

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

EXPERIMENTAL RESEARCH

Патологическая физиология

Pathology

doi: 10.25005/2074-0581-2025-27-4-911-921

ИССЛЕДОВАНИЕ АДАПТОГЕННОГО ЭФФЕКТА ПЕПТИДА MET-GLU-HIS-PHE-PRO-GLY-PRO У КРЫС ВИСТАР ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

В.Н. КОРОБОВА¹, А.О. ВОРВУЛЬ¹, И.И. БОБЫНЦЕВ¹, Я.И. БОБЫНЦЕВ¹, Л.А. АНДРЕЕВА², Н.Ф. МЯСОЕДОВ²

¹ Кафедра патофизиологии, НИИ общей патологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

² Лаборатория молекулярной фармакологии пептидов, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: изучение эффектов пептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro на вариабельность сердечного ритма (ВСР) у крыс при кратковременной физической нагрузке.

Материал и методы: исследование выполнено на 24 крысах Вистар. Показатели ВСР регистрировались при помощи комплекса «Физиобелт 2.5.1» (Нейроботикс, Россия). Анализ ВСР проводился по спектральным показателям: TP, HF (мс², %), (мс², %), VLF (мс², %), LF/HF, IC. В исследовании использован Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, который вводился внутривентриально лабораторным животным в дозе 450 мкг/кг однократно в объёме 1 мкг/кг. Выполнялись четыре записи кардиосигнала: 1 – для оценки исходного уровня показателей ВСР; 2 – через 15 минут, после введения Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro; 3 – после физической нагрузки; 4 – после 15 минут отдыха.

Результаты: оценка исходного уровня показателей ВСР не выявила статистически значимых различий между группами. Процентные показатели спектра в обеих группах – LF>VLF>HF, что предполагает преобладание симпатических влияний и нейрогуморальной активности на регуляцию сердечного ритма исследуемых животных. После физической нагрузки в группе контроля превалировала симпатикотония, а в группе пептида – ваготония (HF (%), LF (%), LF/HF). Введение Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro оказывало влияние на вегетативную регуляцию организма, повышая адаптационные возможности и устойчивость организма к внешним воздействиям в виде физической нагрузки. Восстановительный период характеризовался статистически значимыми различиями в величине TP (мс²), HF (мс²), LF (мс²): в группе контроля указанные параметры были значительно выше, чем в группе с введением пептида. Данный факт свидетельствует о напряжённости автономного контура и об активации надсегментарного уровня с включением гипоталамуса в регуляцию кардиоритма, а также об истощении функциональных резервов организма животных в группе контроля. В то же время, животные в группе с введением пептида пребывали в исходно стабильном состоянии покоя без напряжения регуляторных механизмов синотриального узла и при вегетативном балансе.

Заключение: проведённое исследование эффектов пептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro на ВСР у крыс Вистар показало, что он обладает адаптогенным эффектом в дозе 450 мкг/кг массы тела при физической нагрузке за счёт влияния на центральный и автономный контуры управления кардиоритмом.

Ключевые слова: Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, АКГ4-7-Pro-Gly-Pro, вариабельность сердечного ритма, спектральные показатели, физическая нагрузка, крысы Вистар.

Для цитирования: Коробова ВН, Ворвиль АО, Бобынцев ИИ, Бобынцев ЯИ, Андреева ЛА, Мясоедов НФ. Исследование адаптогенного эффекта пептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro у крыс Вистар при кратковременной физической нагрузке. *Вестник Авиценны*. 2025;27(4):911-21. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-4-911-921>

THE ADAPTOGENIC EFFECT OF SEMAX IN WISTAR RATS DURING SHORT-TERM PHYSICAL EXERTION

V.N. KOROBOVA¹, A.O. VORVUL¹, I.I. BOBYNTSEV¹, YA.I. BOBYNTSEV¹, L.A. ANDREEVA², N.F. MYASOEDOV²

¹ Department of Pathophysiology, Research Institute of General Pathology, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

² Laboratory of Molecular Pharmacology of Peptides, National Research Centre «Kurchatov Institute», Moscow, Russian Federation

Objective: To investigate the effects of the Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro peptide, also known as Semax, on heart rate variability (HRV) in Wistar rats during short-term physical activity.

Methods: The study was conducted on 24 Wistar rats. HRV was recorded using the Physiobelt 2.5.1 (Neurobotics, Moscow, Russia). The HRV frequency-domain analysis included several components: Total Power (TP), High Frequency (HF), and Very Low Frequency (VLF), all expressed in absolute power units (milliseconds squared, ms²) and as percentages (%) of total power. Furthermore, the Low Frequency to High Frequency (LF/HF) ratio and the Index of Complexity (IC) were calculated as unitless measures. Semax was administered intraperitoneally to the laboratory animals at a single dose of 450 µg/kg/day. Four recordings of the cardiac signal were made: the first to assess baseline levels of HRV components; the second, 15 minutes after administering Semax; the third, after physical exertion; and the fourth, after 15 minutes of rest.

Results: Baseline HRV parameters did not differ significantly between groups. The percentage spectrum values for both groups showed a pattern of LF>VLF>HF, indicating a predominance of sympathetic nervous system and associated neurohumoral activity in regulating the heart rate of the studied

animals. After exercise, the control group exhibited sympathicotonia, while the Semax group showed vagotonia (as evidenced by HF (%), LF (%), and the LF/HF ratio). The administration of Semax influenced autonomic regulation, enhancing adaptive capacity and resistance to external stressors, such as exercise. During the recovery period, there were statistically significant differences in TP (ms²), HF (ms²), and LF (ms²). These parameters were significantly higher in the control group than in the Semax group. This finding suggests tension in the autonomic circuit and activation at the suprasegmental level, implicating the hypothalamus in the regulation of cardiac rhythm. Additionally, it indicates a depletion of functional reserves in the control animals. In contrast, the animals that received Semax injections maintained a stable resting state, showed no tension in the regulatory mechanisms of the sinoatrial node, and achieved autonomic balance.

Conclusion: The study on the effects of Semax on HRV in Wistar rats demonstrated that it has an adaptogenic, or "optimizing", effect on HRV at a dose of 450 µg/kg body weight during physical activity. This effect is attributed to the Semax influence on the central and autonomic circuits that regulate heart rhythm.

Keywords: Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, ACTH4-7Pro-Gly-Pro, heart rate variability, spectral parameters, physical activity, Wistar rats.

For citation: Korobova VN, Vorvul AO, Bobyntsev II, Bobyntsev Yal, Andreeva LA, Myasoedov NF. Issledovanie adaptogennogo effekta peptida Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro u krys Vistar pri kratkovremennoy fizicheskoy nagruzke [The adaptogenic effect of Semax in Wistar rats during short-term physical exertion]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2025;27(4):911-21. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-4-911-921>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время регуляторные пептиды рассматриваются как класс молекул с высокой биологической активностью в отношении всех регуляторных систем организма [1]. К их числу относятся меланокортины, обладающие полифункциональностью и широким спектром физиологических эффектов, которые реализуются через пять типов специфических меланокортиновых рецепторов, локализованных во многих тканях и органах [2, 3]. Данное обстоятельство послужило основанием для разработки на их основе фармакологических препаратов, в частности, семакса. Действующей основой данного препарата является пептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (АКТГ4-7-ПГП) (семакс), который включает в себя пептидную последовательность Met-Glu-His-Phe, соответствующую участку АКТГ от 4 до 7 аминокислотного остатков, защищенную от действия карбоксипептидаз с помощью присоединения к её С-концу глипролина Pro-Gly-Pro (ПГП) [4]. Установлено, что семакс оказывает влияние на уровень тревожности, депрессии, когнитивную активность и болевую чувствительность, а также повышает адаптационные возможности как при однократном, так и при курсовом введении [5-7]. Также семакс обладает стресс-лимитирующим эффектом: в условиях острого и хронического стрессорного воздействия пептид оказывал анксиолитическое и антидепрессантное действие [8].

Следует отметить, что пептид оказывает протекторное действие на нейроны и кардиомиоциты в условиях ишемии [9]. Кроме того, семакс влияет на вегетативную регуляцию у лабораторных животных, ослабляя действие симпатической нервной системы на регуляцию сердечного ритма в условиях покоя [10]. Важным биологическим эффектом пептида является его адаптогенное действие [11], механизмы которого в настоящее время остаются до конца не изученными. При этом оценка показателей вариабельности сердечного ритма (ВРС) позволяет провести комплексный анализ соотношения активности центрального и автономного уровней управления сердечного ритма, активности вегетативной и гуморальной регуляторных систем организма. Поэтому исследование ВРС может способствовать выяснению механизмов влияния данного пептида на процессы адаптации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффектов пептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro на ВРС у крыс при кратковременной физической нагрузке.

INTRODUCTION

Regulatory peptides are currently recognized as a class of molecules that exhibit significant biological activity across all regulatory systems of the body [1]. Melanocortins are polyfunctional and have a wide range of physiological effects, mediated by five specific melanocortin receptor subtypes (MC1R-MC5R) distributed across various tissues and organs [2, 3]. This led to the development of pharmacological drugs, particularly Semax, which is used in Russia and Eastern Europe primarily for its nootropic and neuroprotective effects. The active ingredient in this medication is the heptapeptide with the sequence Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (MEHFPGP). It is a synthetic analogue of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) fragment ACTH (4-10). The amino acid sequence Met-Glu-His-Phe in Semax corresponds to the 4-7 region of ACTH. Its C-terminus is protected from rapid degradation by carboxypeptidase activity through the addition of the tripeptide Pro-Gly-Pro (PGP) [4]. Semax has been shown to affect anxiety, depression, cognitive function, and pain sensitivity, while also enhancing adaptive capacity with both single and repeated administration [5-7]. Semax also has a stress-limiting effect; under acute and chronic stress conditions, the peptide exhibits anxiolytic and antidepressant effects [8].

It should be noted that the peptide protects neurons and cardiomyocytes under ischemic conditions [9]. Additionally, Semax influences autonomic regulation in laboratory animals by reducing the sympathetic nervous system's effect on heart rate regulation at rest [10]. An essential biological effect of the peptide is its adaptogenic effect [11], although the specific mechanisms underlying this effect are not yet fully understood. Additionally, assessing HRV indices provides a comprehensive analysis of the relationships between the central and autonomic levels of heart rate control, as well as the activity of the autonomic and humoral regulatory systems. Therefore, studying HRV may help clarify how this peptide influences adaptation processes.

PURPOSE OF THE STUDY

Study of the effects of Semax on HRV in rats during short-term physical activity.

METHODS

The study was conducted at the Research Institute of General Pathology at Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе НИИ общей патологии Курского государственного медицинского университета. Эксперименты выполнены на 24 крысах Вистар (12 самцов и 12 самок) массой 250-300 г в возрасте 5-6 месяцев. Животные содержались в пластиковых клетках при температуре воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, световом режиме 12 часов – свет, 12 часов – темнота со свободным доступом к гранулированному корму и воде. В каждой клетке было по 4-5 однополых особей. Все эксперименты выполнялись в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и Европейской конвенции Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 [12] и были одобрены Региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете протокол № 1 от 17.02.2022 г.

Влияние пептида на состояние регуляторных механизмов сердечного ритма оценивали по динамике ВСР его показателей, регистрируемых дистанционно в условиях свободного поведения животного с помощью беспроводной системы «Физиобелт 2.7.1» (Нейроботикс, Россия). Для адаптации животного к условиям эксперимента до его начала крысам проводились пробные записи длительностью 5 минут 3 раза в неделю. Анализ ВСР проводился по спектральным показателям, описанным нами ранее [13].

В исследовании использовался пептид АКГ4-7-ПГП (семакс), синтезированный в НИЦ «Курчатовский институт». Перед использованием пептид растворялся в физиологическом растворе (концентрация составляла 450 мкг/мл) и вводился внутривенно лабораторным животным в дозе 450 мкг/кг однократно в объёме 1 мл/кг массы тела животного. Животным контрольной группы вводился физиологический раствор в эквивалентном объёме.

Каждая подопытная группа животных включала 6 самцов и 6 самок. Перед началом эксперимента сравнивались показатели ВСР у самцов и самок. По результатам пермутационного многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) значимых различий между группами выявлено не было – псевдо- $F_{1,78}=1,1121$, $p=0,312$. Результаты анализа (рис. 1) визуализированы с приме-

Experiment involved 24 Wistar rats (12 males and 12 females) weighing 250-300 g and aged 5-6 months. The animals were housed in plastic cages at $22 \pm 2^\circ\text{C}$ with a 12-hour light/dark cycle, with free access to pelleted food and water. Each cage contained 4-5 same-sex rats. All procedures adhered to the Russian Federation's GOST R-53434-2009 "Principles of Good Laboratory Practice", the Ministry of Health's order from 01.04.2016 No. 199n titled "On approval of the rules of good laboratory practice", and the European Convention Directive 2010/63/EU of September 22, 2010 [12]. The experiments received approval from the Regional Ethics Committee at Kursk State Medical University (protocol No. 1, dated 17.02.2022).

The Semax effect on heart rate regulatory mechanisms was assessed by analyzing the dynamics of HRV parameters recorded remotely during free-roaming conditions using the Physiobelt 2.7.1 wireless system (Neurobotics, Moscow, Russia). To acclimate the animals to the experimental conditions before the start of the experiment, the rats were given 5-minute trial recordings times a week. HRV analysis was performed using the spectral indicators as described previously [13].

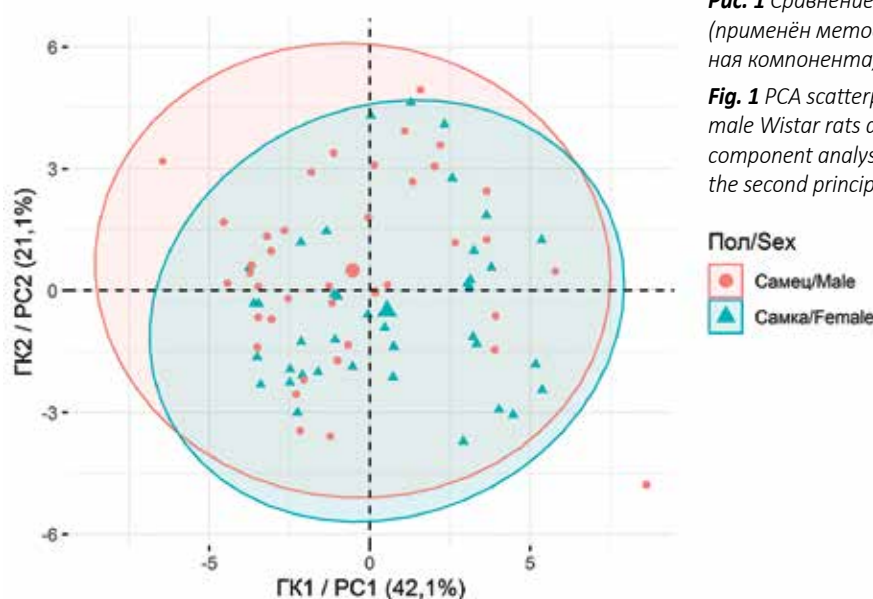
The study used the ACTH 4-7-PGP peptide, known as Semax, synthesized at the Institute of Molecular Genetics (IMG) of the Russian Academy of Sciences, which is affiliated with the National Research Centre Kurchatov Institute. Prior to use, the peptide was dissolved in saline (at a concentration of 450 $\mu\text{g}/\text{ml}$) and administered intraperitoneally to laboratory animals as a single dose of 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ at the rate of 1 ml per 1 kg of body weight. The control animals were injected with the equivalent volumes of normal saline.

Each experimental group of animals included six males and six females. Before the experiment, HRV parameters were compared between males and females. A permutational multivariate analysis of variance (ANOVA) revealed no significant differences between the groups (pseudo- $F=1.78$, $p=0.312$). The analysis results (Fig. 1) were visualized using principal component analysis (PCA). These results are consistent with our previous data on Wistar rats and allowed us to form mixed groups of equal numbers of both sexes.

The experiments were conducted during the daytime, specifically from 9:00 a.m. to 2:00 p.m. The experimental design consisted of four stages:

Рис. 1 Сравнение показателей ВСР самок и самцов крыс Вистар (применён метод главных компонент). ГК1/PC1 – первая главная компонента, ГК2/PC2 – вторая главная компонента

Fig. 1 PCA scatterplot of the HRV parameters in female and male Wistar rats defined by the 1st and 2nd PCs. PCA – principal component analysis, PC1 – the first principal component, and PC2 – the second principal component



нением метода главных компонент (PCA). Полученные результаты согласуются с полученными нами ранее данными на крысах Вистар и позволили сформировать смешанные группы, включающие в себя одинаковое количество крыс обоего пола.

Эксперименты выполнялись в дневное время, с 9 до 14 часов. Дизайн эксперимента предполагал 4 этапа:

- 1 – запись ЭКГ-сигнала для оценки исходного уровня показателей ВСП;
- 2 – запись ЭКГ-сигнала через 15 минут, после введения АК-ТГ4-7-ПГП;
- 3 – запись ЭКГ-сигнала после физической нагрузки;
- 4 – запись ЭКГ-сигнала после 15 минут отдыха.

Первая запись (запись 1) кардиосигнала начиналась после 15 минутной адаптации крысы к устройству «Физиобелт» в условиях чистой пустой пластиковой клетки аналогичной той, в которой исходно содержались животные. Далее животному внутрибрюшинно вводился пептид/физиологический раствор, и через 15 минут проводилась запись кардиосигнала (запись 2). Затем крысе давалась физическая нагрузка, которая создавалась с помощью двухминутного бега на тредмиле (Treadmill LE8710, PanLab Harvard Apparatus, Barcelona, Spain) со скоростью 15 м/мин, угол наклона беговой дорожки составил 15°. Сразу после завершения бега регистрировался ЭКГ-сигнал животного (запись 3), животное возвращалось в клетку, в которой оно восстанавливалось, и через 15 минут отдыха выполнялась четвертая запись (запись 4).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием языка программирования R v.4.1.0 (R Core Team, 2021; Vienna, Austria, 2021) в интегрированной среде разработки RStudio Desktop v. 1.4.1717 (Posit Software; PBC: Boston, MA, USA). Для удобства восприятия массива данных полученные результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]). Статистическая значимость различий определялась с помощью U-критерия Манна-Уитни (для непарных выборок) и критерия Фридмана с апостериорными сравнениями по критерию Коновера (для парных выборок). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка исходного уровня показателей ВСП в контрольной и подопытной группах не выявила статистически значимых различий (табл.). Процентные показатели спектра в обеих группах имели одинаковое соотношение: $LF > VLF > HF$, что предполагает преобладание симпатических влияний и нейрогуморальной активности на регуляцию сердечного ритма исследуемых животных.

В контрольной группе на фоне инъекции было зарегистрировано статистически значимое увеличение в 2,1 раза показателя HF (mc^2) и в 1,6 раза LF (mc^2), в то время как в группе пептида увеличение данных показателей было в 1,3 и 1,8 раза, однако их различия не достигали статистически значимого уровня. В то же время необходимо отметить, что после инъекции в группе контроля величина TP (mc^2) и LF (mc^2) была выше, чем в группе пептида (в 3,6 раза и 5 раз соответственно, $p < 0,05$). Подобный эффект в отношении вегетативной регуляции может иметь в своей основе более высокую мобилизацию защитно-приспособительных реакций в группе контроля, что подтверждается относительно высокими значениями абсолютных показателей спектра в первой записи [14]. В группе с введением пептида отмечалось умеренное увеличение активности нейрогуморальной регуляции, подтверждаемое ростом VLF (%) на 9% ($p < 0,05$) между первым и вторым этапами исследования.

1. Recording the ECG signal to assess the baseline level of HRV indicators.

2. Recording the ECG signal 15 minutes after the administration of Semax.

3. Recording the ECG signal following physical activity.

4. Recording the ECG signal after a 15-minute rest period.

The baseline ECG recording (recording 1) began after the rats had become accustomed to the Physiobelt device for 15 minutes in a clean, empty plastic cage, which resembled their original environment. Each rat was then administered a peptide/saline solution via intraperitoneal injection, followed by a post-injection ECG recording (recording 2) after another 15 minutes. Next, the rats underwent 2 minutes of treadmill exercise on the Treadmill Control LE8710 (PanLab Harvard Apparatus, Barcelona, Spain) at 15 m/min and a 15° incline. Immediately after the exercise, the post-exercise ECG recording (recording 3) was performed. The rats were then returned to their recovery cage, and a post-recovery ECG (recording 4) was recorded after a 15-minute rest.

Statistical analyses were conducted using the R programming language and software environment v. 4.1.0 (R Core Team, 2021; Vienna, Austria, 2021) in RStudio Desktop v. 1.4.1717 (Posit Software; PBC: Boston, MA, USA). For better clarity of the data, the results are presented as the median along with the lower and upper quartiles (Me [Q1; Q3]). The statistical significance of differences was assessed using the Mann-Whitney U test for unpaired samples and the Friedman test with post-hoc comparisons performed using the Conover test for paired samples. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

An evaluation of the baseline hrv parameters in both the control and experimental groups showed no statistically significant differences (see Table). The frequency-spectrum percentages in both groups followed the same order: $LF > VLF > HF$. This observation indicates a predominance of sympathetic influences and neurohumoral activity in regulating the heart rate of the animals studied.

In the control group, following the injection, there was a statistically significant increase in HF power by 2.1 times and LF power by 1.6 times. In contrast, the Semax group showed increases of 1.3 times for HF and 1.8 times for LF, but these differences did not reach statistical significance. Notably, after the injection, the TP and LF values in the control group were higher than those in the Semax group, by 3.6 times and 5 times, respectively ($p < 0.05$). This difference in autonomic regulation may be attributed to a greater mobilization of protective and adaptive responses in the control group, as indicated by the relatively high absolute spectrum indices recorded initially. [14]. In the Semax group, a moderate increase in neurohumoral regulation activity was observed, as indicated by a 9% increase in VLF percentage ($p < 0.05$) between the first and second stages of the study.

After a 3-minute treadmill run (recording 3), the study revealed contrasting changes in the balance of sympathetic and parasympathetic influences between the groups. In the control group, sympathicotonia was observed, whereas the Semax group exhibited vagotonia, as evidenced by measurements of HF, LF, and the LF/HF ratio. In the control group, following physical activity, LF was greater than HF, confirming the predominance of energy-depleting processes and indicating that the body is in an adaptive state

Табл. Показатели ВСР исследуемых групп, Ме [Q1; Q3] (n=12)

Table Frequency domain HRV parameters of the studied groups, Ме [Q1; Q3] (n=12)

Показатели Parameter	Группы Groups	Записи/Recordings				FT
		1	2	3	4	
TP, мс ² TP, ms ²	Контроль Control	9452.7 [3337.5; 15671.1]	58022.6 [40003.5; 69753.0]	11948.2 [9561.6; 39246.7]	59209.2 [37558.3; 69457.3]	>0.05
	Пептид Semax	4925.4 [3878.2; 9202.1]	11416.6 [7741.9; 21296.3]	6415.4 [3538.0; 15182.4]	8998.2 [6702.0; 26614.7]	>0.05
	pU	>0.05	=0.0021	>0.05	=0.0011	
HF, мс ² HF, ms ²	Контроль Control	1324.1 [702.0; 4474.7]	9518.2 [3452.4; 16970.7] p ₁ <0.05	2415.3 [1256.5; 9371.3] p ₁ >0.05 p ₂ >0.05	8887.0 [5134.3; 23311.0] p ₁ <0.05 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05	<0.05
	Пептид Semax	2421.4 [2240.0; 3516.1]	2144.4 [2054.5; 2363.8]	1659.9 [1378.1; 1813.6]	2680.8 [1808.0; 4036.4]	>0.05
	pU	>0.05	>0.05	>0.05	=0.0401	
LF, мс ² LF, ms ²	Контроль Control	4688.2 [1729.8; 9319.6]	21950.5 [14400.9; 37121.0] p ₁ <0.05	4287.5 [3602.5; 20743.0] p ₁ >0.05 p ₂ >0.05	31670.8 [17966.6; 42607.1] p ₁ <0.05 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05	<0.05
	Пептид Semax	1686.2 [955.1; 3523.2]	3214.1 [2466.7; 5699.0]	2418.7 [1208.6; 5018.3]	3327.0 [2028.6; 9857.9]	>0.05
	pU	>0.05	>0.05	>0.05	=0.0016	
VLF, мс ² VLF, ms ²	Контроль Control	1550.0 [809.0; 3505.6]	13801.0 [4672.2; 25351.2]	3886.0 [1936.7; 13461.4]	8228.8 [3189.1; 12459.6]	>0.05
	Пептид Semax	903.7 [553.1; 1276.8]	4945.2 [2462.3; 14226.9]	2183.1 [951.4; 7219.7]	3044.2 [1277.0; 9571.0]	>0.05
	pU	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
HF%	Контроль Control	20.6 [10.2; 43.0]	19.3 [12.0; 28.3]	22.5 [15.9; 41.2]	21.7 [8.2; 34.6]	>0.05
	Пептид Semax	51.8 [39.7; 60.8]	18.8 [11.9; 24.5]	30.3 [18.1; 38.6]	23.6 [15.0; 39.6]	>0.05
	pU	>0.05	>0.05	=0.0208	>0.05	
LF%	Контроль Control	48.55 [39.0; 60.9]	48.1 [35.8; 60.9]	40.3 [27.8; 55.6]	56.5 [49.1; 72.1]	>0.05
	Пептид Semax	30.2 [28.1; 41.9]	34.7 [21.7; 49.7]	33.4 [31.9; 36.4]	38.4 [28.8; 47.0]	>0.05
	pU	>0.05	>0.05	=0.0163	>0.05	
VLF%	Контроль Control	20.3 [15.0; 29.7]	22.7 [17.9; 40.9]	20.3 [12.3; 45.0]	15.5 [8.1; 23.0]	>0.05
	Пептид Semax	14.7 [9.2; 26.2]	46.7 [26.8; 60.8] p ₁ <0.05	35.4 [24.8; 48.7] p ₁ <0.05 p ₂ >0.05	33.0 [16.9; 48.5] p ₁ >0.05 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05	<0.05
	pU	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
LF/HF	Контроль Control	3.0 [0.9; 5.5]	2.4 [1.5; 6.1]	2.4 [1.0; 2.9]	3.2 [1.6; 7.4]	>0.05
	Пептид Semax	0.6 [0.5; 0.9]	1.6 [1.1; 2.7]	1.1 [0.8; 2.6]	1.3 [1.0; 3.3]	>0.05
	pU	>0.05	>0.05	=0.0304	>0.05	
IC	Контроль Control	4.0 [2.4; 5.7]	3.4 [1.4; 4.7]	4.0 [1.4; 7.3]	5.9 [3.3; 12.6]	>0.05
	Пептид Semax	5.9 [2.9; 10.5]	1.1 [0.6; 2.8]	1.9 [1.1; 3.1]	2.0 [1.1; 5.7]	>0.05
	pU	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

Примечания: pU – достигнутый уровень значимости различий показателей между группами «Контроль» и «Пептид» (по U-критерию Манна-Уитни); FT – статистическая значимость различий показателей между всеми записями (по критерию Фридмана); post-hoc (по критерию Коновера): p₁ – достигнутый уровень значимости различий по сравнению с записью 1; p₂ – по сравнению с записью 2; p₃ – по сравнению с записью 3

Notes: pU – statistically significant differences between the control and Semax groups (Whitney U-test); FT – statistically significant differences between all recordings (Friedman test); post-hoc (Conover test): p₁ – statistically significant differences compared to recording 1; p₂ – compared to recording 2; p₃ – compared to recording 3

После физической нагрузки в виде 3-минутного бега на тредмиле (запись 3) в исследуемых группах установлены противоположные изменения в балансе симпатических и парасимпатических влияний: в группе контроля превалировала симпатикотония, а в группе пептида – ваготония (HF (%), LF (%), LF/HF). В группе контроля после физической нагрузки LF>HF, что подтверждает преобладание процессов истощения энергетического потенциала и нахождения организма в состоянии адаптации к использованной в работе физической нагрузке [15]. В группе пептида после физической нагрузки – HF>LF, следовательно, животные находились в расслабленном состоянии, у них происходило сохранение энергетического потенциала, организм был устойчив к внешним воздействиям [16]. Таким образом, введение Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro оказывало влияние на вегетативную регуляцию организма, повышая адаптационные возможности и устойчивость организма к внешним воздействиям в виде физической нагрузки.

Восстановительный период (запись 4) у животных исследуемых групп характеризовался статистически значимыми различиями в величине TP (мс²), HF (мс²), LF (мс²): в группе контроля указанные параметры были значительно выше, чем в группе с введением пептида. Данный факт свидетельствует о напряжённости автономного контура и об активации надсегментарного уровня с включением гипоталамуса в регуляцию кардиоритма, а также об истощении функциональных резервов организма животных в группе контроля. В то же время, животные в группе с введением пептида пребывали в исходно стабильном состоянии покоя без напряжения регуляторных механизмов синоатриального узла и при вегетативном балансе между симпатическими и парасимпатическими влияниями.

Следующим аспектом анализа полученных данных являлось установление особенностей внутригрупповой динамики механизмов регуляции кардиоритма. На рис. 2 представлено процентное соотношение спектральных показателей в группе контроля между этапами исследования. Процентное распределение при записи 1 и 2 – LF>VLF>HF, при записи 3 и 4 – LF>HF>VLF. Во-первых, следует отметить, что у животных контрольной группы на всех этапах исследования наблюдалось преобладание симпатического отдела вегетативной нервной системы, однако его величина неизменно увеличивалась от этапа к этапу. Во-вторых, этап физической нагрузки и восстановления характеризовался угнетением нейрогуморального компонента регуляции организма, что свидетельствует об истощении резервов и мобилизации не только автономных, но и центральных уровней управления

in response to the physical activity [15]. After physical activity, the Semax group showed that HF levels were higher than LF levels. Consequently, the animals were in a relaxed state, maintained their energy potential, and their bodies were resilient to external influences [16]. The introduction of Semax, which affects HRV, altered vegetative regulation, enhancing adaptive capabilities and resistance to external influences, specifically physical activity.

During the recovery period (recording 4), animals in the study groups showed statistically significant differences in TP, HF, and LF components. In the control group, these parameters were significantly higher than in the Semax group. This finding indicates that the control group experienced tension in the autonomic circuit and activation at the suprasegmental level, involving the hypothalamus in cardiac rhythm regulation. Furthermore, it suggests that the functional reserves of the control animals were depleted. In contrast, the Semax group showed an initially stable resting state with no tension in the regulatory mechanisms of the sinoatrial node, maintaining an autonomic balance between sympathetic and parasympathetic influences.

The next aspect of the analysis was to examine the intra-group dynamics of cardiac rhythm regulation mechanisms. Fig. 2 presents the percentage ratio of spectral parameters in the control group across different stages of the study. For recordings 1 and 2, the percentage distribution was LF>VLF>HF, while for recordings 3 and 4, it was LF>HF>VLF. Notably, the control group animals consistently showed a predominance of the sympathetic division of the autonomic nervous system at all stages of the study, with its intensity increasing from stage to stage. Additionally, the stages of physical activity and recovery, characterized by suppression of the neurohumoral component of body regulation, indicated depletion of reserves and the mobilization of not only autonomic but also central levels of cardiac rhythm control [17]. For the animals in the control group, treadmill exercise was intense, and the recovery period was insufficient for rest and for returning to their original state.

In the Semax group, the percentage distribution of spectral indices was as follows: for recording 1, LF>VLF>HF; for recording 2, VLF>LF>HF; for recording 3, HF>LF>VLF; and for recording 4, LF>VLF>HF (see Fig. 3). The most notable changes were observed in neurohumoral regulation, indicating minor alterations in the regulatory mechanisms at the level of the sinoatrial node, without engaging the central circuit. The study revealed activation of the autonomic nervous system, predominantly the parasympathetic system. This finding suggests that Semax at a dose of 450

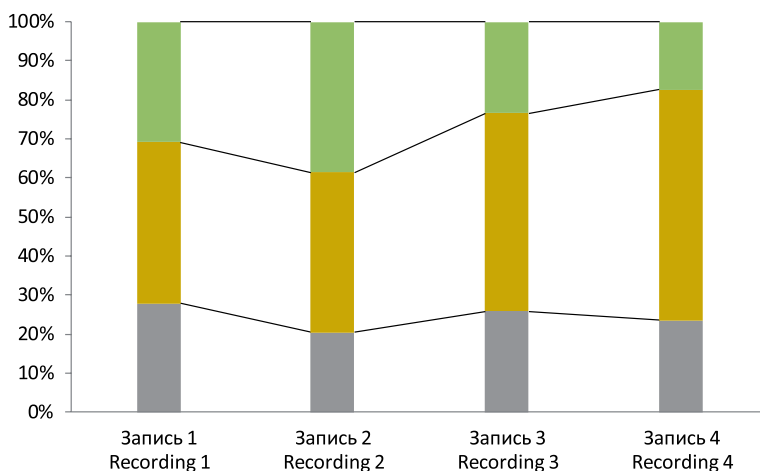


Рис. 2 Соотношение спектральных показателей у животных контрольной группы

Fig. 2 Relative proportions of three main spectral components (VLF, LF, and HF) across four different recordings in animals from the control group

кардиоритмом [17]. Таким образом, для животных контрольной группы, созданная на тредмиле физическая нагрузка оказалась интенсивной, а восстановительный период недостаточным для отдыха и возвращения в исходное состояние.

В группе с введением пептида процентное распределение спектральных показателей при записи 1 – $LF > VLF > HF$, при записи 2 – $VLF > LF > HF$, при записи 3 – $HF > LF > VLF$, при записи 4 – $LF > VLF > HF$ (рис. 3). Наиболее динамичным являлся уровень нейрогуморальной регуляции, что свидетельствует о незначительных изменениях в регуляторных механизмах на уровне синоатриального узла без вовлечения центрального контура. Установленная в работе активация вегетативной регуляции с преобладанием парасимпатической активности может свидетельствовать о наличии адаптогенного эффекта у Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (семакса) в дозе 450 мкг/кг, поскольку у животных на фоне физической нагрузки полностью сохранялся энергетический потенциал и регистрировалось расслабленное состояние организма. Также в пользу адаптогенного эффекта Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (семакса) может свидетельствовать отмеченное восстановление исходного уровня соотношения функционирования регуляторных механизмов после 15-минутного отдыха животных. Таким образом, на фоне введения пептида физическая нагрузка для животных являлась незначительной, а период восстановления – достаточным.

На данный момент исследование Э.Б. Арушяна и А.В. Попова [10] является единственным опубликованным оригинальным исследованием о влиянии семакса на ВСР у лабораторных животных. В целом, работ по изучению влияния регуляторных пептидов на ВСР у экспериментальных животных практически нет, в связи с этим, сопоставление результатов нашего исследования с данными литературы представляется затруднительным.

По результатам исследования нами показано, что у животных контрольной группы после нагрузки преобладали симпатические влияния ($LF/HF = 0,98 \pm 1,05$), в то время как в группе животных, которым вводили пептид – ваготония ($LF/HF = 3,45 \pm 2,70$), что может говорить о снижении симпатических влияний на ВСР при применении семакса. Полученные результаты согласуются с данными Э.Б. Арушяна и А.В. Попова об оптимизирующем действии гептапептида и его способности ослаблять симпатические влияния на сердце. Стоит отметить, что в нашем исследовании он продемонстрировал свои эффекты в утреннее и дневное время (эксперименты выполнялись с 9 до 14 ч), в то время как вне условий физической нагрузки [10] – только в вечернее. Та-

μg/kg may have an adaptogenic effect. The animals maintained their energy potential, and a relaxed state was noted during physical exercise. Furthermore, the evidence of the adaptogenic effect of Semax is supported by the restoration of the initial level of regulatory mechanisms' functioning after a 15-minute rest. Overall, following peptide administration, the animals' physical activity was minimal, and the recovery period was adequate.

Currently, the study by E.B. Arushanyan and A.V. Popov is the only published original research on the effect of Semax on HRV in laboratory animals [10]. Overall, there are very few studies investigating the impact of regulatory peptides on HRV in experimental animals, making it difficult to compare our findings with the existing literature.

In our study, we found that sympathetic influences predominated in the control group of animals after exercise, as indicated by a low LF/HF ratio of 0.98 ± 1.05 . In contrast, the Semax group showed a higher LF/HF ratio of 3.45 ± 2.70 , suggesting a decrease in sympathetic influence on HRV. These results align with findings from E.B. Arushanyan and A.V. Popov, which highlight the heptapeptide's optimizing effect and its ability to mitigate sympathetic influences on the heart. Notably, in our study, these effects were observed during the morning and daytime (from 9 a.m. to 2 p.m.). In contrast, in the absence of physical exercise, they were evident only in the evening [10]. During physical exertion, when adaptive mechanisms activate, Semax loses its chronotropic effect, likely because the peptide exerts its influence mainly under stressful conditions [4].

Established Semax effect mechanisms may be based on its ability to penetrate the blood-brain barrier and interact with various brain structures [4], including those involved in the central regulation of heart rhythm and body adaptation. Specifically, there are binding sites for the peptide in the cortex, basal ganglia, hippocampus, and cerebellum, and it also competes with cannabinoid, nicotinic, and glutamate (NMDA) receptors for binding. Its capacity to modulate monoamine production and activity, as well as brain-derived neurotrophic factor (BDNF) activity, has been demonstrated [4]. It was also shown that the peptide corrected gene expression in the central nervous system, particularly genes involved in nucleic acid biosynthesis, replication, and translation, which are essential for the functioning of the nervous and immune systems and are disrupted under acute stress [4]. A key point in understanding our data is the peptide's immunotropic effect. For example, Semax can influence the transcription and pro-

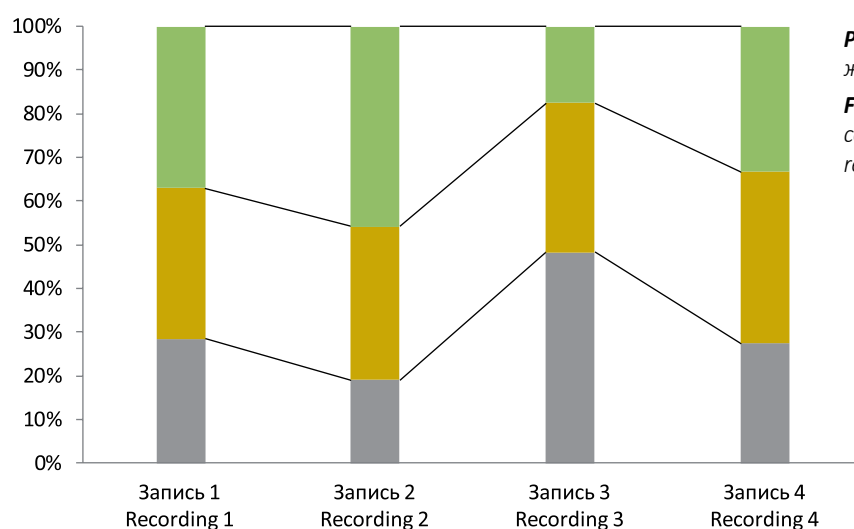


Рис. 3 Соотношения спектральных показателей у животных, которым вводили АКГГ4-7-ПГП

Fig. 3 Relative proportions of three main spectral components (VLF, LF, and HF) across four different recordings in animals from the Semax group

ким образом, в условиях физической нагрузки, когда происходит активация адаптационных механизмов, семакс теряет свою хронотропность, что может происходить по причине того, что пептид оказывает свои эффекты, в основном, в стрессовых условиях [4].

В основе механизмов установленных эффектов АКГ4-7-ПГП могут находиться его способность проникать через гемато-энцефалический барьер и взаимодействовать с целым рядом структур головного мозга [4], в том числе входящих в центральный контур регуляции сердечного ритма и его адаптации к различным воздействиям на организм. В частности, имеются сайты связывания пептида в коре, базальных ядрах, гиппокампе и мозжечке, также он конкурирует за связывание с каннабиодными, никотиновыми и глутаматными (NMDA)-рецепторами, показана его способность модулировать продукцию и активность моноаминов и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [4]. Также установлено, что пептид корригировал нарушенную в условиях острого стресса экспрессию генов в ЦНС, отвечающих за биосинтез нуклеиновых кислот, репликацию и трансляцию генов, отвечающих за функционирование нервной и иммунной систем [4]. Важным обстоятельством при анализе полученных нами данных является способность пептида оказывать иммунотропное действие. Так, АКГ4-7-ПГП способен оказывать влияние на транскрипцию и продукцию целого ряда цитокинов (ИФН α , ИФН γ , ИЛ-1 β , -2, -4, -6, -8, -10, -12, -18, ФНО α) [4], которые, как известно, участвуют в регуляции сердечного ритма через центральный и автономный контуры управления кардиоритмом [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования показали, что пептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro обладает адаптогенным эффектом в дозе 450 мкг/кг массы тела при физической нагрузке за счёт влияния на центральный и автономный контуры управления кардиоритмом.

duction of several cytokines (IFN α , IFN γ , IL-1 β , -2, -4, -6, -8, -10, -12, -18, TNF α) [4], which are known to play a role in regulating cardiac rhythm through central and autonomous cardiac rhythm control circuits [16].

CONCLUSION

The study found that Semax, at a dose of 450 μ g/kg body weight, exhibits an adaptogenic effect on HRV during physical activity. This effect is attributed to its influence on the central and autonomic circuits that control heart rhythm.

ЛИТЕРАТУРА

1. Perlikowska R. Whether short peptides are good candidates for future neuroprotective therapeutics? *Peptides*. 2021;140:170528. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170528>
2. Додонова СА, Бельх АЕ, Бобынцев ИИ. Регуляторные пептиды семейства меланокортинов: биосинтез, рецепция, биологические эффекты. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018;1:99-108.
3. Laiho L, Murray JF. The multifaceted melanocortin receptors. *Endocrinology*. 2022;163(7):bqac083. <https://doi.org/10.1210/endo/bqac083>
4. Koroleva SV, Myasoedov NF. Semax as a universal drug for therapy and research. *Biol Bull Russ Acad Sci*. 2018;45(6):589-600. <https://doi.org/10.1134/S1062359018060055>
5. Додонова СА, Бобынцев ИИ, Бельх АЕ, Анфилова МГ, Андреева ЛА, Мясоедов НФ. Сравнительное исследование антидепрессивной активности N-концевых аналогов аденокортикотропного гормона у крыс. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;4:83-9. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-4/10>
6. Dodonova SA, Bobyntsev II, Belykh AE, Telegina IA, Muzaleva YA, Andreeva LA, et al. Effects of peptides ACTH6–9PGP and ACTH4–7PGP on anxiety levels in rats in punished and unpunished behavior. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2020;50:1203-8. <https://doi.org/10.1007/s11055-020-01022-w>
7. Dodonova SA, Bobyntsev II, Belykh AE, Andreeva LA, Myasoedov NF. Changes in the nociceptive response to thermal stimulation in rats following administration

REFERENCES

1. Perlikowska R. Whether short peptides are good candidates for future neuroprotective therapeutics? *Peptides*. 2021;140:170528. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170528>
2. Dodonova SA, Belykh AE, Bobyntsev II. Regulatory peptides of the melanocortin family: Biosynthesis, reception, biological effects]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2018;1:99-108.
3. Laiho L, Murray JF. The multifaceted melanocortin receptors. *Endocrinology*. 2022;163(7):bqac083. <https://doi.org/10.1210/endo/bqac083>
4. Koroleva SV, Myasoedov NF. Semax as a universal drug for therapy and research. *Biol Bull Russ Acad Sci*. 2018;45(6):589-600. <https://doi.org/10.1134/S1062359018060055>
5. Dodonova SA, Bobyntsev II, Belykh AE, Anfilova MG, Andreyeva LA, Myasoedov NF. Sravnitel'noe issledovanie antidepressivnoy aktivnosti N-kontsevykh analogov adrenokortikotropnogo gormona u krys [Comparative study of antidepressive activity of N-terminal analogs of adrenocorticotrophic hormone in rats]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2019;4:83-9. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-4/10>
6. Dodonova SA, Bobyntsev II, Belykh AE, Telegina IA, Muzaleva YA, Andreeva LA, i dr. Effects of peptides ACTH6–9PGP and ACTH4–7PGP on anxiety levels in rats in punished and unpunished behavior. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2020;50:1203-8. <https://doi.org/10.1007/s11055-020-01022-w>
7. Dodonova SA, Bobyntsev II, Belykh AE, Andreeva LA, Myasoedov NF. Changes in the nociceptive response to thermal stimulation in rats following

- of N-terminal analogs of the adrenocorticotrophic hormone. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2019;6:33-6. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2019.085>
8. Vorvul AO, Bobyntsev II, Svishcheva MV, Medvedeva OA, Mukhina AY, Andreeva LA. The peptide ACTH4–7-PGP corrects behavior and corticosterone levels in rats in chronic stress. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2022;52(4):574-81. <https://doi.org/10.1007/s11055-022-01277-5>
 9. Гаврилова СА, Голубева АВ, Липина ТВ, Фоминых ЕС, Вареник ЕН, Шорникова МВ, и др. Кардиопротекторный эффект пептидного препарата семакс в условиях экспериментального ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2008;7(3):71-9.
 10. Арушанян ЭБ, Попов АВ. Влияние семакса на вариабельность сердечного ритма крыс в разное время суток. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009;72(2):32-4. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2009-72-2-32-34>
 11. Петровский АК, Петровская АЮ, Косенко МВ, Андреева ЛА, Смирнов НА, Федоров ВН. Адаптогенная активность семакса и селанка: экспериментальное исследование. *Медицинский альманах*. 2017;1:114-8.
 12. Липатов ВА, Крюков АА, Северинов ДА, Саакян АР. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo часть I. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019;27(1):80-92. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927180-92>
 13. Коробова ВН, Ворвуль АО, Бобынцев ИИ, Хабибуллин РР, Костюнин ИН. Вариабельность сердечного ритма крыс-самок Вистар в условиях различной физической активности. *Человек и его здоровье*. 2022;3:32-41. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2022-3/04>
 14. Коробова ВН, Ворвуль АО, Бобынцев ИИ. Влияние пептида АКГТ6-9-Pro-Gly-Pro на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма крыс Вистар в условиях физической нагрузки (пилотное исследование). *Вестник Авиценны*. 2023;25(1):71-83. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-1-71-83>
 15. Курьянова ЕВ, Трясучев АВ, Ступин ВО, Жукова ЮД, Горст НА. Влияние блокады вегетативных ганглиев, М-холино- и β-адренорецепторов миокарда на вариабельность сердечного ритма крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(1):17-30. <https://doi.org/10.31857/S0869813920010070>
 16. Satoh T, Kobayashi H. Effects of high-carbohydrate and high-fat diets on parasympathetic and sympathetic nervous activities: An experimental study using heart rate variability. *Nutr Metab Insights*. 2024;17:11786388241285544. <https://doi.org/10.1177/11786388241285544>
 17. Новиков АА, Смоленский АВ, Михайлова АВ. Подходы к оценке показателей вариабельности сердечного ритма (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2023;17(3):85-94. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2023-3-3-3>
 18. Filippenkov IB, Stavchansky VV, Glazova NY, Sebestova EA, Remizova JA, Valieva LV, et al. Antistress action of melanocortin derivatives associated with correction of gene expression patterns in the hippocampus of male rats following acute stress. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(18):10054. <https://doi.org/10.3390/ijms221810054>
 - administration of N-terminal analogs of the adrenocorticotrophic hormone. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2019;6:33-6. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2019.085>
 8. Vorvul AO, Bobyntsev II, Svishcheva MV, Medvedeva OA, Mukhina AY, Andreeva LA. The peptide ACTH4–7-PGP corrects behavior and corticosterone levels in rats in chronic stress. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2022;52(4):574-81. <https://doi.org/10.1007/s11055-022-01277-5>
 9. Gavrilova SA, Golubeva AV, Lipina TV, Fominykh ES, Varenik EN, Shornikova MV, i dr. Kardioprotekorny effekt peptidnogo preparata semaks v usloviyakh eksperimental'nogo ishemicheskogo i reperfuzionnogo povrezhdeniya miokarda [Peptide Semax – a modified adrenocorticotrope hormone fragment (ACTH(4–7)-PGP) - exerted cardioprotective effect on rat heart in vivo in experimental model of ischemia- and ischemia/reperfusion-induced cardiac injury]. *Regionalnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2008;7(3):71-9.
 10. Arushanyan EB, Popov AV. Vliyanie semaksa na variabel'nost' serdechnogo ritma kryv v raznoe vremya sutok [Effect of Semax on heart rate variability in various daytime periods]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2009;72(2):32-4. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2009-72-2-32-34>
 11. Petrovskiy AK, Petrovskaya AYU, Kosenko MV, Andreeva LA, Smirnov NA, Fedorov VN. Adaptogennaya aktivnost' semaksa i selanka: eksperimental'noe issledovanie [Adaptogenic activity of Semax and Selang: Experimental research]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2017;1:114-8.
 12. Lipatov VA, Kryukov AA, Severinov DA, Saakyan AR. Eticheskije i pravovye aspekty provedeniya eksperimental'nykh biomeditsinskikh issledovaniy in vivo chast' I [Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2019;27(1):80-92. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927180-92>
 13. Korobova VN, Vorvul AO, Bobyntsev II, Khabibulin RR, Kostyunin IN. Variabel'nost' serdechnogo ritma kryv-samok Vistar v usloviyakh razlichnoy fizicheskoy aktivnosti [Heart rate variability in female Wistar rats under conditions of different physical activity]. *Chelovek i ego zdorov'e*. 2022;3:32-41. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2022-3/04>
 14. Korobova VN, Vorvul AO, Bobyntsev II. Vliyanie peptida AKTG6-9-Pro-Gly-Pro na spektral'nye pokazateli variabel'nosti serdechnogo ritma kryv Vistar v usloviyakh fizicheskoy nagruzki (pilotnoe issledovanie) [Effect of ACTH6-9-Pro-Gly-Pro peptide on spectral parameters of heart rate variability in Wistar rats during physical exertion (pilot study)]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(1):71-83. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-1-71-83>
 15. Kuryanova EV, Tryasuchev AV, Stupin VO, Zhukova YUD, Gorst NA. Vliyanie blokady vegetativnykh ganglijev, M-kholino- i β-adrenoretseptorov miokarda na variabel'nost' serdechnogo ritma kryv [Influence of blockade of the vegetative ganglions, of myocardial M-cholinoreceptors and beta-adrenoreceptors on the heart rate variability in rats]. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2020;106(1):17-30. <https://doi.org/10.31857/S0869813920010070>
 16. Satoh T, Kobayashi H. Effects of high-carbohydrate and high-fat diets on parasympathetic and sympathetic nervous activities: An experimental study using heart rate variability. *Nutr Metab Insights*. 2024;17:11786388241285544. <https://doi.org/10.1177/11786388241285544>
 17. Novikov AA, Smolenskiy AV, Mikhaylova AV. Podkhody k otsenke pokazateley variabel'nosti serdechnogo ritma (obzor literatury) [Approaches to assessing heart rate variability (literature review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2023;17(3):85-94. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2023-3-3-3>
 18. Filippenkov IB, Stavchansky VV, Glazova NY, Sebestova EA, Remizova JA, Valieva LV, et al. Antistress action of melanocortin derivatives associated with correction of gene expression patterns in the hippocampus of male rats following acute stress. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(18):10054. <https://doi.org/10.3390/ijms221810054>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коробова Виктория Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, заведующая лабораторией патофизиологии сердца НИИ общей патологии, Курский государственный медицинский университет
Scopus ID: 57219598765
ORCID ID: 0000-0002-2737-3435

AUTHORS' INFORMATION

Korobova Viktoria Nikolaevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Pathophysiology, Head of the Laboratory of Heart Pathophysiology of the Research Institute of General Pathology, Kursk State Medical University
Scopus ID: 57219598765
ORCID ID: 0000-0002-2737-3435

SPIN-код: 5193-4027
Author ID: 838407
E-mail: viktoria.korobova@mail.ru

Ворвуль Антон Олегович, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры патофизиологии, старший научный сотрудник НИИ общей патологии, Курский государственный медицинский университет
Researcher ID: AAE-2202-2022

Scopus ID: 57222709711
ORCID ID: 0000-0002-1529-6014
SPIN-код: 8398-9376
Author ID: 1037601
E-mail: vorvul1996@mail.ru

Бобынцев Игорь Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, директор НИИ общей патологии, Курский государственный медицинский университет

Researcher ID: H-8849-2013
Scopus ID: 6602416028
ORCID ID: 0000-0001-7745-2599
SPIN-код: 3947-0114
Author ID: 276199
E-mail: bobig@mail.ru

Бобынцев Ярослав Игоревич, младший научный сотрудник НИИ общей патологии, Курский государственный медицинский университет

SPIN-код: 6411-2366
Author ID: 982363
E-mail: bobfocus@ya.ru

Андреева Людмила Александровна, заместитель заведующего лабораторией молекулярной фармакологии пептидов, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»

Researcher ID: K-5686-2018
Scopus ID: 7102725159
ORCID ID: 0000-0002-3927-8590
SPIN-код: 4785-5621
Author ID: 55567
E-mail: landr@img.ras.ru

Мясоедов Николай Федорович, академик РАН, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной фармакологии пептидов, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»

Researcher ID: K-5575-2018
Scopus ID: 7005093383
ORCID ID: 0000-0003-1294-102X
SPIN-код: 1262-2698
Author ID: 104890
E-mail: nfm@img.ras.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнена при поддержке Курского государственного медицинского университета (договор № 16 возмездного оказания услуг от 17.03.2022). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Коробова Виктория Николаевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, заведующая лабораторией патофизиологии сердца НИИ общей патологии, Курский государственный медицинский университет

SPIN: 5193-4027
Author ID: 838407
E-mail: viktoria.korobova@mail.ru

Vorvul Anton Olegovich, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Pathophysiology, Senior Researcher at the Research Institute of General Pathology, Kursk State Medical University
Researcher ID: AAE-2202-2022

Scopus ID: 57222709711
ORCID ID: 0000-0002-1529-6014
SPIN: 8398-9376
Author ID: 1037601
E-mail: vorvul1996@mail.ru

Bobyntsev Igor Ivanovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Director of the Research Institute of General Pathology, Kursk State Medical University

Researcher ID: H-8849-2013
Scopus ID: 6602416028
ORCID ID: 0000-0001-7745-2599
SPIN: 3947-0114
Author ID: 276199
E-mail: bobig@mail.ru

Bobyntsev Yaroslav Igorevich, Junior Researcher at the Research Institute of General Pathology, Kursk State Medical University

SPIN: 6411-2366
Author ID: 982363
E-mail: bobfocus@ya.ru

Andreeva Lyudmila Aleksandrovna, Deputy Head of the Laboratory of Molecular Pharmacology of Peptides, National Research Centre «Kurchatov Institute»

Researcher ID: K-5686-2018
Scopus ID: 7102725159
ORCID ID: 0000-0002-3927-8590
SPIN: 4785-5621
Author ID: 55567
E-mail: landr@img.ras.ru

Myasoedov Nikolay Fyodorovich, Academician of RAS, Doctor of Chemical Sciences, full Professor, Head of the Laboratory of Molecular Pharmacology of Peptides, National Research Centre «Kurchatov Institute»

Researcher ID: K-5575-2018
Scopus ID: 7005093383
ORCID ID: 0000-0003-1294-102X
SPIN: 1262-2698
Author ID: 104890
E-mail: nfm@img.ras.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

This research was conducted with the support of Kursk State Medical University, as outlined in contract No. 16 for the provision of paid services, dated March 17, 2022. The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Korobova Viktoria Nikolaevna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Pathophysiology, Head of the Laboratory of Heart Pathophysiology of the Research Institute of General Pathology, Kursk State Medical University

305041, Российская Федерация, г. Курск, ул. К. Маркса, 3
Тел.: +7 (915) 5124066
E-mail: viktoria.korobova@mail.ru

305041, Russian Federation, Kursk, K. Marx str., 3
Tel.: +7 (915) 5124066
E-mail: viktoria.korobova@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайн исследования: КВН, АЛА, МНФ
Сбор материала: КВН, ВАО, БЯИ
Статистическая обработка данных: ВАО
Анализ полученных данных: КВН, БИИ, БЯИ
Подготовка текста: КВН, ВАО, БИИ
Редактирование: АЛА, МНФ
Общая ответственность: КВН

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: KVN, ALA, MNF
Data collection: KVN, VAO, BYaI
Statistical analysis: VAO
Analysis and interpretation: KVN, BII, BYaI
Writing the article: KVN, VAO, BII
Critical revision of the article: ALA, MNF
Overall responsibility: KVN

Поступила 22.11.24
Принята в печать 27.11.25

Submitted 22.11.24
Accepted 27.11.25