

ХРОНОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ СЕМАКСА

Э. Б. Арушанян, А. В. Попов¹

Пептидный препарат АКТГ (4 – 10) семакс, обладающий ноотропными свойствами, при хроническом введении оказывает ритморганизующее действие на циркадную подвижность крыс в сравнении с реакцией животных на контрольное введение физиологического раствора. Нормализуя отдельные параметры ритма, он помимо прочего снижает величину интегрального хронобиологического показателя.

Ключевые слова: семакс, хронотропная активность, циркадный ритм

ВВЕДЕНИЕ

Расстройствам когнитивной деятельности, которые возникают при разного рода органических поражениях головного мозга (черепно-мозговая травма, инсульт и др.), как и любым заболеваниями, непременно сопутствуют хронобиологические нарушения. При этом типичной формой дизритмии является дезорганизация базального ритма сон — бодрствование [2]. Отсюда есть основания ожидать существование у лекарственных веществ, улучшающих когнитивные процессы (ноотропов), определенных ритморганизующих свойств как составной части их терапевтических возможностей. Чтобы убедиться в справедливости данного положения, было изучено влияние семакса на ритм околосуточной (циркадной) подвижности крыс. Семакс представляет пептидное соединение производное АКТГ (4 – 10), предложенное в качестве ноотропного средства. Его стимулирующее влияние на когнитивную деятельность обосновано в эксперименте и подтверждено в клинических условиях [5].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено 3 серии опытов на 36 белых беспородных крысах-самцах массой 180 – 210 г в зимние (январь — февраль) месяцы. У животных, предварительно адаптированных к условиям эксперимента, на протяжении недели в изолированных боксах собственной конструкции с автоматической подачей пищи и воды оценивали околосуточную локомоторную активность. Мерилем циркадной подвижности служило количество переходов в жилой клетке, учитываемых отдельно за световой и темновой периоды суток. Обработку регистрируемого ритма проводили посредством пакета специальных компьютерных программ. При этом пользовались косинор-анализом, позволявшим определять амплитуду и акрофазу ритма. С помощью спектрального анализа выявляли мощность колебательного процесса и его частотные составляющие. Кроме того, в течение всего срока регистрации рассчитывали общую двигательную активность крыс и отдельно чис-

ло движений в разные фазы суточного цикла. На протяжении эксперимента их содержали при фиксированном световом режиме (свет — темнота 12:12 с включением освещения в 8.00 и выключением в 20.00) и максимально стандартизированной окружающей температуре.

Первая серия опытов выполнена на интактных животных (18 особей), во второй, контрольной (9 крыс) ежедневно в течение 10 дней внутрибрюшинно вводили физиологический раствор, в третьей крысы (9 особей) по той же схеме в аналогичном объеме жидкости получали семакс (0,2 мг/кг, стандартный 0,1 % раствор, предназначенный для интраназального использования). Инъекции веществ проводили в одно и то же время суток (19 ч). Полученные результаты подвергали количественной обработке с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных всех изученных групп циркадный ритм локомоции имел типичный рисунок с максимумом подвижности в ночные и минимумом в дневные часы. При этом интактные крысы по суммарным данным обладали наибольшей двигательной активностью, акрофаза ритма которой отличалась низкой лабильностью (0,7) и имела обычную позицию, близкую к полуночи (1 ч 48 мин). Согласно результатам спектрального анализа первичных хронограмм, интактных животных отличала также значительная мощность колебательного процесса с хорошей представленностью всех ритмических составляющих (таблица).

Кроме того, в первой группе оказывалась наименьшей величина интегрального хронобиологического показателя (ИХП), предложенного нами в прошлом с целью комплексного учета основных параметров циркадной ритмики [4]. ИХП, согласно ранее проведенному анализу, может служить наиболее информативным критерием адекватной временной организации двигательного поведения в целом.

Повторные инъекции физиологического раствора в качестве контрольной стрессорной процедуры видоизменяли отдельные параметры ритма циркадной локомоции. В сравнении с интактными крысами отчетливо менялись такие показатели как его амплитуда, положе-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской медицинской академии, Ставрополь, 355017, ул. Мира, 31.

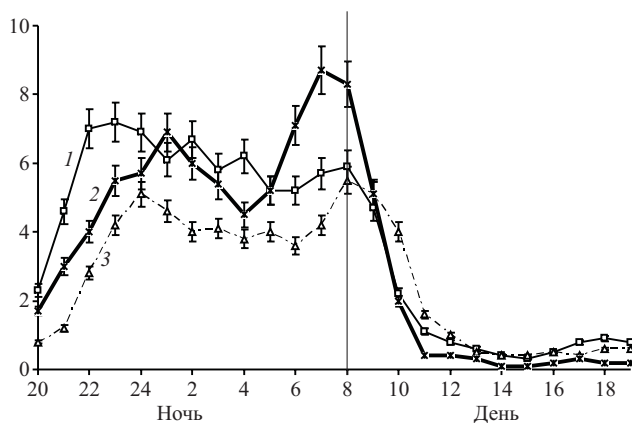
ние акрофазы. Кроме того, отмечены сдвиги со стороны общей двигательной активности и характеристик спектрограммы, отражающей состояние высокочастотного колебательного процесса (таблица, рисунок).

Необходимо подчеркнуть, что в данной группе животных зарегистрировано существенное повышение величины ИХП. Это позволяет объективно констатировать явную дезорганизацию ритмики, нарастание дизритмии, по-видимому, из-за стрессирующего характера самой инъекционной процедуры.

Хроническое применение семакса, не меняя существенно спонтанное поведение животных, способствовало ритморганизующему эффекту. Он обнаруживался при сопоставлении этих результатов с данными 1-й и особенно 2-й серии опытов. По сравнению с показателями 1-й серии наиболее четко нарастала ночная подвижность крыс с увеличением амплитуды ритма. Еще более заметные сдвиги обнаруживались при сопоставлении действия вещества и ответов на контрольные инъекции физиологического раствора. Это касалось отличий не только в амплитуде ритма, но и в положении его акрофазы, смещавшейся, как и у интактных крыс, на более ранние ночные часы. Отмечена тенденция к росту общей мощности колебательного процесса, хотя в структуре спектрограммы изменения касались лишь более медленных волн (таблица, рисунок).

Под влиянием семакса, очевидно, в целом ослабевала дизритмия, если судить по нормализации ИХП. Последнее обстоятельство представляется весьма существенным, коль скоро позволяет говорить о нормализации всей временной системы организма.

Судя по представленным данным, у ноотропного препарата гормонального происхождения семакса обнаруживается явная ритморганизующая хронотропная активность. Как свидетельствуют результаты нашего предыдущего исследования, по своей выраженности она близка эффекту другого гормонального средства — хронобиотика эпифизарного мелатонина [4]. У последнего, кстати, также имеются ноотропные свойства [3]. На этом основании резонно предположить, что формирование более четкого суточного периодизма в какой-то мере может служить составной частью специфической активности различных когнитивных усилителей.



Влияние семакса в сравнении с эффектом инъекционного стресса на первичную хронограмму циркадной подвижности группы крыс (5-й день регистрации).

1 — интактные животные, 2 и 3 — реакция крыс на введение соответственно семакса и физиологического раствора. По оси ординат — абсолютное число перемещений крыс по камере, по оси абсцисс — время суток, ч.

Что касается происхождения установленного факта, то оно, по нашему мнению, может объясняться двумя причинами. Не исключено, что семакс модифицирует функцию мозговых структур, участвующих в формировании циркадной ритмики. К их числу принадлежат и базальные ганглии, в частности, полосатое тело [1]. Между тем у семакса показана способность вмешиваться в деятельность управляющих его работой дофаминергических механизмов [8].

Другим (не альтернативным) объяснением может служить способность семакса воздействовать на стресс, если рассматривать в качестве его следствия реорганизацию ритма циркадной подвижности в силу стрессорной природы самой инъекционной процедуры. В таком случае полученные результаты можно было бы принять за показатель антистрессорного эффекта пептида. Однако вопрос о характере его влияния на стресс пока не имеет однозначного ответа. По одним наблюдениям, семакс ослабляет [7], по другим, напротив, усиливает [6] стрессорные реакции.

Влияние семакса на основные параметры ритма циркадной локомоции крыс ($M \pm m$)

Показатель	Двигательная активность	Амплитуда	Акрофаза	Мощность	25 – 50	14 – 25	8 – 12	2 – 4	ИХП
Интактные крысы	547,8 ± 61,36	3,8 ± 0,25	1,8 ± 0,27	29,2 ± 5,15	9,3 ± 2,52	1,1 ± 0,21	3,3 ± 0,72	10,6 ± 1,63	5,1 ± 1,26
Физиологический раствор	426,1 ± 59,84	1,8 ± 0,40 ⁺	3,0 ± 0,85	14,1 ± 3,53	2,4 ± 0,87	0,8 ± 0,20	1,4 ± 0,36	6,8 ± 1,47	8,1 ± 1,56
Семакс	487,3 ± 61,14	3,4 ± 0,38*	2,8 ± 0,27	20,8 ± 2,96	6,1 ± 1,24*	2,1 ± 0,50*	2,4 ± 0,76	7,1 ± 0,90	4,0 ± 1,41*

Примечание. ⁺ — показатели достоверности при сравнении с интактными животными; * — достоверный сдвиг при сравнении фармакологического эффекта с реакцией на введение физиологического раствора (для $p < 0,01$). ИХП — интегральный хронобиологический показатель.

ВЫВОДЫ

1. Пептидный препарат АКТГ семакс при хроническом парентеральном введении (0,2 мг/кг, 10 дней) крысам способствует формированию более четкого ритма циркадной подвижности, особенно в сравнении с животными, регулярно получавшими инъекции физиологического раствора.

2. По влиянием семакса установлено снижение величины интегрального хронобиологического показателя, возраставшего при инъекционном стрессе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Усп. физиол. наук*, **23**(1), 58 – 73 (1992).

2. Э. Б. Арушанян, *Ж. неврол. и психиат.*, 105(11), 73 – 78 (2005).
3. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(3), 74 – 79 (2005).
4. Э. Б. Арушанян, А. В. Попов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **69**(2), 14 – 17 (2006).
5. И. П. Ашмарин, В. Н. Незавибатько, Н. Ф. Мясоедов и др., *Ж. высш. нервн. деят.*, **47**(2), 420 – 430 (1997).
6. Д. М. Иванова, Д. А. Виленский, Н. Г. Левицкая и др., *ДАН*, **407**(2), 275 – 279 (2006).
7. П. Е. Умрюхин, Е. В. Коплик, И. А. Гривенников и др., *Ж. высш. нервн. деят.*, **51**(2), 220 – 227 (2001).
8. К. О. Eremin, V. S. Kudrin, P. Saransaari, et al., *Neurochem. Res.*, **30**(12), 1493 – 1500 (2005).

Поступила 03.12.07

CHRONOTROPIC ACTIVITY OF SEMAX AS A COGNITIVE ENHANCER

E. B. Arushanyan and A. V. Popov

Department of Pharmacology, Stavropol State Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russia

The chronic administration of nootropic drug Semax, a peptide analog of ACTH (4 – 10), normalized the circadian locomotor rhythm in rats (with an increase in its amplitude, a shift in the acrophase, and a change of the spectral characteristics) and reduced the integral chronobiological index. It is suggested that the rhythm-synchronizing chronotropic activity may be a part of the specific effect of this cognitive enhancer.