

МНЕМОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЕПТИДОВ ТИМУСА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Н. М. Киселева¹ ✉, А. Г. Королев², А. Н. Иноземцев², Б. К. Романов¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Россия² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

В обзоре представлены работы, проведенные на кафедре ВНД МГУ им. М. В. Ломоносова с 2009 по 2020 год и посвященные вопросу взаимодействия работы иммунной и нервной систем в регуляции процессов обучения и памяти. Все эксперименты проводились на крысах Wistar. Исследовали действие пептидных препаратов (тактивина и тимозина фракции 5) и гормона тимуса тималина на выработку условных рефлексов: активного избегания (УРАИ), пассивного избегания (УРПИ) и пищедобывательного рефлекса (ПУР) как в норме, так и при некоторых патологических состояниях (тимэктомии, старении, нейротоксическом воздействии тяжелых металлов и метилфенилтетрагидропиридина (МФТП)). Во всех исследованиях пептиды тимуса продемонстрировали положительные эффекты на когнитивные функции. В норме они ускоряли выработку УРАИ и ПУР, а также на их фоне отмечалось более длительное сохранение памятного следа в модели УРПИ. После тимэктомии наблюдалось восстановление способности к выработке условных рефлексов, утраченной после операции. Также восстанавливались когнитивные функции у крыс в возрасте 18–24 месяцев и при нейротоксических воздействиях. Таким образом, регуляторные эффекты пептидов тимуса выходят далеко за пределы работы иммунной системы, а тимус не только выполняет важную роль в работе иммунной системы, но и принимает участие в процессах обучения и памяти совместно с различными структурами центральной нервной системы.

Ключевые слова: память, условные рефлексы, тимус, тималин, тактивин, 5-я фракция тимозина

Вклад авторов: Н. М. Киселева — разработка концепции, проведение экспериментов, описанных в обзоре, написание обзора; А. Г. Королев — проведение экспериментов, описанных в обзоре, обсуждение результатов; А. Н. Иноземцев — научное руководство проектом, обсуждение результатов; Б. К. Романов — курирование проекта, формальный анализ.

✉ **Для корреспонденции:** Нина Михайловна Киселева
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; kiseleva.67@mail.ru

Статья поступила: 19.01.2026 **Статья принята к печати:** 28.01.2026 **Опубликована онлайн:** 16.02.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.001

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

MNEMOTROPIC EFFECTS OF THYMUS PEPTIDES IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

Kiseleva NM¹ ✉, Korolev AG², Inozemtsev AN², Romanov BK¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The abstract presents the results of research that reported how immune and nervous systems collaborate to regulate learning and memory processes. The research was conducted by the Department of Higher Nervous Activity of Lomonosov Moscow State University from 2009 to 2020. Wistar rats served as experimental subjects. A study was made of the effect of thymic preparations such as tactivin, 5th fraction of thymosin and thymalin on production of conditioned reflexes (conditioned active avoidance reflex (CAAR), conditioned passive avoidance reflex (CPAR), conditioned food-procuring reflex (CFPR) both in normal and pathological conditions (thymectomy, aging, neurotoxic effect of heavy metals and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)). Research indicates that thymus peptides showed a positive effect on cognitive functions. In normal conditions, they enhanced production of CAAR and CFPR with a prolonged retention of the memory trace in the CPAR task. Thymectomy resulted in restoration of conditioned reflexes lost after surgery. Cognitive functions were also improved in 18–24-month-old rats and following neurotoxic exposure. Thus, thymus peptides exert broad regulatory effects beyond immunity. The thymus also communicates with the central nervous system (CNS), potentially influencing cognitive processes like learning and memory.

Keywords: memory, conditioned reflexes, thymus, thymalin, tactivin, 5th fraction of thymosin

Author contribution: Kiseleva NM — concept development, conducting experiments described in the review, writing the review; Korolev AG — conducting the experiments described in the review, discussing the results; Inozemtsev AN — scientific management of the project, discussion of the results; Romanov BK — project supervision, formal analysis.

✉ **Correspondence should be addressed:** Nina M. Kiseleva
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia; kiseleva.67@mail.ru

Received: 19.01.2026 **Accepted:** 28.01.2026 **Published online:** 16.02.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.001

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Активное изучение совместной работы регулирующих систем (нервной, иммунной и эндокринной) привело к созданию нового направления медицины и биологии: нейроиммуноэндокринологии. Без слаженной работы этих систем невозможна адаптация организма к изменяющимся условиям. В 1936 г. Ганс Селье, выдвинув свою теорию стресса, подчеркивал, что в этом процессе принимают участие и различные железы — гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось и тимус. Однако

долгое время тимусу отдавалась роль зависимой от стресса железы, которая подвергается инволюции под действием гормонов коры надпочечников. Подавляющее большинство исследований ограничено описанием тимуса как органа лимфопоэза, при этом даже в иммунологии пептиды тимуса (ПТ) описаны крайне поверхностно, часто на основании исследований, проведенных в 70–80 годах прошлого века, и, в сравнении с описанием гормонов других органов, их можно смело назвать

terra incognita данной науки. Например, для основного гормона тимуса — тимулина, открытого в 1977 г., до сих пор нет подробного описания рецепторов, сопряженных с ними внутриклеточных каскадов и их локализации. По данным базы Pubmed, количество исследований, посвященных тимулину, исчезающе мало, что, вероятно, может быть отчасти объяснено возрастной инволюцией тимуса и сопутствующим снижением продукции его пептидов. В поле нейробиологии достаточно подробно изучены иннервация тимуса волокнами автономной нервной системы и их нейромедиаторное обеспечение, что позволило расширить знания о механизме влияния ЦНС на иммунные функции организма. При этом возможность регуляции ПТ функций ЦНС, в отличие от множества других гормонов, представлена разрозненными и единичными исследованиями. Пионерские работы в этом вопросе были выполнены отечественными авторами в конце 80-х годов и представлены несколькими краткими сообщениями, описывающими поведенческие и нейрофизиологические эффекты введения тимозина фракции 5 (ТФ5). У крыс при выработке пищевого рефлекса ТФ5 уменьшал латентный период побега к кормушке и «сместил латерализацию моторного контроля в сторону левого полушария», что проявлялось в росте числа пищевого двигательных движений правой лапой и левосторонних поворотов [1]. У кроликов внутрижелудочковое введение ТФ5 в малых концентрациях в головной мозг увеличивало число оборонительных реакций, а также уменьшало латентный период и порог их возникновения в ответ на кожный ноцицептивный раздражитель. Эффект не устранялся налоксоном. Увеличение концентрации ТФ5 привело к противоположному эффекту в виде подавления оборонительных реакций [2]. У павианов ТФ5 снижал агрессию, в то время как миелопептиды оказывали противоположный эффект [3]. У макак-резусов ТФ5 увеличивал амплитуду вызванных потенциалов в соматосенсорной коре головного мозга в ответ на кинестетическую и ноцицептивную стимуляцию, но подавлял на тактильную [4]. На основании результатов авторы сделали вывод о вероятном алгезирующем действии ТП, однако новые работы других авторов показали анальгезирующие эффекты тимулина и его синтетического аналога при развитии воспаления [5].

Анализ литературы выявлял (и до сих пор продолжает выявлять) существенный пробел в представлениях о влиянии ПТ на электрофизиологические свойства нейронов, гомеостаз нейронов и глии, функциональное состояние головного мозга и психические функции. Это сделало актуальной задачей наши многолетние исследования по данной теме с упором на методики, позволяющие изучать процессы обучения и памяти лабораторных крыс на фоне введения иммунотропных препаратов. В ходе экспериментов было описано воздействие ПТ на память лабораторных грызунов, а также выдвинута оригинальная гипотеза о тимусе как органе стресс-лимитирующей системы [6–10], активность которого способна повышать устойчивость организма к нейротоксическим воздействиям [11], оказывает нейротропные и нейропротекторные эффекты [12–16]. Эти результаты особенно актуальны в связи со старением населения и ростом числа возрастных заболеваний ЦНС различной этиологии. Основные результаты нашего исследования были получены с 2009 по 2020 год на кафедре Высшей нервной деятельности МГУ им. М. В. Ломоносова [17–28].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все исследования проводились на крысах Wistar весом 180–200 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде и 12-часовым цикле свет-темнота.

Перед экспериментами один раз в сутки (в одно и то же время) опытным животным внутрибрюшинно (в объеме 0,5 мл) вводили исследуемые пептиды в течение 5 дней: тимулин в дозе 0,15 мг/кг; препарат полипептидов тимуса (тактивин, Патент № 2112523, 1998 г., Россия) в дозе 0,5 мг/кг; препарат 5-й фракции тимозина (Hoffman-La Roche Inc., Nutley) в дозе 0,25 мкг/кг и полипептиды селезенки, полученные аналогичным для получения тактивина способом в Лаборатории молекулярной иммунологии и биохимии ФГБУН «НИИ ФХМ» ФМБА России в дозе 0,5 мг/кг. В качестве эталонного препарата в группах сравнения вводили ноотропный препарат пирацетам в дозе 300 мг/кг, а контрольным животным — физиологический раствор.

Эксперименты проводили согласно принципам GLP (Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53434-2009 и положения международной конвенции European Communities Council Directives, November 24, 1986, 86/609/EEC).

Описание методик мы приводим в сокращенном изложении.

Условный рефлекс пассивного избегания вырабатывали в стандартной двухкамерной установке (УРПИ) и модифицированной трехкамерной (мУРПИ). Стандартная камера для УРПИ состояла из двух отсеков — закрытого темного и стартового освещенного, разделенных между собой перегородкой с отверстием для перехода. В темном отсеке пол был электрифицированным и позволял наносить удары током (0,8 мА). Перед выработкой рефлекса и в дни последующих тестирований крысу помещали в светлый отсек спиной к отверстию, ведущему в темный отсек. В момент захода в темный отсек животное подвергалось ударам тока — до момента возврата в светлый отсек или через 5 с, если крыса не покидала темный [29]. Через 24 часа, 3 дня, одну и две недели после выработки УРПИ крысу снова помещали в светлый отсек и регистрировали латентный период (ЛП) захода в темный. Тест останавливали, когда животное входило в темный отсек камеры или через 180 с, если крыса не покидала светлый. В мУРПИ [21, 30] использовался тот же протокол обучения, но присутствовал дополнительный темный отсек, и таким образом освещенный отсек располагался посередине. Указанная модификация позволяла добавить пространственный компонент к формируемому следу памяти об ударе током, так как в стандартном исполнении не всегда очевидно, почему животное избегает удара током — из-за страха или снижения уровня тревоги и, как следствие, уменьшения избегания открытых ярко-освещенных пространств. Кроме того, в данной модификации можно дополнительно регистрировать выбор отсека. В данной установке также фиксировали ЛП захода в один из отсеков. Отсек, в котором крыса получала удар током, именовали «опасный», а в котором не получала — «безопасный» [29].

Условный рефлекс активного избегания (УРАИ) вырабатывали у крыс в челночной камере с электрифицированным полом. Через 10 с изолированного действия условного раздражителя (звук частотой 700 Гц) на пол подавался безусловный раздражитель —

электрический ток (0,7 мА) не более 10 с. Переход крысы в другую половину камеры во время действия тока (реакция избегания) приводил к прекращению действия обоих раздражителей. Если животное осуществляло переход только при действии условного раздражителя (реакция избегания), воздействие безусловного раздражителя не происходило, а звук выключался [31]. Выработка УРАИ осуществлялась ежедневно (по 25 предъявлений с межсигнальным периодом 30 с) в течение 7 дней до формирования устойчивого рефлекса. Критерием «обучения» считалось более 80% реакций избегания от числа предъявлений [29].

Пищедобывательный условный рефлекс (ПУР) вырабатывали по методике Т. А. Меринг (1988) [32]. После 12-часовой пищевой депривации животных помещали в установку для выработки рефлекса, которая представляла из себя камеру с отверстием в одной из стенок. С внутренней стороны камеры под отверстием находилась платформа, встав на которую животное могло получить корм из отверстия. Условным раздражителем являлось 15-секундное звучание тона частотой 400 Гц. За время подачи условного раздражителя животное должно было взять пищу (положительная реакция), в таком случае действие условного раздражителя прекращалось. Продолжительность выработки ПУР — 5 дней. Каждый опыт состоял из 11 предъявлений с межсигнальным периодом 60 с. Критерием выработки рефлекса считалось 80% положительных реакций [29].

Тимэктомия и ложную операцию проводили животным в возрасте трех недель. Каждая группа животных (с тимэктомией и ложнооперированных) была разделена на подгруппы. На следующий день крысам начинали внутрибрюшинно через день вводить или препараты ПТ (тактивин и тимулин), или физиологический раствор (контрольные животные). Спустя месяц после операции приступали к выработке УРАИ [22].

Статистическую обработку результатов проводили в компьютерной программе «Statistica 8.0» с использованием непараметрического критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние препаратов тимуса на выработку условного рефлекса пассивного избегания

Методику выработки УРПИ используют в качестве базисной модели для оценки влияния веществ на формирование и воспроизведение памятного следа как в норме, так и при амнезии. Несколько серий экспериментов в 2011–2014 гг. показали [18, 20, 21], что у животных до формирования УРПИ ЛП захода в темный отсек во всех группах колебался в пределах от 2 до 6 с и статистически значимо не отличался. Воздействие безусловного раздражителя во всех группах вызывало многократное увеличение ЛП захода в темный отсек во всех группах по сравнению с ЛП до выработки УРПИ ($p < 0,001$), при этом животные, которым вводили ноотропный препарат сравнения (пирацетам) во все дни тестирования, не заходят в опасный отсек. Под действием ПТ (тактивина, 5-й фракции тимозина и тимулина) наблюдается статистически значимое увеличение ЛП через 1 и 2 недели по сравнению с контрольной группой, которой вводили физиологический раствор, а пептиды селезенки вызвали статистически значимое увеличение ЛП захода в темный отсек относительно контроля только через 24 часа и 3 дня [18, 20, 21]. В качестве иллюстрации данных эффектов приведены данные одного из экспериментов 2014 г. (табл. 1). Таким образом, на фоне полипептидов тимуса отмечается пролонгированное сохранение памятного следа, в то время как на фоне действия полипептидов селезенки наблюдалось быстрое угасание данного эффекта.

В модифицированной установке УРПИ (мУРПИ) крысы до выработки рефлекса быстро заходили в темный отсек, как и в стандартной модели. Также через сутки после выработки рефлекса наблюдали многократное статистически значимое увеличение ЛП захода в «опасный» отсек во всех группах ($p < 0,001$). В табл. 2 представлены данные одной из серий экспериментов 2014 г. На фоне препаратов ПТ (тактивина, тимулина и 5-й фракции тимозина) и препарата сравнения пирарцетама наблюдалось

Таблица 1. ЛП входа животных в темный отсек после стандартной выработки УРПИ

Временные точки	Латентный период заходов животных в темный отсек, с					
	Группа с тактивинном	Группа с тимулином	Группа с 5-й фракцией тимозина	Группа с пептидами селезенки	Группа контроля	Группа с пирарцетамом
До выработки УРПИ	3,1 + 0,5	3,3 + 0,7	3,5 + 0,5	4,2 + 0,8	3,2 + 0,5	2,8 + 0,3
24 часа	138,3 + 4,5 [^]	139,0 + 4,6 [^]	137,8 + 2,8 [^]	150,4 + 1,3 ^{^*}	130,2 + 3,5 [^]	180,0 ^{^*}
3 дня	118,3 + 3,4	126,3 + 0,5 [*]	117,4 + 3,1	116,3 + 2,1	111,7 + 1,8	180,0 [*]
1 неделя	120,3 + 0,5 [*]	120,3 + 0,8 [*]	119,1 + 1,2 [*]	109,0 + 0,7	108,3 + 2,5	180,0 [*]
2 недели	120,5 + 2,2 [*]	121,2 + 0,3 [*]	120,0 + 1,5 [*]	100,3 + 1,1	100,3 + 1,3	180,0 [*]

Примечания: n (в каждой группе) = 20; [^] — $p < 0,001$ относительно ЛП до выработки УРПИ; * — $p < 0,05$ относительно контроля.

Таблица 2. ЛП заходов животных в «опасный» отсек после выработки УРПИ в модифицированной установке

Временные точки	Латентный период заходов животных в темный отсек, с					
	Группа с тактивинном	Группа с тимулином	Группа с 5-й фракцией тимозина	Группа с пептидами селезенки	Группа контроля	Группа с пирарцетамом
До выработки УРПИ	3,8 + 0,6	3,1 + 0,5	3,3 + 0,6	4,6 + 0,5	5,4 + 0,8	2,8 + 0,3
24 часа	146,5 + 2,7 ^{^*}	158,3 + 3,5 ^{^*}	145,3 + 2,5 ^{^*}	138,3 + 4,5 ^{^*}	60,1 + 9,2 [^]	180,0 ^{^*}
3 дня	139,4 + 1,5 [*]	147,8 + 0,8 [*]	139,2 + 3,3 [*]	106,5 + 1,9 [*]	58,7 + 5,5	180,0 [*]
1 неделя	128,5 + 3,3 [*]	130,7 + 1,3 [*]	127,6 + 2,6 [*]	60,0 + 4,6	46,6 + 6,1	180,0 [*]
2 недели	125,7 + 2,8 [*]	130,1 + 3,3 [*]	124,4 + 6,1 [*]	56,6 + 3,7	46,3 + 1,2	167,4+3,2 [*]

Примечания: n (в каждой группе) = 20; [^] — $p < 0,001$ относительно ЛП до выработки мУРПИ; * — $p < 0,05$ относительно контроля.

статистически значимое увеличение ЛП захода в опасный отсек относительно ЛП животных контрольной группы на протяжении всего периода наблюдений (табл. 2). На фоне полипептидов селезенки, как и в опытах с применением стандартной модели УРПИ, статистически значимое увеличение ЛП захода в «опасный» темный отсек наблюдалось только в первые три дня.

Был также проведен анализ влияния препаратов на выбор «безопасного» темного отсека (в котором животное при выработке рефлекса не получало удар током) в модифицированной установке УРПИ. На фоне препаратов ПТ и стандартного ноотропного препарата (пирацетама) животные предпочитали заходить в «безопасный» темный отсек, в то время как у животных контрольной группы этот эффект не наблюдался [21].

Результаты анализа оценки эффектов ПТ позволяют сделать заключение о достижении длительного мнемоторного действия пептидов при выработке УРПИ как в стандартной, так и в модифицированной установках. По сравнению с формированием временной связи между экспериментальной обстановкой и током в стандартной модели УРПИ, в модифицированной установке присутствует более сложная задача: запоминание места воздействия тока, пространственная дифференцировка и выбор безопасного отсека. Успешное решение этой задачи животными на фоне действия полипептидов тимуса дает основание говорить о наличии ноотропной активности у ПТ, связанной с пространственной памятью [29].

Влияние препаратов тимуса на выработку условного рефлекса активного избегания

Выработка УРАИ у животных опытных групп, получавших ПТ и пирацетам, происходила быстрее, чем в контрольной группе и на фоне пептидов селезенки [8, 17–20, 33, 34]. На рисунке 1 представлены результаты одного из экспериментов 2017 г., подтверждающие данный тезис.

Помимо ускорения формирования рефлекса полипептиды тимуса уменьшали ЛП перехода через отверстие на фоне действия условного раздражителя во все дни эксперимента. Также стоит отметить, что в межсигнальном периоде у крыс, получавших ПТ или

пирацетам, наблюдались элементы исследовательской активности и они предпочитали находиться возле отверстия в перегородке или в центре камеры, в то время как контрольные животные находились неподвижно далеко от отверстия, предпочитая углы камеры [22].

Влияние пептидов тимуса на выработку пищевого условного рефлекса

Результаты выработки ПУР были аналогичны [25, 35] выработке рефлексов с отрицательным подкреплением и при внутрибрюшинном [19, 25], и при интраназальном [36] способах введения.

На рисунке 2 представлены полученные результаты оценки динамики выработки ПУР на фоне введения тимулина у животных разного возраста.

Таким образом, исследуемые ПТ (тактивин, 5-я фракция тимозина и тимулин) по своим эффектам в различных методиках выработки условных рефлексов, как с отрицательным, так и с положительным подкреплением, аналогичны действию ноотропного препарата пирацетам, что может указывать на возможное наличие у них мнемоторных свойств.

Влияние пептидов тимуса на восстановление способности к выработке условных рефлексов у тимэктомизированных крыс

Доказательством участия тимуса в процессах обучения являются последствия тимэктомии. Тимэктомии проводили у трех недельных крысят, для коррекции состояния в дальнейшем им вводили в течение месяца ПТ [22, 26, 37, 38] и через месяц приступали к выработке условных рефлексов. У ложнопериоперированных животных не было изменений в выработке условных рефлексов. У животных после тимэктомии выработать условные рефлексы не удалось ни в одной из серий экспериментов, в то время как при коррекции состояния после тимэктомии пептидными препаратами тимуса или тимулином способность к обучению восстанавливалась в полном объеме, как при выработке УРАИ, так и при выработке ПУР. Динамику выработки условных рефлексов после тимэктомии оценивали в экспериментах 2018–2019 гг. Животным

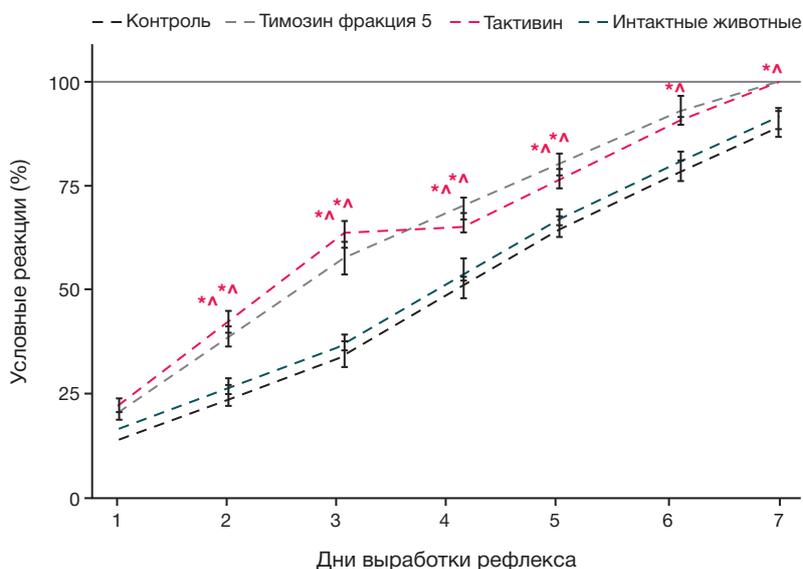


Рис. 1. Выработка УРАИ: n (в каждой группе) = 10; * — $p < 0,05$ относительно контроля, λ — $p < 0,05$ относительно интактных животных

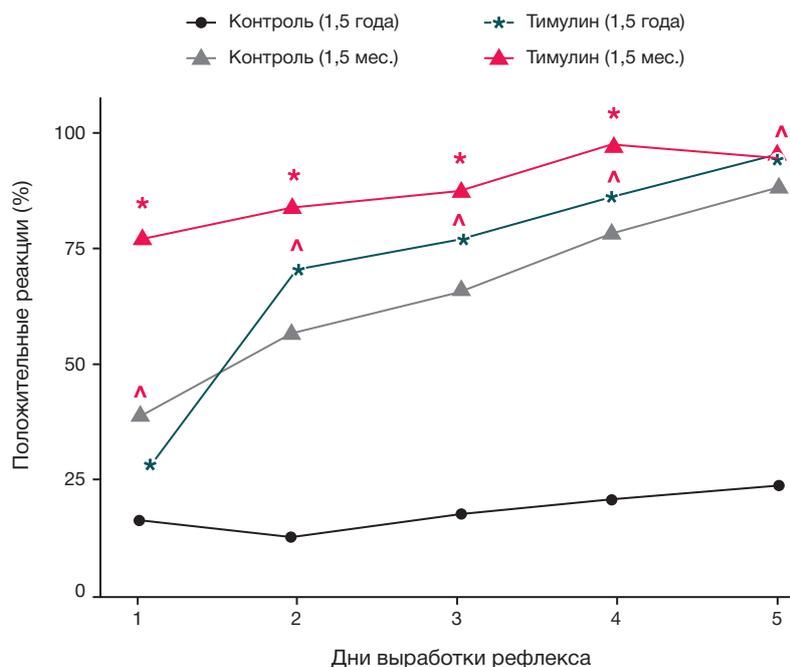


Рис. 2. Выработка пищевого условного рефлекса у крыс различного возраста; n (в каждой группе) = 25; * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем (1,5 месяца), Δ — $p < 0,05$ по сравнению с контролем (1,5 года)

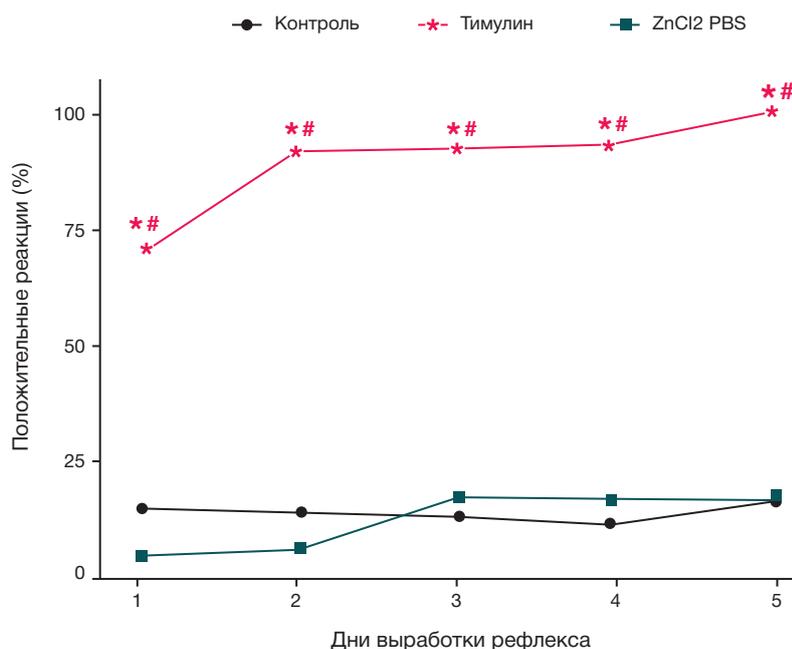


Рис. 3. Выработки пищевого условного рефлекса на тон у тимэктомированных животных; n (в каждой группе) = 15; * — $p < 0,05$ относительно контроля; # — $p < 0,05$ относительно $ZnCl_2$ в PBS

первой контрольной группы с тимэктомией вводили физиологический раствор, животным второй контрольной группы с тимэктомией вводили также внутривенно 0,05% раствор $ZnCl_2$ в PBS (используем в качестве растворителя тимулина). Как показано на рисунках 3 и 4, выработать условные рефлексы у животных контрольных групп не удалось, в то время как тимулин привел к полному восстановлению процессов обучения как с положительным (рис. 3), так и с отрицательным (рис. 4) подкреплением.

Снижение способности к обучению при тимэктомии уже было показано ранее на мышах [39–41], однако в этих работах не проводилась коррекция данного состояния ПТ. В наших работах [22, 26, 37, 38] показано, что пептидные

препараты тимуса и тимулин устраняют нарушения когнитивных функций, вызванные тимэктомией.

Влияние пептидов тимуса на восстановление способности к выработке условных рефлексов при старении и нейротоксическом воздействии

Восстановление обучения крыс под действием ПТ происходило не только после тимэктомии, но и при старении и различных нейротоксических воздействиях.

Эксперименты на старых животных (крысы 18–24 мес.) показали, что старение приводило к ухудшению формирования условных рефлексов, как с положительным,

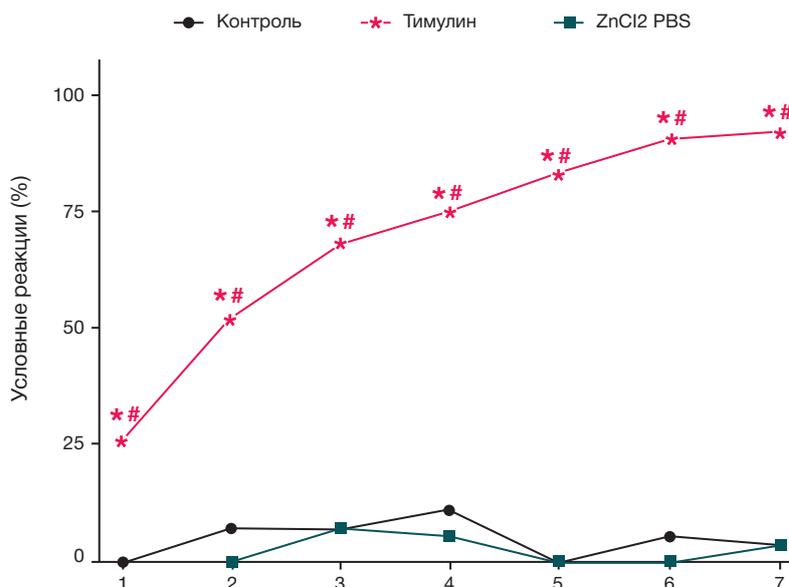


Рис. 4. Выработка УРАИ у тимэктомированных животных: n (в каждой группе) = 15; * — $p < 0,05$ относительно контроля; # — $p < 0,05$ относительно $ZnCl_2$ в PBS

так и с отрицательным подкреплением. ПТ способствовали восстановлению способности к обучению у животных этой возрастной группы [23–25]. Также показано, что ПТ препятствуют нейротоксическому влиянию на обучение и память, как при интоксикации тяжелыми металлами [11], так и при однократном интраназальном введении нейротоксина метилфенилтетрагидропиридина (МФТП) [24, 28].

Возможные механизмы действия пептидов тимуса на ЦНС

1. Есть основания рассматривать тимус как часть опиоидной системы организма, регулирующей физиологическую и психическую реакцию на стресс. ПТ, в частности тактивин и тимулин, обладают анальгетической активностью, которая блокируется антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном [42]. Показано, что компоненты тимозина фракции 5 содержат лиганды, аналогичные β -эндорфину и мет-энкефалину, а также способны связываться с соответствующими рецепторами нервных клеток головного мозга [43], а тимэктомия приводит к снижению уровня β -эндорфина в крови [44]. На данный момент хорошо известно, что опиоидные пептиды оказывают выраженные мнотропные эффекты, оказывая влияние на системы кратковременной и долговременной памяти, а также вовлечены в работу систем подкрепления и мотиваций, способны изменять активность ацетилхолинергических и дофаминовых нейронов головного мозга, влияя на развитие патологических пристрастий.
2. ПТ обладают противовоспалительными эффектами, заключающимися в ингибировании провоспалительных каскадов и снижении продукции провоспалительных цитокинов, что показано в том числе с использованием животных моделей рассеянного склероза и системного воспаления, вызванного введением ЛПС [45, 46]. В нейроиммунологии воспаление в ЦНС рассматривается как одно из центральных звеньев

в патогенезе тревожности и депрессии, нарушений памяти и нейродегенеративных заболеваний. Введение ЛПС является провоспалительной моделью депрессивно-подобного состояния у грызунов, которое может быть скорректировано в том числе эндогенными пептидами. Также в нескольких работах показано, что ПТ способны влиять на активность макрофагов [47]. Возможно, и активированная по провоспалительному фенотипу микроглия также могла бы рассматриваться в качестве мишени ПТ. Рассмотренные анальгетические эффекты ТФ5, тимулина и его синтетического аналога могут быть опосредованы обоими механизмами одновременно. Ноцицепция связана в том числе и с ацетилхолинергической передачей, в частности, с активацией никотинового рецептора-альфа7 субтипа, которые могут быть потенцированы пептидным аналогом тимулина [48]. Данный субтип рецепторов также критически значим для памяти и когнитивных функций, поэтому воздействие на него в ЦНС могло бы объяснить мнотропные эффекты ПТ [49–51].

3. Мнотропное действие ПТ сходно с ноотропными препаратами [52]. Удаление тимуса в ходе тимэктомии оказывает отрицательный мнотропный эффект, снижая способность к обучению и памяти [40, 41, 53]. При этом выявляются изменения в балансе катехоламинов головного мозга. Тимэктомия привела к снижению концентрации норадреналина в коре, обонятельных луковицах, стриатуме, миндалине и гипоталамусе. В обонятельных луковицах также происходило снижение дофамина, а во фронтальной коре 5-гидрокситриптамина [53, 54]. В работах Zhang Y, Saito H, Nishiyama N. (1994) было показано, что у тимэктомированных животных нарушаются процессы обучения [40], позднее этот же коллектив вновь подтвердил свои данные [39, 41].

У животных без тимэктомии на фоне ПТ происходит статистически значимое увеличение уровня норадреналина во фронтальной коре, гипоталамусе и стриатуме; дофамина — в гипоталамусе,

серотонина — во фронтальной коре, миндалине и стриатуме [55, 56]. Данные нейрохимические изменения имеют противоположную направленность относительно изменений, описанных у тимэктомированных животных [53, 54]. В то же время у животных без обучения внутрижелудочковое введение тимулина привело к снижению уровней НА и ДА в гипоталамусе и росту уровня серотонина (5-НТ) в среднем мозге [57].

- Полученный у тимэктомированных животных профиль моноаминов имеет сходство с балансом нейромедиаторов в моделях депрессии у грызунов, в том числе и после введения ЛПС [58, 59]. Данные нарушения также могут быть связаны с нарушением в работе опиоидной системы и активацией провоспалительных каскадов. Процессы обучения и памяти связаны с цитокинами и каскадами, которые находятся под контролем в том числе и тимуса [47, 60].
- Исходя из имеющихся данных, наиболее вероятной мишенью для ПТ в головном мозге является гипоталамус [61], различные отделы которого вовлечены в формирование оборонительных и пищевых инструментальных рефлексов [62], контролируют различные когнитивные функции [63, 64]. В упомянутой выше работе введение ТФ5 снижало внутривидовую агрессию павианов, что может быть связано с воздействием ПТ на гипоталамические центры агрессии. Внутривидовая агрессия регулируется активностью как медио-вентрального, так и латерального гипоталамуса [65], причем активность последнего повышается на фоне дефицита глюкокортикоидов. Связь ТП и гипоталамуса также прослеживается и в ранних работах с тимэктомией на макаках, у которых операция снижала секрецию АКТГ и кортизола [44], а введение ТФ5 стимулировало выработку АКТГ и кортикостерона/кортизола [66].

Литература

- Добрынин В. П., Федан В. А., Орбачевская И. Ю. Влияние тимозина и В-активина на латерализацию сенсомоторного контроля у крыс. *Бюлл. exper. биол. мед.* 1989; 8: 139–142.
- Орбачевская И. Ю., Федан В. А., Добрынин В. П. Изменение активности нейронов вентрамедиальной области гипоталамуса при действии тимозина. *Докл. АН СССР.* 1989; 2: 500–503.
- Федан В. А., Войт Н. А., Захарова Л. А. и др. Разнонаправленные изменения зоосоциального поведения у павианов гамадрилов при введении медиаторов клеточного и гуморального иммунитета — тимозина и миелопептидов. *Докл. АН СССР.* 1989; 307(4): 1013–1015.
- Федан В. А., Саканделидзе О. Г., Урманчева Т. Г. и др. Влияние тимозина на передачу афферентных сигналов в соматосенсорной системе макак-резусов. *Докл. АН СССР.* 1987; 292(4): 1010–1012.
- Safieh-Garabedian B, Nomikos M, Saadé N. Targeting inflammatory components in neuropathic pain: The analgesic effect of thymulin related peptide. *Neurosci Lett.* 2019; 702: 61–65. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.11.041
- Киселева Н. М., Арион В. Я., Зими́на И. В., Москвина С. Н., Иноземцев А. Н. Тимус и стресс-лимитирующая система. *Аллергология и иммунология.* 2009; 10(3): 365–367.
- Киселева Н. М., Иноземцев А. Н. Возможная роль тимуса в работе стресс-лимитирующей системы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2010; 3: 13–20.
- Киселева Н. М., Новоселецкая А. В., Иноземцев А. Н., Зими́на И. В., Арион В. Я. Пептиды тимуса в регуляции стресса. *Медицинский академический журнал.* 2013; 13(3): 64–70. DOI: 10.17816/MAJ13364-70
- Korolev AG, Novoseletskaia AV, Kiseleva NM. Stress-protective action of thymus peptides concerning aging rats. *Medical academic journal.* 2019; 19(S): 170–172. Режим доступа URL: <https://journals.eco-vector.com/MAJ/article/view/19383> (дата обращения 09.01.2026).
- Павлов Д. А., Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Иноземцев А. Н., Зими́на И. В., Арион В. Я. Влияние пептидов тимуса на эмоциональный стресс у тимэктомированных животных. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».* 2014; 16(4): 68–71.
- Иноземцев А. Н., Бокиева С. Б., Крючкова А. В., Киселева Н. М., Белова О. В., Москвина С. Н. и др. Иммунотропный препарат тактивин противодействует нейротоксическому влиянию тяжелых металлов на обучение и память крыс. *Российский иммунологический журнал.* 2011; 5(14) (3–4): 274–278.
- Xiong Y, Zhang Y, Mahmood A, Meng Y, Zhang ZG, Morris DC et al. Neuroprotective and neurorestorative effects of thymosin beta4 treatment initiated 6 hours post injury following traumatic brain injury in rats. *J Neurosurg.* 2012; 116(5): 1081–1092. DOI: 10.3171/2012.1.JNS111729
- Xiong Y, Mahmood A, Meng Y, Zhang Y, Zhang ZG, Morris DC et al. Treatment of traumatic brain injury with thymosin beta4 in rats. *J Neurosurg.* 2011; 114(1): 102–115. DOI: 10.3171/2010.4.JNS10118
- Morris DC, Chopp M, Zhang L, Zhang ZG. Thymosin beta4: A candidate for treatment of stroke? *Ann NY Ac ad Sci.* 2010; 1194: 112–117. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05469.x
- Morris DC, Chopp M, Zhang L, Lu M, Zhang ZG. Thymosin beta4 improves functional neurological outcome in a rat model of embolic

ВОПРОСЫ И БЕЛЫЕ ПЯТНА

Стоит принять во внимание, что доказательная база в отношении достоверности наших рассуждений о вероятных механизмах влияния ПТ на ЦНС пополняется крайне медленно и предполагает ряд допущений. Предстоит выяснить, оказывают ли ПТ прямое действие на нервную ткань или опосредованы иными механизмами, например синтезом цитокинов нервными клетками, эндотелием сосудов или глией? Существуют ли и если «да», то где локализованы, рецепторы к ПТ в ЦНС? Какую роль играет внетимическая продукция ПТ в реализации адаптивного ответа организма на стрессирующие факторы различной природы (тяжелые металлы, травмы, психоэмоциональный стресс и т.д.)? Исключается ли тимус с возрастом из стресс-лимитирующей системы? Затрагивает ли инволюция тимуса функции ЦНС и связана ли она с развитием каких-либо возрастных нейродегенеративных заболеваний?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая полученные данные, можно предположить, что в основе мнемотропного действия пептидов тимуса может лежать изменение активности различных ядер гипоталамуса, активность которых регулируется двумя путями: 1) непосредственным влиянием пептидов тимуса на центральные рецепторы с последующим развитием опиоидно-подобных эффектов; 2) опосредовано через цитокиновые каскады. Таким образом, тимус, продуцируя свои полипептиды, в частности тимулин, не только выполняет важную роль в регуляции иммунной системы, но и принимает активное участие в формировании когнитивных функций, и поддержании гомеостаза ЦНС, в первую очередь на ранних этапах развития, когда активно формируются синаптические связи и механизмы регуляции стресса.

- stroke. *Neuroscience*. 2010; 169(2): 674–682. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.017
16. Reggiani PC, Morel GR, Cónsole GM, Barbeito CG, Rodriguez SS, Brown OA et al. The Thymus–Neuroendocrine Axis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1153: 98–106. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2008.03964.x
 17. Киселева Н. М., Новоселецкая А. В., Зимина И. В., Москвина С. Н., Иноземцев А. Н., Арион В. Я. и др. Влияние тактивина на поведение и обучение крыс. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2010; 1: 23–26.
 18. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Иноземцев А. Н., Белова О. В., Зимина И. В., Арион В. Я. Мнемотропные свойства иммунокорректирующего препарата тимуса тактивина. *Аллергология и иммунология*. 2011; 12(3): 255–257.
 19. Киселева Н. М., Новоселецкая А. В., Воеводина Е. Б., Козлов И. Г., Иноземцев А. Н. Количественная оценка обучения и памятного следа при изучении мнемотропных свойств иммуностимулирующих препаратов. *Бюлл. эксперимент. биол. и мед.* 2012; 154(2): 233–6. DOI: 10.1007/s10517-012-1920-4
 20. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Zimina IV, Inozemtsev AN, Belova OV, Arion VJa. Mnemotropic effect of thymus preparations on formation of conditioned responses with negative reinforcement in rats. In: *European Science and Technology [Text]: materials of the VI international research and practice conference, Munich, December 27th–28th, 2013/ publishing office Vela Verlag Waldkraiburg — Munich — Germany*. 2013; 1: 52–55.
 21. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Белова О. В., Зимина И. В., Москвина С. М., Быстрова О. В. и др. Влияние иммуноактивных препаратов на формирование условного рефлекса пассивного избегания. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2014; 7–8: 25–29. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1106
 22. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Зимина И. В., Быстрова О. В., Белова О. В., Иноземцев А. Н. и др. Препарат полипептидов тимуса тактивин восстанавливает обучение и память у тимэктомизированных крыс. *Бюлл. экспер. биол. и мед.* 2015; 159(5): 580–583.
 23. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Иноземцев А. Н. Пептиды тимуса: мнемотропные свойства в норме и при старении. *Электронный научно-образовательный Вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2016; 18(1): 6–11.
 24. Королев А. Г., Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Иноземцев А. Н. Пептиды тимуса ускоряют процесс обучения и памяти при болезни Паркинсона у крыс различного возраста. *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2016; 18(10): 24–28.
 25. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Иноземцев А. Н. Влияние гормона тимуса тимулина на формирование пищевого условного рефлекса у крыс различного возраста. *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2016; 18(12): 40–45.
 26. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Иноземцев А. Н. Влияние гормона тимуса тимулина на восстановление обучения и памяти у тимэктомизированных животных. *Российский иммунологический журнал*. 2017; 11(1): 79–83. Режим доступа URL: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/95> (дата обращения 09.01.2026).
 27. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Иноземцев А. Н. Изучение условного рефлекса пассивного избегания в трехкамерной установке: эффект пираретама, диазепамы и тактивина// Ж-л научных статей *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018; 20(9): 108–115. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-9
 28. Королев А. Г., Новоселецкая А. В., Киселева Н. М. Возможность коррекции пептидами тимуса нарушений обучения на модели паркинсоноподобного синдрома. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(6): 310–315. DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-6-310-315
 29. Киселева Н. М. Пептиды тимуса и их роль в регуляции стресса: диссертация ... доктора биологических наук: 03.03.01, 14.03.06. М., 2013.
 30. Иноземцев А. Н., Бельник А. П., Островская Р. У. Изучение условного рефлекса пассивного избегания в модифицированной трехкамерной установке. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007; 70 (2): 67–69.
 31. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991; 175–189.
 32. Меринг Т. А. Условнорефлекторная деятельность в процессе старения у белых крыс. *Журн. высш. нервн. деят.* 1988; 38(4): 667–673.
 33. Киселева Н. М., Новоселецкая А. В. Влияние иммуностимулирующих препаратов на процессы обучения и памяти. V Международный междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии». М.: МАКС Пресс, 2009; 122–123.
 34. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Зимина И. В., Белова О. В., Иноземцев А. Н., Арион В. Я. и др. Стресспротективный эффект пептидов тимуса. *Бюлл. экспер. биол. и мед.* 2014; 158(12): 715–718.
 35. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Иноземцев А. Н., Арион В. Я., Лосева Е. В., Зимина И. В. Влияние экстракта тимуса тактивина на формирование пищевого условного рефлекса у крыс. *Российский иммунологический журнал*. 2010; 4 (1): 83–87.
 36. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Зимина И. В., и др. Коррекция тревожности и нарушений памяти у тимэктомизированных животных препаратами пептидов тимуса: тимулином и пятой фракцией тимозина// *Аллергология и иммунология*. 2014; 15(4): 301–302.
 37. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN, Arion VY. Thymulin and Thymozin Fraction V on Accelerates the Process of Learning and Memory after Thymectomy. In: *Abstracts of V International symposium “Interaction of the Nervous and Immune Systems in Health and Disease”*. Saint Petersburg June 23–26 2015; 45–46.
 38. Новоселецкая А. В., Королев А. Г., Киселева Н. М. Мнемотропный эффект препаратов пептидов тимуса в норме и при патологии. II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Безопасность фармакотерапии: NOLI NOCERE!»: сборник тезисов (Казань, 16 мая, 2019 г.). Казань: Редакционно-издательский отдел. 2019; 94–95.
 39. Saito H, Nishiyama N, Zhang Y, Abe Y. Learning disorders in thymectomized mice: a new screening model for cognitive enhancer. *Behav Brain Res*. 1997; 83(2): 63–69. DOI: 10.1016/S0166-4328(97)86047-0
 40. Zhang Y, Saito H, Nishiyama N. Thymectomy-induced deterioration of learning and memory in mice. *Brain Res*. 1994; 658(1): 127–134. DOI: 10.1016/S0006-8993(09)90018-X
 41. Nishiyama N. Thymectomy-induced deterioration of learning and memory. *Cell Mol Biol*. 2001; 47(1): 161–165.
 42. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М. Возможные механизмы анальгетического эффекта пептидов тимуса. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(1): 44–48. DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-1-44-48
 43. Zozulya AA, Pschenichkin SP, Shchurin MR, Khomjakov JN, Besvershenko IA. Thymus peptides interacting with opiate receptors. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1985; 110(2): 284–8. DOI: 10.1530/acta.0.1100284
 44. Healy DL, Hodgen GD, Schulte HM, Chrousos GP, Loriaux DL, Hall NR et al. The thymus-adrenal connection: thymosin has corticotropin-releasing activity in primates. *Science*. 1983; 222(4630): 1353–5. DOI: 10.1126/science.6318312
 45. Novoselova EG, Khrenov MO, Glushkova OV, Lunin SM, Parfenyuk SB, Novoselova TV et al. Anti-inflammatory effects of IKK inhibitor XII, thymulin, and fat-soluble antioxidants in LPS-treated mice. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 724–838. DOI: 10.1155/2014/724838
 46. Lunin SM, Novoselova EG, Glushkova OV, Parfenyuk SB, Kuzekova AA, Novoselova TV et al. Protective effect of exogenous peroxiredoxin 6 and thymic peptide thymulin on BBB conditions in an experimental model of multiple sclerosis. *Arch Biochem Biophys*. 2023; 746: 109729. DOI: 10.1016/j.abb.2023.109729
 47. Lunin SM, Glushkova OV, Khrenov MO, Parfenyuk SB, Novoselova TV, Fesenko EE et al. Thymus peptides regulate activity of RAW 264.7 macrophage cells: inhibitory analysis and a role of signal cascades. *Expert Opin Ther Targets*. 2011; 15(12): 1337–46. DOI: 10.1517/14728222.2011.641952

48. Safieh-Garabedian B, Oz M, Bey RM, Ashoorb SA F, El-Agnaf OM et al. Involvement of the $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors in the anti-inflammatory action of the thymulin-related peptide (PAT). *Neuroscience*. 2013; 250: 455–66. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.07.031
49. Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry*. 2001; 49 (3): 258–67. DOI: 10.1016/S0006-3223(00)01094-5
50. Castner SA, Smagin GN, Piser TM, Wang Y, Smithc JS, Christian EP et al. Immediate and sustained improvements in working memory after selective stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Biol Psychiatry*. 2011; 69 (1): 12–8. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.08.006
51. Phenis D, Vunck SA, Valentini V, Arias H, Schwarcz R & Bruno JP. Activation of alpha7 nicotinic and NMDA receptors is necessary for performance in a working memory task. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020; 237 (6): 1723–1735. DOI: 10.1007/s00213-020-05495-y
52. Ус К. С., Крайнева В. А., Галаева И. П., Гарибова Т. Л., Островская Р. У., Воронина Т. А. Сравнительная активность ноопепта и пирацетампа на модели интрацеребральной посттравматической гематомы. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2006; 6(1–2): 1156–1163.
53. Song C, Earley B, Leonard B. E. Effect of chronic treatment with piracetam and tacrine on some changes caused by thymectomy in the rat brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997; 56 (4): 697–704. DOI: 10.1016/S0091-3057(96)00410-8
54. Song C. The effect of thymectomy and IL-1 on memory: implications for the relationship between immunity and depression. *Brain Behav Immun*. 2002 Oct; 16(5): 557–68. DOI: 10.1016/S0889-1591(02)00012-0
55. Киселева Н. М., Новоселецкая А. В., Иноземцев А. Н., Кудрин В. С., Клодт П. М., Наркевич В. Б. и др. Нейрохимическое изучение механизма действия полипептидного препарата тимуса (тактивина) при эмоциональном стрессе. *Вестник РУДН, серия Медицина*. 2011; 4: 143–148. Режим доступа URL: <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3580> (дата обращения 09.01.2026).
56. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М. Нейрохимическое изучение механизма действия пептидов тимуса при эмоциональном стрессе. *Российский медицинский журнал*. 2020; 26(4): 239–243. DOI: 10.17816/0869-2106-2020-26-4-239-243
57. Vécsei L, Faludi M, Najbauer J. The effect of “facteur thymique serique” (FTS) on catecholamine and serotonin neurotransmission in discrete brain regions of mice. *Acta Physiol Hung*. 1987; 69(1): 129–132.
58. Szelényi J, Vizi ES. The catecholamine cytokine balance: interaction between the brain and the immune system. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1113: 311–24. DOI: 10.1196/annals.1391.026
59. Imbeault S, Goigny M, Liu X, Erhardt S. Effects of IDO1 and TDO2 inhibition on cognitive deficits and anxiety following LPS-induced neuroinflammation. *Acta Neuropsychiatr*. 2020; 32(1): 43–53. DOI: 10.1017/neu.2019.44
60. Donzis EJ, Tronson NC. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences. *Neurobiol Learn Mem*. 2014; 115: 68–77. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.08.008
61. García L, Hinojosa L, Domínguez R, Chavira R., Rosas P. Effects of injecting thymulin into the anterior or medial hypothalamus or the pituitary on induced ovulation in prepubertal mice *Neuroimmunomodulation* 2005; 12(5): 314–20. DOI: 10.1159/000087111
62. Zheng H, Reiner DJ, Hayes MR, Rinaman L. Chronic Suppression of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor (GLP1R) mRNA Translation in the Rat Bed Nucleus of the Stria Terminalis Reduces Anxiety-Like Behavior and Stress-Induced Hypophagia, But Prolongs Stress-Induced Elevation of Plasma Corticosterone. *J Neurosci*. 2019; 39(14): 2649–2663. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2180-18.2019
63. Kesner AJ, Mozaffarilegha M, Thirtamara Rajamani K, Arima Y, Harony-Nicolas H, Hashimoto-dani Y. Hypothalamic Supramammillary Control of Cognition and Motivation. *J Neurosci*. 2023; 43(45): 7538–7546. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1320-23.2023
64. Burdakov D, Peleg-Raibstein D. The hypothalamus as a primary coordinator of memory updating. *Physiol Behav*. 2020; 223: 112988. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.112988
65. Haller J. The Role of the Lateral Hypothalamus in Violent Intraspecific Aggression-The Glucocorticoid Deficit Hypothesis. *Front Syst Neurosci*. 2018; 12: 26. DOI: 10.3389/fnsys.2018.00026
66. Hall NR, McGillis JP, Spangelo BL, Healy DL & Goldstein AL. Immunomodulatory peptides and the central nervous system. *Springer Semin Immunopathol*. 1985; 8(1–2): 153–164. DOI: 10.1007/BF00197253.

Reference

1. Dobrynin VP, Fedan VA, Orbachevskaya IYu. Vliyaniye timozina i V-aktivina na lateralizatsiyu sensomotornogo kontrolya u kry's. *Byull.e'ksper.biol.med*. 1989; (8): 139–142.
2. Orbachevskaya IYu, Fedan VA, Dobrynin VP. Izmeneniye aktivnosti nejronov ventramedial'noj oblasti gipotalamusa pri dejstvii timozina. *Dokl. ANSSSR*. 1989; 2: 500–503.
3. Fedan VA, Vojt NA, Zaxarova LA, et al. Raznonapravlennoye izmeneniya zoosotsial'nogo povedeniya u pavianov gamadrilov pri vedenii mediatorov kletochnogo i gumoral'nogo immuniteta — timozina i mielopeptidov. *Dokl. AN SSSR*. 1989; 307(4): 1013–1015.
4. Fedan VA, Sakandelidze OG, Urmancheva TG, et al. Vliyaniye timozina na peredachu afferentny'x signalov v somatosensornoj sisteme makak-rezusus. *Dokl. AN SSSR*. 1987; 292(4): 1010–1012.
5. Safieh-Garabedian B, Nomikos M, Saadé N. Targeting inflammatory components in neuropathic pain: The analgesic effect of thymulin related peptide. *Neurosci Lett*. 2019; 702: 61–65. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.11.041
6. Kiseleva NM, Arion VJa, Zimina IV, Moskvina SN, Inozemtsev AN. Timus i stress-limitirujushhaja Sistema. *Allergologija i immunologija*. 2009; 10(3): 365–367.
7. Kiseleva NM, Inozemtsev AN. The possible role of the thymus in the stress-limiting system. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2010; 3: 13–20.
8. Kiseleva NM, Novoseletskaia AV, Inozemtsev AN, Zimina IV, Arion VYa. Peptides of thymus in the regulation of stress. *Medical academic journal*. 2013; 13(3): 64–70. DOI: 10.17816/MAJ13364-70
9. Korolev AG, Novoseletskaia AV, Kiseleva NM. Stress-protective action of thymus peptides concerning aging rats. *Medical academic journal*. 2019; 19(S): 170–172. Available from URL: <https://journals.eco-vector.com/MAJ/article/view/19383> (accessed: 09.01.2026).
10. Pavlov DA, Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN, Zimina IV, Arion VYa. Influence of thymus peptides on emotional stress in thymectomized animals. *The journal of scientific articles “Health & education millennium”*. 2014; 16 (4): 68–71.
11. Inozemtsev AN, Bokieva SB, Kryuchkova AV, Kiseleva NM, Belova OV, Moskvina SN et al. Immunotropic medicinal preparation Tactivin prevents the heavy metals neurotoxic influence on learning capability and memory in rats. *Russian journal of immunology*. 2011; 5(14) (3–4): 274–278.
12. Xiong Y, Zhang Y, Mahmood A, Meng, Y, Zhang ZG, Morris DC et al. Neuroprotective and neurorestorative effects of thymosin beta4 treatment initiated 6 hours post injury following traumatic brain injury in rats. *J Neurosurg*. 2012; 116(5): 1081–1092. DOI: 10.3171/2012.1.JNS111729
13. Xiong Y, Mahmood A, Meng Y, Zhang Y, Zhang ZG, Morris DC et al. Treatment of traumatic brain injury with thymosin $\beta 4$ in rats. *J Neurosurg*. 2011; 114(1): 102–115. DOI: 10.3171/2010.4.JNS10118
14. Morris DC, Chopp M, Zhang L, Zhang ZG. Thymosin $\beta 4$: A candidate for treatment of stroke? *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1194: 112–117. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05469.x

15. Morris DC, Chopp M, Zhang L, Lu M, Zhang ZG. Thymosin $\beta 4$ improves functional neurological outcome in a rat model of embolic stroke. *Neuroscience*. 2010; 169(2): 674–682. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.017
16. Reggiani PC, Morel GR, Cónsole GM, Barbeito CG, Rodriguez SS, Brown OA, et al. The Thymus–Neuroendocrine Axis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1153: 98–106. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2008.03964.x
17. Kiseleva NM, Novoseletskaia AV, Zimina IV, Moskvina SN, Inozemtsev AN, Arion VYa. Effect of tactivin on the behaviour and learning in rats. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2010; (1): 23–6.
18. Novoselečkaja AV, Kiseleva NM, Inozemcev AN, Belova OV, Zimina IV, Arion VJa. Mnemotropnyye svojstva immunokorregirujushhego preparata timusa taktivina. *Allergologija i immunologija*. 2011; 12(3): 255–257.
19. Kiseleva NM, Novoseletskaia AV, Voevodina YB, Kozlov IG., Inozemtsev AN Quantitative evaluation of learning and memory trace in studies of mnemotropic effects of immunotropic drugs. *Bull Exp Biol Med*. 2012; 154(2): 233–6. DOI: 10.1007/s10517-012-1920-4
20. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Zimina IV, Inozemtsev AN, Belova O. V., Arion V. Ja. Mnemotropic effect of thymus preparations on formation of conditioned responses with negative reinforcement in rats. In: *European Science and Technology [Text]: materials of the VI international research and practice conference, Munich, December 27th-28th, 2013/ publishing office Vela Verlag Waldkraiburg — Munich — Germany, 2013; 1: 52–55.*
21. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Belova OV, Zimina IV, Moskvina SN, Bystrova OV et al. The impact of immunoactive drugs on passive avoidance response. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2014; 7–8: 25–29. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1106
22. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Zimina IV, Bystrova OV, Belova OV, Inozemtsev AN, et al. Thymus Polypeptide Preparation Tactivin Restores Learning and Memory in Thymectomized Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2015; 159: 623–625. DOI: 10.1007/s10517-015-3030-6
23. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN. The thymus prptides: mnemotropic properties in young and old rats. On line scientific @ educational Bulletin "Health and Education Millennium". 2016;18(1): 6–11.
24. Korolev AG, Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN. Thymic peptides are accelerates the process of learning and memory in rats of different ages affected by the Parkinson's disease. On line scientific @ educational Bulletin "Health and Education Millennium". 2016; 18(10): 24–28.
25. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN. Effect of thymus hormone thymuline on alimentary conditioning in rats of different ages. On line scientific @ educational Bulletin "Health and Education Millennium". 2016; 18(12): 40–45.
26. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN. Effect of thymic hormone thymuline to restore learning and memory in thymectomized animals. *Russian journal of immunology*. 2017; 11(1): 79–83. Available from URL: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/95> (accessed: 09.01.2026)
27. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN. The study of passive avoidance in a three-chamber apparatus: effects of Piracetam, Diazepam and Tactivin. *The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium"*. 2018; 20(9): 108–115. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-9
28. Korolev AG, Novoseletskaia AV, Kiseleva NM. Abnormality in learning on the model of Parkinson-like syndrome: the correctability by thymus peptides. *Russian Medicine*. 2018; 24(6): 310–315. DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-6-310-315
29. Kiseleva NM. Peptidy timusa i ih rol' v reguljacii stressa: dissertacija ... doktora biologicheskikh nauk: 03.03.01, 14.03.06 / Kiseleva Nina Mihajlovna. Moskva, 2013, 220 c. Available from URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006701367> (accessed: 09.01.2026)
30. Inozemtsev AN, Bel'nik AP, Ostrovskaya RU. Analysis of passive avoidance learning in a modified three-compartment setup. *Experimental and clinical pharmacology*. 2007; 70 (2): 67–69.
31. Buresh Ja, Bureshova O, H'juston Dzh P. Metodiki i osnovnye jeksperimenty po izucheniju mozga i povedenija. M.: Vysshaja shkola, 1991; 175–189.
32. Mering TA. Uslovnorefleksionnaja dejatel'nost' v processe starenija u belyh krysov. *Zhurn. vyssh nervn dejat*. 1988; 38(4): 667–673.
33. Kiseleva NM, Novoseletskaia AV. The influence of immunotropic drugs on learning and memory processes. In: *V International Congress "Neuroscience for Medicine and Psychology. M.: MAKS Press, 2009; 122–123.*
34. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Zimina IV, Belova O, Inozemtsev AN, Arion VJa. et al. Stress-Protective Effect of Thymic Peptides. *Bull Exp Biol Med*. 2015; 158:753–755. DOI: 10.1007/s10517-015-2854-4
35. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN, Arion VYa, Loseva EV, Zimina IV. Effect of thymus extract Tactivinum on alimentary conditioning in rats. *Russian journal of immunology*. 2010; 4 (13) (1): 83–87.
36. Novoselečkaja AV, Kiseleva NM, Zimina IV, Inozemcev AN, Arion VJa. Korrekcija trevozhnosti i narushenij pamjati u timjektomirovannykh zhivotnykh preparatami peptidov timusa: timulinom i pjatoj frakcije timozina// *Allergologija i immunologija*. 2014; 15(4): 301–302.
37. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN, Arion VY. Thymulin and Thymozin Fraction V on Accelerates the Process of Learning and Memory after Thymectomy//In: *Abstracts of V International symposium "Interaction of the Nervous and Immune Systems in Health and Disease". Saint Petersburg. June 23–26. 2015; 45–46.*
38. Novoselečkaja AV, Korolev AG, Kiseleva NM. Mnemotropnyj jeffekt preparatov peptidov timusa v norme i pri patologii. II Vserossijskaja nauchno-praktičeskaja konferencija s mezhdunarodnym uchastiem «Bezopasnost' farmakoterapii: «NOLI NOCERE!»: sbornik tezisov (Kazan', 16 maja, 2019 g.). Kazan': Redakcionno-izdatel'skij otdel. 2019; 94–95.
39. Saito H, Nishiyama N, Zhang Y, Abe Y. Learning disorders in thymectomized mice: a new screening model for cognitive enhancer. *Behav Brain Res*. 1997; 83(2): 63–69. DOI: 10.1016/S0166-4328(97)86047-0
40. Zhang Y, Saito H, Nishiyama N. Thymectomy-induced deterioration of learning and memory in mice. *Brain Res*. 1994; 658(1): 127–134. DOI: 10.1016/S0006-8993(09)90018-X
41. Nishiyama N. Thymectomy-induced deterioration of learning and memory. *Cell Mol Biol*. 2001; 47(1): 161–165.
42. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM. Possible mechanisms of thymus peptides analgesic endpoint. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019; 25(1): 44–48. DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-1-44-48
43. Zozulya AA, Pschenichkin SP, Shchurin MR, Khomjakov JN, Besvershenko IA. Thymus peptides interacting with opiate receptors. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1985; 110(2): 284–8. DOI: 10.1530/acta.0.1100284
44. Healy DL, Hodgen GD, Schulte HM, Chrousos GP, Loriaux DL, Hall NR et al. The thymus-adrenal connection: thymosin has corticotropin-releasing activity in primates. *Science*. 1983; 222(4630): 1353–5. DOI: 10.1126/science.6318312
45. Novoselova EG, Khrenov MO, Glushkova OV, Lunin SM, Parfenyuk SB, Novoselova TV et al. Anti-inflammatory effects of IKK inhibitor XII, thymulin, and fat-soluble antioxidants in LPS-treated mice. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 724838. DOI: 10.1155/2014/724838
46. Lunin SM, Novoselova EG, Glushkova OV, Parfenyuk SB, Kuzekova AA, Novoselova, TV et al. Protective effect of exogenous peroxiredoxin 6 and thymic peptide thymulin on BBB conditions in an experimental model of multiple sclerosis. *Arch Biochem Biophys*. 2023; 746: 109729. DOI: 10.1016/j.abb.2023.109729.
47. Lunin SM, Glushkova OV, Khrenov MO, Parfenyuk SB, Novoselova TV, Fesenko EE et al. Thymus peptides regulate activity of RAW 264.7 macrophage cells: inhibitory analysis and a role of signal cascades. *Expert Opin Ther Targets*. 2011; 15(12): 1337–46. DOI: 10.1517/14728222.2011.641952
48. Safieh-Garabedian B, Oz M, Bey RM, F. Ashoorb SA, El-Agnaf OM, et al. Involvement of the $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors in the anti-inflammatory action of the thymulin-related peptide (PAT). *Neuroscience*. 2013; 250: 455–66. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.07.031

49. Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry*. 2001; 49 (3): 258–67. DOI: 10.1016/S0006-3223(00)01094-5
50. Castner SA, Smagin GN, Piser TM, Wang Y, Smithc JS, Christian EP et al. Immediate and sustained improvements in working memory after selective stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Biol Psychiatry*. 2011; 69 (1): 12–8. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.08.006
51. Phenis D, Vunck SA, Valentini V, Arias H, Schwarcz R & Bruno JP. Activation of alpha7 nicotinic and NMDA receptors is necessary for performance in a working memory task. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020; 237 (6): 1723–1735. DOI: 10.1007/s00213-020-05495-y
52. Us KS, Krayneva VA, Galayeva IP, Garibova TL, Ostrovskaya RU, Voronina TA. Sravnitel'naya aktivnost' noopepta i piratsetamp na modeli intratserebral'noy posttravmaticheskoy gematomy. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2006; 6(1–2): 1156–1163.
53. Song C, Earley B, Leonard BE. Effect of chronic treatment with piracetam and tacrine on some changes caused by thymectomy in the rat brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997; 56 (4): 697–704. DOI: 10.1016/S0091-3057(96)00410-8
54. Song C. The effect of thymectomy and IL-1 on memory: implications for the relationship between immunity and depression. *Brain Behav Immun*. 2002 Oct; 16(5): 557–68. DOI: 10.1016/S0889-1591(02)00012-0
55. Kiseleva NM, Novoseletskaia AV, Inozemtsev AN, Kudrin VS, Klodt PM, Narkevich VB. et al. The mechanism of action of thymus derived polypeptide (T-activin) in experimental emotional stress model: a neurochemical study. *RUDN Journal of Medicine*. 2011; 4: 143–148. Available from URL: <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3580> (accessed: 09.01.2026).
56. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM. Neurochemical study of the mechanism of action of thymus peptides in emotional stress. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2020; 26(4): 239–243. DOI: 10.17816/0869-2106-2020-26-4-239-243
57. Vécsei L, Faludi M, Najbauer J. The effect of “facteur thymique serique” (FTS) on catecholamine and serotonin neurotransmission in discrete brain regions of mice. *Acta Physiol Hung*. 1987; 69(1): 129–132.
58. Szelényi J, Vizi ES. The catecholamine cytokine balance: interaction between the brain and the immune system. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1113: 311–24. DOI: 10.1196/annals.1391.026
59. Imbeault S, Goigny M, Liu X, Erhardt S. Effects of IDO1 and TDO2 inhibition on cognitive deficits and anxiety following LPS-induced neuroinflammation. *Acta Neuropsychiatr*. 2020; 32(1): 43–53. DOI: 10.1017/neu.2019.44
60. Donzis EJ, Tronson NC. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences. *Neurobiol Learn Mem*. 2014; 115: 68–77. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.08.008
61. García L, Hinojosa L, Dominguez R, Chavira R., Rosas P. Effects of injecting thymulin into the anterior or medial hypothalamus or the pituitary on induced ovulation in prepubertal mice *Neuroimmunomodulation* 2005; 12(5): 314–20. DOI: 10.1159/000087111
62. Zheng H, Reiner DJ, Hayes MR, Rinaman L. Chronic Suppression of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor (GLP1R) mRNA Translation in the Rat Bed Nucleus of the Stria Terminalis Reduces Anxiety-Like Behavior and Stress-Induced Hypophagia, But Prolongs Stress-Induced Elevation of Plasma Corticosterone. *J Neurosci*. 2019; 39(14): 2649–2663. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2180-18.2019
63. Kesner AJ, Mozaffarilegha M, Thirtamara Rajamani K, Arima Y, Harony-Nicolas H, Hashimoto-dani Y. Hypothalamic Supramammillary Control of Cognition and Motivation. *J Neurosci*. 2023; 43(45): 7538–7546. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1320-23.2023
64. Burdakov D, Peleg-Raibstein D. The hypothalamus as a primary coordinator of memory updating. *Physiol Behav*. 2020; 223: 112988. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.112988
65. Haller J. The Role of the Lateral Hypothalamus in Violent Intraspecific Aggression-The Glucocorticoid Deficit Hypothesis. *Front Syst Neurosci*. 2018; 12: 26. DOI: 10.3389/fnsys.2018.00026
66. Hall NR, McGillis JP, Spangelo BL, Healy DL & Goldstein AL. Immunomodulatory peptides and the central nervous system. *Springer Semin Immunopathol*. 1985; 8(1–2): 153–164. DOI: 10.1007/BF00197253 .