс, не получавших средства коррекции**

Примечание: окраска гематоксилин и эозин (Ув. x100, об.10x (A). Ув. x 400, об.40x (B), ок.WF-10x/18)

A – Край ожоговой раны. На уровне эпидермиса и дермы выраженный коагуляционный некроз и воспалительная инфильтрация; в подлежащей жировой клетчатке – лимфоидная инфильтрация (гиперплазия лимфоидных фолликулов).

B – Некротические изменения с нарушением структуры тканей

**Таблица 1 – Влияние нейропептидов Семакс и Селанк на функциональную активность иммунной системы**

Показатели (M ± m)	Экспериментальные группы (n = 10)			
	I группа Intactная группа	II группа Контрольная группа	III группа (животные, получавшие Семакс)	IV группа (животные, получавшие Селанк)
Общее количество лейкоцитов, x10 <sup>9</sup> /л	27,7±0,4	84,5±4,5*	103,3±0,2###	99,3±0,6##
Эозинофилы, %	5,7±0,2	4,3±0,2***	6,7±0,2###	6,3±0,2###
Палочкоядерные нейтрофилы, %	12,0±0,4	26,5±0,6*	14,2±0,2###	14,9±0,4###
Сегментоядерные нейтрофилы, %	19,3±0,2	13,9±0,4***	20,8±0,2###	19,7±0,4###
Лимфоциты, %	61±0,6	53,7±1,1*	56,3±0,4##	57,3±0,6#
Моноциты, %	2,0±0,2	1,6±0,2*	2,0±0,1##	1,8±0,2##
Лейкоцитарный коэффициент	3,1±0,4	3,9±0,4*	2,7±0,2##	2,9±0,4##
Масса тимуса, мг	51±0,4	31±5,4**	73±6,0##	68±0,4##
Масса селезенки, мг	352,3±0,6	456±10,3**	572±39,6##	583±31,4##

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 – относительно intactной группы; # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001 – относительно контрольной группы; t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

Наряду с признаками общей поведенческой дезорганизации, у животных II группы, наблюдались выраженные деструктивные изменения, захватывающие эпидермис, дерму и гиподерму. Воспалительные явления при этом преобладали над репаративными. В зоне ожоговой поверхности макроскопически наблюдалась гнойная воспалительная реакция, у части животных наблюдался геморрагический струп серо-бурого цвета. К 10-м суткам у животных наблюдалось сукровичное отделяемое, полость раны была покрыта некротизированной массой.

Микроскопически выявлено, что зона термического воздействия была лишена многослойного плоского эпителия, в некоторых местах наблюдались некротические элементы в виде складок. Гиперемизированная дерма выглядела отечной из-за серозного воспаления, большого количества экссудата и клеточных элементов, без выраженной дифференцировки на сосочковый и сетчатый слои. Сосочковый слой эпидермиса был деструктурирован. В сетчатом слое наблюдалась межклеточная отечность и инфильтрация макрофагами и лимфоцитами. Базальная мембрана отчетливо не определялась (рис. 2).

На фоне коррекции термической травмы кожи крыс препаратами нейропептидной природы у животных III и IV групп наблюдались признаки улучшения общего состояния, восстановление активности, положительная динамика веса.

Одним из этапов работы было изучение состояния иммунного статуса организма в условиях «ожогового» стресса и его коррекции. В результате исследования влияния Семакса и Селанка на общее количество лейкоцитов и показатели лейкоцитарной формулы в условиях термического ожога было установлено, что данные пептидные препараты активировали лейкоцитарную реакцию: увеличивалось общее число лейкоцитов, среди которых лимфоциты, эозинофилы, моноциты, сегментоядерные нейтрофилы восстанавливались до нормальных значений. Введение нейропептидов приводило к снижению палочкоядерных форм нейтрофилов более чем на 50% ( $p < 0,001$ ), к нормализации числа сегментоядерных нейтрофилов на 50% ( $p < 0,001$ ). (табл. 1). Повышение уровня индекса Гаркави в условиях термического ожога можно трактовать как степень ответной реакции на стрессовое состояние, так называемой «переактивации» организма, в условиях активного воспалительного процесса. Применение Семакса и Селанка способствовало восстановлению индекса до нормальных значений и активации адаптационных реакций.

В ходе исследования было также установлено, что термический ожог провоцировал инволюцию иммунокомпетентных органов: селезенки более чем на 60% ( $p < 0,01$ ), тимуса более чем на 40% ( $p < 0,01$ ). Изучаемые препараты способствовали увеличению

массы селезенки в среднем на 40% ( $p < 0,01$ ), а также массы тимуса более чем на 50% ( $p < 0,01$ ), по сравнению с показателями контрольной группы.

В ходе макроскопических наблюдений выявлено, что применение нейропептидов Семакса и Селанка в дозе 100 мкг/кг/сут в условиях ожогового воздействия уже на 4-е сутки нивелировало развитие воспалительного процесса, способствовало стягиванию краев раны и, как следствие, сокращению ее размеров. Как видно из данных табл. 2 и 3, на 10 суток послеожогового процесса в опытных группах наблюдалось снижение площади ожоговой раны более чем на 60% ( $p < 0,01$ ), что соответствовало ускорению сроков восстановления ран на 30% ( $p < 0,05$ ), по сравнению с контрольной группой (табл. 4, 5).

В III группе животных, подвергшихся ожоговому воздействию и получавших Семакс, поверхность раны была представлена слабоотечной по центру, по ее краям наблюдались растущие волосянные стержни. Отмечались воспалительные проявления окружающих тканей в виде слабой отечности. Границы раны существенно сужались. Было выражено нарастание грануляционной ткани под частично отторгаемым струпом. Наблюдался рост эпителия с краев раны.

Микроскопический анализ фрагментов кожи, иссеченных на 10-е сутки эксперимента в зоне термической травмы, показал, что эпидермальные слои были немного разрушены, наблюдался частичный некроз многослойного плоского эпителия. Эпидермис был представлен темной пластинкой, местами отслоившейся от сосочкового слоя дермы. Под струпом определялась зона регенерата в виде широкого пласта новообразующейся грануляционной ткани (рис. 3). Сосочковый слой выглядел отечным, без контуров соединительнотканых волокон, однако были идентифицированы темные ядра клеток соединительной ткани. Сосочковый слой сохранял неровные края. Сетчатый слой представлялся широким, слабоотечным; наблюдались темные ядра клеток соединительной ткани. Нижняя часть сетчатого слоя инфильтрована лимфоцитами. Обнаружены волосянные сумки из некротически измененных коллагеновых волокон; в волосяных влагиалищах – отдельные клетки со светлыми ядрами. Наблюдался слабовыраженный неоангиогенез.

Макроскопический анализ ожоговой раны животных IV группы показал, что на 10-е сутки после ожогового воздействия и коррекции Селаксом на коже спины крыс наблюдалась слабо отечная и гиперемизированная рана с неровными очертаниями, без гнойного экссудата и некротизированных элементов. Воспаление окружающих рану тканей умеренное. Визуально выражен процесс краевой эпителизации раны. Наблюдалось нарастание грануляционной ткани со дна раны. Под частично отделившимся струпом проявлялись придатки кожи.

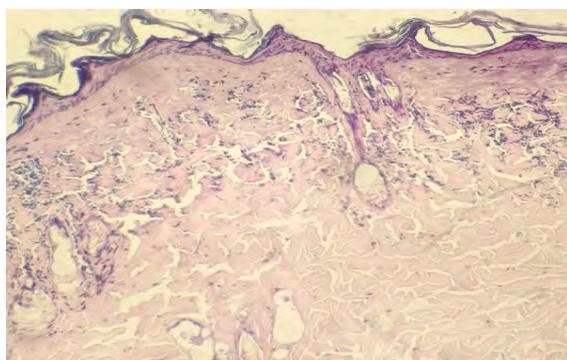
**Таблица 2 – Динамика изменений площадей ожоговых ран крыс в условиях термической травмы кожи и на фоне воздействия Семакс и Селанк**

Группа	№	Сроки наблюдения (сут.) / Площадь ран, см <sup>2</sup>				
		1	3	5	7	10
Контрольная группа	1	1,76	1,76	1,63	1,50	1,42
	2	1,76	1,76	1,63	1,51	1,41
	3	1,76	1,76	1,62	1,54	1,39
	4	1,76	1,75	1,62	1,52	1,42
	5	1,76	1,75	1,62	1,57	1,39
	6	1,76	1,76	1,63	1,52	1,41
	7	1,76	1,76	1,63	1,54	1,42
	8	1,76	1,75	1,61	1,53	1,34
III группа (животные, получавшие Семакс)	1	1,76	1,54	1,34	1,14	0,78
	2	1,76	1,58	1,37	1,19	0,74
	3	1,76	1,55	1,35	1,18	0,77
	4	1,76	1,53	1,32	1,19	0,79
	5	1,76	1,57	1,34	1,13	0,76
	6	1,76	1,58	1,35	1,18	0,69
	7	1,76	1,58	1,39	1,19	0,78
	8	1,76	1,59	1,35	1,17	0,77
	9	1,76	1,59	1,36	1,18	0,78
	10	1,76	1,55	1,31	1,16	0,77
IV группа (животные, получавшие Селанк)	1	1,76	1,59	1,33	1,19	0,74
	2	1,76	1,58	1,32	1,22	0,80
	3	1,76	1,59	1,31	1,24	0,77
	4	1,76	1,53	1,34	1,28	0,79
	5	1,76	1,58	1,33	1,24	0,77
	6	1,76	1,58	1,33	1,29	0,78
	7	1,76	1,58	1,32	1,25	0,79
	8	1,76	1,59	1,35	1,27	0,81
	9	1,76	1,57	1,28	1,24	0,79
	10	1,76	1,57	1,33	1,29	0,81

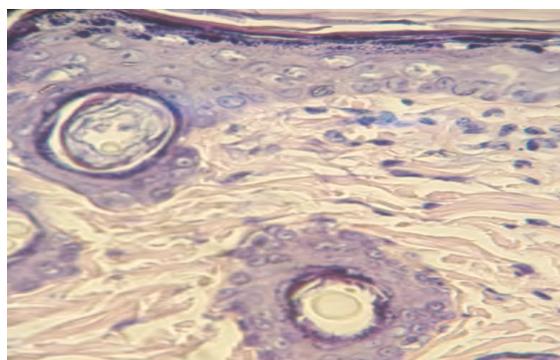
**Таблица 3 – Планиметрические показатели раневой поверхности крыс в условиях термической травмы кожи и на фоне воздействия Семакс и Селанк (M±m)**

Группы животных	Размеры раневой поверхности (см <sup>2</sup> )				
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
II группа (Контрольная)	1,76	1,76±0,01	1,62±0,01	1,53±0,01	1,4±0,01
III группа (животные, получавшие Семакс)	1,76	1,56±0,01***	1,35±0,01***	1,17±0,01***	0,76±0,01*
IV группа (животные, получавшие Селанк)	1,76	1,58±0,01***	1,32±0,01***	1,25±0,01***	0,79±0,01*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений).



A



B

**Рисунок 3 – Микрофотография кожного лоскута, иссеченного в области раны на 10 сутки после ожогового воздействия у крыс, получавших Семакс**

Примечание: окраска гематоксилин и эозин (Ув. х100, об.10х (А). Ув. х 400, об.40х (В), ок.WF-10х/18); А – Слабовыраженная отечность тканей. Умеренная лейкоцитарная инфильтрация в подлежащей фиброзной и жировой ткани. В – Полнокровные сосуды и умеренная лейкоцитарная инфильтрация (отдельные участки диапедеза лейкоцитов через стенку капилляров в ткань)

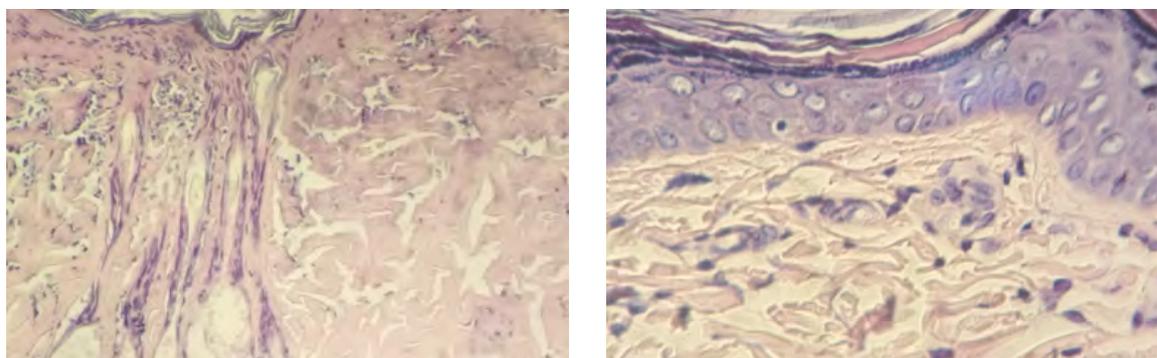
**Таблица 4 – Динамика восстановления ожоговых ран крыс в условиях термической травмы кожи и на фоне воздействия Семакс и Селанк**

Группа	№	Сроки наблюдения (сут.) / Степень восстановления (%)				
		1	3	5	7	10
Контрольная группа	1	0,00	0,00	7,39	14,77	19,32
	2	0,00	0,00	7,38	14,20	19,89
	3	0,00	0,00	7,95	12,50	21,02
	4	0,00	0,56	7,95	13,64	19,32
	5	0,00	0,56	7,95	10,79	21,02
	6	0,00	0,00	7,39	13,64	19,89
	7	0,00	0,00	7,39	12,50	19,32
	8	0,00	0,56	8,52	13,07	23,86
	9	0,00	12,5	23,9	35,2	55,7
	10	0,00	10,2	22,2	32,4	57,9
III группа (животные, получавшие Семакс)	1	0,00	11,9	23,3	32,9	56,3
	2	0,00	13,1	25,0	32,4	55,1
	3	0,00	10,8	23,9	35,8	56,8
	4	0,00	10,2	23,3	32,9	60,8
	5	0,00	10,2	21,0	32,4	55,7
	6	0,00	9,7	23,3	33,5	56,3
	7	0,00	9,7	22,7	32,9	55,7
	8	0,00	11,9	25,6	34,1	56,3
	9	0,00	9,7	24,4	32,4	57,9
	10	0,00	10,2	25,0	30,7	54,5
IV группа (животные, получавшие Селанк)	1	0,00	09,7	25,6	29,5	56,3
	2	0,00	13,1	23,9	27,3	55,1
	3	0,00	10,2	24,4	29,5	56,3
	4	0,00	10,2	24,4	26,7	55,7
	5	0,00	10,2	25,0	28,9	55,1
	6	0,00	9,7	23,3	27,8	54,1
	7	0,00	10,8	27,3	29,5	55,1
	8	0,00	10,8	24,4	26,7	54,1
	9	0,00	10,8	24,4	26,7	54,1
	10	0,00	10,8	24,4	26,7	54,1

**Таблица 5 – Скорость эпителизации ожоговых ран крыс в условиях термической травмы кожи и на фоне воздействия Семакс и Селанк (M±m)**

Группы животных	Скорость эпителизации (%)				
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
II группа (Контрольная)	0,00	0,21±0,24	7,74±0,35	13,14±1,04	20,46±1,31
III группа (животные, получавшие Семакс)	0,00	11,02±0,41***	23,42±0,55*	33,45±0,40**	56,66±0,68*
IV группа (животные, получавшие Селанк)	0,00	10,46±0,44***	24,77±0,48*	28,9±0,68**	55,42±0,45*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений).



**Рисунок 4 – Микрофотография кожного лоскута, иссеченного в области раны на 10 сутки после ожогового воздействия у крыс, получавших Селанк**

Примечание: окраска гематоксилин и эозин (Ув. х100, об.10х (А). Ув. х 400, об.40х (В), ок. WF-10х/18)

А – Фрагмент кожи с подлежащими тканями. В подлежащих тканях умеренная диффузная лейкоцитарная инфильтрация.

В – Фрагмент кожи с подлежащими тканями. На уровне дермы отечность, в подлежащей фиброзной ткани очаги умеренной лейкоцитарной инфильтрации, достигающие дермы.

Морфологическая картина в зоне ожоговой раны кожи, иссеченной на 10 сутки у крыс, подвергшихся ожоговому воздействию и получавших Селанк (IV группа) (рис. 4), сопоставима с визуализацией активности Семакса. В этот временной период установлена активизация новообразования сосудов, гипертрофия пограничной зоны эпидермиса, были заметны пролиферирующие клетки. Верхние слои эпидермиса были слущены. На их месте обнаружены темные пласты, отслоившиеся от базальной мембраны. Собственно базальная мембрана представлена широкой пластинкой темного цвета на сосочковом слое. Сосочковый слой характеризовался малой шириной, волнообразной формы. В верхней части его отмечен частичный некроз. Сетчатый слой широкий, верхняя его часть насыщена ядрами клеток соединительной ткани. В нижней части сетчатого слоя наблюдались некротические изменения, хотя в большинстве полей зрения имела место инфильтрация лимфоцитами. Обнаружены волосяные сумки из некротически измененных коллагеновых волокон. В нижних частях волосяных влагалищ определялись отдельные эпителиальные светлые клетки с округлыми ядрами. Вокруг волосяных сумок была отмечена инфильтрация лимфоцитами.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема послеожоговой регенерации кожи имеет большое медико-социальное значение в связи со значительной распространенностью ожогового травматизма, сложностью патогенеза ожоговой травмы, инвалидизацией пострадавших, особенностью социальной дезадаптации, а также с высоким уровнем смертности [42]. Причинами летальности являются микроваскулярные и мембранные повреждения, ожоговый сепсис, метаболические и гормональные изменения, глубокие системные нарушения и развитие синдрома полиорганной недостаточности [33]. Несмотря на накопленный опыт в лечении ожоговой болезни, вопрос о морфогенетических изменениях при термической травме кожи остается малоизученным и определяет актуальность проблемы.

В ходе экспериментального исследования установлено, что в условиях термической травмы кожи в течение первых трех суток наблюдаются не только местные кожные воспалительные реакции, но и изменение общего состояния организма: «потускнение» и выпадение шерстного покрова, дезорганизованные передвижения животных по клетке, вялость, адинамичность, снижение динамики прироста массы тела. Основываясь на результатах морфологического исследования фиксированных тканей кожи, выявлены значительные дегенеративные изменения поврежденной кожи и явления торможения репаративных процессов. Восстановление ожоговой раны кожи у животных контрольной группы протекало физиологическим путем, сопровождающимся деструктивными явлениями и формированием рубцовой ткани.

В настоящее время для восстановления ран кожи разного генеза, стимуляции репарации тканей большой интерес представляют поиск и разработка эффективных средств коррекции повреждений кожи, а также определение роли патогенетических звеньев комплексных системных нарушений гомеостаза организма. Принимая во внимание тесную взаимосвязь между кожей, иммунной, нервной и эндокринной системами, в исследовании патогенеза ран кожи и ее восстановительного потенциала особое внимание отводится изучению регуляции этих процессов со стороны нейроиммунно-эндокринных взаимодействий и их нарушений.

На сегодняшний день в качестве эффективных средств коррекции нарушений гомеостаза в условиях стресса все чаще применяют регуляторные пептиды, в частности аналог адренокортикотропного гормона – Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и производное тафцина – Селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro). Применение синтезированных пептидных препаратов повышает адаптационные возможности организма в условиях стрессового воздействия, способствует восстановлению структур центральной нервной системы, коррекции иммунных и гуморальных нарушений.

Вместе с тем результаты исследований последних лет не дают полного представления о репаративной возможности данных препаратов и о механизмах их стимулирующего дерматропного действия.

В проведенном исследовании, посвященном оценке морфологических особенностей кожи крыс в условиях термической травмы кожи, у животных, получавших Семакс и Селанк, было установлено купирование дегенеративных и дистрофических преобразований в ране за счет стимуляции «запуска» адаптивных репаративных процессов в коже и системной регуляции репарации. Микроскопический анализ структурных особенностей слоев кожи крыс, получавших внутривенно нейропептидные препараты Семакс и Селанк, подтвердил более раннее начало процессов репаративной регенерации кожи, что проявлялось в виде сокращения деструктивных явлений в ране и нивелирования воспалительных реакций, а также признаками раннего отторжения струпа, формирования грануляционной ткани и ускоренной эпителизации ожоговой раны. В ходе изучения системного влияния Семакса и Селанка в условиях термического воздействия было установлено, что данные нейропептидные препараты обладают регуляторными, стресс-приспособительными и иммунокорректирующими свойствами, восстанавливающими показатели лейкоцитарной формулы, лейкоцитарного коэффициента и массы иммунокомпетентных органов (тимуса и селезенки). Подобные положительные результаты доказывают состоятельность системной координации в стимуляции восстановительного потенциала поврежденной кожи и других патологических процессов в организме.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Понимание молекулярных механизмов комплексной регуляции патофизиологических процессов в коже объясняет характер адаптивных процессов на уровне целостного организма, лежит в основе системного подхода в коррекции раневых повреждений и осуществления управляемой регенерации кожи, что доказывает их полипотентную эффективность, расширяет терапевтические возможности и раскрывает новые перспективы их применения.

Результаты экспериментального исследования позволяют предположить, что применение нейропептидных лекарственных средств Семакса и Селанка способствует регуляции и стимуляции репаративных процессов, что дает основание рассматривать их в качестве средств коррекции ран кожи с локальным и системным действием, реализуемым через нейроиммунноэндокринные механизмы. Вышеизложенное определяет важность и необходимость следующих этапов исследований в этом направлении.

**ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА**

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

**АВТОРСКИЙ ВКЛАД**

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Абдуллоев Д.А., Холов Б.А., Чакалов Т.Г., Зубайдов Т.У. Влияние реамберина в сочетании в мексидолом на показатели гомеостаза у больных с термической травмой // Вестник Авиценны – 2013. – Т. 4, № 57. – С. 32–35.
2. Донцова Е.В. Иммунные нарушения у больных псориазом с метаболическим синдромом и их коррекция при комплексной терапии с использованием медикаментозных и немедикаментозных средств // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2014. – № 1. – С. 65–68.
3. Kolter J, Feuerstein R, Zeis P, Hagemeyer N, Paterson N, d'Errico P, Baasch S, Amann L, Masuda T, Lösslein A, Gharun K, Meyer-Luehmann M, Waskow C, Franzke CW, Grün D, Lämmermann T, Prinz M, Henneke P. A Subset of Skin Macrophages Contributes to the Surveillance and Regeneration of Local Nerves. *Immunity*. 2019 Jun 5. pii: S1074-7613(19)30229-8. doi: 10.1016/j.immuni.2019.05.009.
4. Zhou S, Hokugo A, McClendon M, Zhang Z, Bakshi R, Wang L, Segovia LA, Rezzadeh K, Stupp SI, Jarrahy R. Bioactive peptide amphiphilic nanofiber gels enhance burn wound healing. *Burns*. 2019 Aug;45(5):1112–1121. doi: 10.1016/j.burns.2018.06.008.
5. Вуколова М.Н., Курочкина И.М. Патофизиологический анализ раневого процесса и заживления ран // В сборнике: Молодежь в науке: новые аргументы сборник научных работ V Международного молодежного конкурса. – 2016. – С. 138–143.
6. Фисталь Э.Я. Раневой процесс и результаты хирургического лечения обширных ран – взгляд на проблему // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2016. – Т. 1. № 2. – С. 157–163.
7. Степенко Ю.В., Солдатов В.О., Затолокина М.А., Майорова А.В., Сысуев Б.Б., Демиденко А.Н., Ивахно Е.Н., Сарычева М.В., Покровский М.В. Стимуляция репарации в модели линейной раны у крыс гелем с бишофитом // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7. №1. – С. 42–52. doi: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-42-52.
8. Александрова А.В. Стимуляция заживления ожоговой раны синтетическим ингибитором матричных металлопротеиназ доксициклином // Збірник тез міжвузівськ. конф. молодих вчених та студентів «Актуальні питання діагностики та лікування болю». Харків. – 2011. – С. 6–6.
9. Кириченко А.К., Большаков И.Н., Али-Риза А.Э., Власов А.А. Морфологический анализ заживления ожоговой раны при применении коллаген-хитозанового раневого покрытия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154. № 11. – С. 652–656.
10. Глуткин А.В., Ковальчук В.И., Островская О.Б. Морфологические изменения кожи при термическом ожоге у крысят в условиях коррекции внутривенным лазерным облучением крови и эмоксилином // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3 (43). – С. 87–91.
11. Шестакова В.Г., Баженов Д.В. Корелляция процессов ангиогенеза и эпителизации при репаративной регенерации послышной хирургической раны кожи // Актуальные проблемы морфологии, адаптогенеза и репаративных гистогенезов: материалы международной научной конференции, посвященной памяти члена-корреспондента АМН СССР, профессора Ф. М. Лазаренко / Под ред. А.А. Стадникова и др. Оренбург: Ред.-изд. центр Оренб. гос. мед. акад. – 2013. – С. 44–45.
12. Хушқадамов З.К., Мирзоев Х.М. Судебно-медицинская оценка ожоговой травмы от горячих жидкостей по морфологическим изменениям внутренних органов // Известия Академии наук Республики Таджикистан. – 2009. – №3. – С. 99–102.
13. Воронков А.В., Дьякова И.Н., Огурцов Ю.А., Жидкова Ю.Ю., Гамзелева О.Ю. Изучение влияния оригинальных многокомпонентных гелей на формирование патологического рубца с использованием нового методического подхода // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 9. С. 38–42.
14. Буланкина И.А. Изменения морфологических характеристик и биомеханических свойств структуры кожи при термическом ожоге кожи I, II степени // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 112. – № 5. – С. 78–80.
15. Телешева Л.Ф., Осиков М.В., Лихачева А.Г. Показатели врожденного иммунитета и морфология очага повреждения при экспериментальной термической травме // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8–2. – С. 381–386.
16. Liu SS, Ge HY, Cheng SL, Zou Y, Zhang KL, Chu CX, Gu NL. Synthesis of Graphene Oxide Modified Magnetic Chitosan Having Skin-Like Morphology for Methylene Blue Adsorption. *J Nanosci Nanotechnol*. 2019 Dec 1;19(12):7993–8003. doi: 10.1166/jnn.2019.16872.
17. Bakhach J, Abou Ghanem O, Bakhach D, Zgheib E. Early free flap reconstruction of blast injuries with thermal component. *Ann Burns Fire Disasters*. 2017 Dec 31; 30(4): 303–308. PubMed PMID: 29983687; PubMed Central PMCID: PMC6033485.
18. Kaddoura I, Abu-Sittah G, Ibrahim A, Karamanoukian R, Papazian N. Burn injury: review of pathophysiology and therapeutic modalities in major burns. *Ann Burns Fire Disasters*. 2017 Jun 30;30(2): 95–102. PubMed PMID: 29021720; PubMed Central PMCID: PMC5627559.
19. Maden M. Optimal skin regeneration after full thickness thermal burn injury in the spiny mouse, *Acomys cahirinus*. *Burns*. 2018 Sep;44(6): 1509–1520. doi:10.1016/j.burns.2018.05.018.
20. Mathias E, Srinivas Murthy M. Pediatric Thermal Burns and Treatment: A Review of Progress and Future Prospects. *Medicines (Basel)*. 2017 Dec 11;4(4). pii: E91. doi: 10.3390/medicines4040091.
21. Pieliesz A, Biniś D, Bobiński R, Sarna E, Paluch J, Waksmańska W. The role of topically applied l-ascorbic acid in ex-vivo examination of burn-injured human skin. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2017 Oct 5;185: 279–285. doi: 10.1016/j.saa.2017.05.055.
22. Макиева М.С., Морозов Ю.А., Воронков А.В., Степанова Э.Ф., Ремезова И.П., Поздняков Д.И. Разработка трансдермального геля с маслом лимонника китайского и оценка степени

- его влияния на работоспособность и неврологический статус животных в эксперименте // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11. № 4. С. 532–536. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11126
23. Abdullahi A., Amini-Nik S., Jeschke M.G. Animal models in burn research. *Cell Mol Life Sci.* 2014 Sep;71(17): 3241–3255. doi: 10.1007/s00018-014-1612-5.
  24. Abraham JP, Stark J, Gorman J, Sparrow E, Minkowycz WJ. Tissue burns due to contact between a skin surface and highly conducting metallic media in the presence of inter-tissue boiling. *Burns.* 2019 Mar;45(2):369–378. doi: 10.1016/j.burns.2018.09.010. Epub 2018 Oct 14. PubMed PMID: 30327231.
  25. Pogorielov M., Kalinkevich O., Gortinskaya E., Moskalenko R., Tkachenko Y. The experimental application of chitosan membrane for treating chemical burns of the skin. *Georgian Med News.* 2014 Jan;(226): 65–70. Russian. PubMed PMID: 24523336.
  26. Jurjus A, Hourani R, Daouk H, Youssef L, Bou-Khalil P, Haidar H, Atiyeh B, Saade N. Effect of denervation on burn wound healing. *Ann Burns Fire Disasters.* 2018 Dec 31;31(4):278–291. PubMed PMID: 30983928; PubMed Central PMCID: PMC6441573.
  27. Сломинский П.А., Шадрин М.И., Коломин Т.А., Ставровская А.В., Филатова Е.В., Андреева Л.А., Иллариошкин С.Н., Мясоедов Н.Ф. Пептиды Семакс и Селанк влияют на поведение крыс в условиях экспериментальной модели болезни Паркинсона // Доклады Академии наук. – 2017. – Т. 474. № 2. – С. 264–267.
  28. Терещенко О.Н., Кост Н.В., Медведев В.Э., Мясоедов Н.Ф. Купирование тревожных расстройств в общемедицинской практике пептидным препаратом Селанк // Архив внутренней медицины. – 2016. – Т. 6. № 51. – С. 115–116.
  29. Калистратов В.Б., Дехканов Т.Г., Плотникова О.В. Отечественные нейрорепептиды Селанк и Семакс в современной психотерапии // В сборнике: Острые нарушения мозгового кровообращения. Вопросы диагностики, лечения, реабилитации Материалы межрегиональной научно-практической конференции. – 2018. – С. 47–48.
  30. Вербенко В.А., Шакина Т.А. Особенности анксиолитического и стрессопротективного действия пептидного препарата Селанк® при терапии расстройств адаптации и посттравматического стрессового расстройства // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3. № 32 (329). – С. 21–26.
  31. Голубева М.Г. Нейрорепептид Семакс изменяет функциональную активность эритроцитов и тромбоцитов при иммобилизационном стрессе. Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – № 2 (42). – С. 45–49.
  32. Лалаян Т., Коржавина Н. Селанк в лечении болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника // Врач. – 2014. – № 9. – С. 30–34.
  33. Спиридонова Т.Г., Смирнов С.В., Боровкова Н.В., Лазарева Е.Б., Биткова Е.Е., Хватов В.Б. Коррекция системного воспалительного ответа для профилактики полиорганной недостаточности у обожженных // Скорая медицинская помощь. – 2006. – Том 7. № 3. – С. 88–89.
  34. Скребицкий В.Г., Касян А.П., Поваров И.С., Кондратенко Р.В., Сломинский П.А. Нейрорепептидный препарат Селанк: биологическая активность и фундаментальные механизмы действия // Нервные болезни. – 2016. – № 4. – С. 52–57.
  35. Косарева И.Н., Силина Л.В., Письменная Е.В., Провоторов В.Я. Оценка влияния препарата Семакс на эффективность антиоксидантной защиты у больных псориазом // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22–1 (141). – С. 83–86.
  36. Сапунцова С.Г., Лебедько О.А., Обухова Г.Г., Березина Г.П., Тимошин С.С. Влияние гептапептида Семакс на содержание фактора некроза опухолей-альфа и биогенез свободных радикалов при атопическом дерматите // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 61–64.
  37. Смахтин М.Ю., Бобынцев Я.И., Корошвили В.Т., Чуланова А.А., Должикова И.Н. Иммуноотропные, антиоксидантные и репаративные эффекты нового аналога тимогена, модифицированного D-аланином // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2019. – №1. – С. 77–82.
  38. Чердаков В.Ю., Смахтин М.Ю., Дубровин Г.М., Бобынцев И.И. Синергичное иммуноотропное и репаративное действие тимогена, даларгина и регуляторного пептида Gly-His-Lys при экспериментальной травме кожи // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – №1. – С. 38–42.
  39. Желтышева А.С. Новые терапевтические подходы к лечению акне // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18. № 2. – С. 384–386.
  40. Переверзева И.В., Бобынцев И.И., Силина Л.В. Клиническая эффективность комплексной терапии атопического дерматита с применением Семакса // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2008. – №2. – С. 98–103.
  41. Спасов А.А., Бугаева Л.И., Лебедева С.А., Коржова Т.М., Гетманенко А.Ю. Влияние алиментарной гипомagneзиемии на общее состояние лактирующих крыс-самок и постнатальное состояние их потомства // Вестник ВолГМУ. – 2017. – №3 (63) – С. 113–117. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-113-117.
  42. Алексеев А. А., Тюриков Ю. И. Основные статистические показатели работы ожоговых стационаров Российской Федерации за 2015 год. // Электронный научно-практический журнал. Комбустиология. *Combustiolg.ru*; – 2016. – С. 56–57 [процитировано 10 января 2018]. Доступно: <http://combustiolg.ru/journal/tezisyskonferentsii/>

## АВТОРЫ

**Ажикова Альфия Кадыровна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и ботаники, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0001-9758-1638. E-mail: [alfia-imacheva@mail.ru](mailto:alfia-imacheva@mail.ru)

**Фельдман Бронислав Владимирович** – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и ботаники, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0001-7205-986X. E-mail: [agfarm@gmail.com](mailto:agfarm@gmail.com)

**Андреева Людмила Александровна** – заведующая сектором регуляторных пептидов Отдела химии физиологически активных веществ, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук. ORCID: 0000-0002-3927-8590. E-mail: [landr@img.ras.ru](mailto:landr@img.ras.ru)

**Теплый Дмитрий Давидович** – кандидат биологических наук,

старший научный сотрудник Совместной лаборатории по исследованию роли апоптоза в формировании нейроэндокринной системы, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный университет». ORCID: 0000-0002-3484-9710. E-mail: [dima.teplyi@yandex.ru](mailto:dima.teplyi@yandex.ru)

**Самотруева Марина Александровна** – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0001-5336-4455. E-mail: [ms1506@mail.ru](mailto:ms1506@mail.ru)

**Мясоедов Николай Федорович** – доктор химических наук, профессор, академик РАН, заведующий отделом химии физиологически активных веществ, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук. ORCID: 0000-0003-1294-102X. E-mail: [nfm@img.ras.ru](mailto:nfm@img.ras.ru)