

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13685-96>

Научная статья

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ КРЫС К ХОЛОДО-СТРЕССОРНОМУ ФАКТОРУ

© В.П. Ганапольский¹, П.В. Агафонов¹, В.О. Матыцин^{1,2}

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Ганапольский В.П., Агафонов П.В., Матыцин В.О. Влияние пептидных биорегуляторов на резистентность крыс к холодо-стрессорному фактору // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 6. – С. 85–96. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13685-96>

Актуальность. Биологически активные регуляторные пептиды – новый класс препаратов, оказывающих избирательное действие на мишени, при этом не обладающих существенными побочными эффектами.

Цель – изучение потенциального влияния пептидных препаратов Кортексин® и Семакс® на резистентность организма крыс к холодо-стрессорному фактору на модели холодо-стрессорной дезадаптации.

Материалы и методы. Белым беспородным крысам-самцам вводили внутрибрюшинно дважды в сутки ежедневно плацебо ($n = 30$), Кортексин® в дозе 5 мг/кг ($n = 30$) либо Семакс® в дозе 0,3 мг/кг ($n = 30$). Через 3 сут после начала инъекционного курса моделировали холодо-стрессорное воздействие в условиях климатической камеры Feutron (Германия) путем охлаждения воздуха до 5 °C при относительной влажности 75–80 %. Стressорный фактор создавали, используя специфический световой режим (круглосуточный свет), звуковую невротизацию (непрерывная громкая рок-музыка), а также ограниченный рацион питания (15 ккал/сут). Изучали динамику ректальной температуры, показателей физической работоспособности в teste с плаванием, поведенческих реакций в teste «открытое поле», количества лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, сывороточных уровней кортизола и инсулина, белков теплового шока HSP-70 и гипоксия-индукционного фактора HIF-1a.

Результаты. Применение регуляторных пептидов статистически значимо увеличивало продолжительность периода плато ректальной температуры в пределах 35 °C (умеренная гипотермия): у животных группы Кортексина® с 10 до 12 сут, а у животных группы Семакса® – с 10 до 14 сут. Кортексин® показал умеренные иммуномодулирующие свойства, а Семакс® обладал более выраженным иммуномодулирующим эффектом. Оба препарата показывали стресс-протективный эффект. Применение регуляторных пептидов позволяло замедлять снижение общей двигательной активности и поисково-исследовательской активности крыс, развивающееся под влиянием моделируемого холодо-стрессорного воздействия. Отмечен более медленный темп снижения времени предельного плавания крыс под действием регуляторных пептидов.

Заключение. Подтвержден метеоадаптогенный, стресс-протективный и ноотропный эффект регуляторных пептидов Кортексина® и Семакса® у крыс на модели холодо-стрессорной дезадаптации.

Ключевые слова: экспериментальная модель; крысы; гипотермия; Кортексин®; Семакс®; регуляторные пептиды; физическая работоспособность; низкая температура; тест открытого поля.

Поступила: 17.10.2022

Одобрена: 23.11.2022

Принята к печати: 30.12.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13685-96>

Research Article

THE EFFECT OF PEPTIDE BIOREGULATORS ON THE RESISTANCE OF RATS TO COLD-STRESS FACTOR

© Vyacheslav P. Ganapolsky¹, Pavel V. Agafonov¹, Vyacheslav O. Matytsyn^{1,2}

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Academisan I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ganapolsky VP, Agafonov PV, Matytsyn VO. The effect of peptide bioregulators on the resistance of rats to cold-stress factor. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(6):85–96. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13685-96>

BACKGROUND: Biologically active regulatory peptides are the drugs of new type that act selectively on targets, with having no significant side effects.

AIM: The aim of the study was to study the potential effect of peptide preparations Cortexin® and Semax® on the resistance of the rat organism to the cold stress factor in the model of cold stress maladaptation.

MATERIALS AND METHODS: White outbred male rats were injected intraperitoneally twice daily with placebo ($n = 30$), Cortexin® 5 mg/kg ($n = 30$) or Semax® 0.3 mg/kg ($n = 30$). Three days after the start of the injection course, the cold-stress effect was simulated in the climate chamber (Feutron, Germany) by cooling the air to 5°C at a relative humidity of 75–80%.

RESULTS: The use of RP significantly increased the duration of the rectal temperature plateau-period within 35°C (moderate hypothermia): in animals of the Cortexin® group from 10 days to 12 days, and in animals of the Semax® group, from 10 to 14 days. Cortexin® demonstrated moderate immunomodulatory properties, and Semax® had a more pronounced immunomodulatory effect. Both preparations showed a stress-protective effect. The use of regulatory peptides provided to delay the decrease in the rat general motor activity and exploratory behavior which develops under the influence of a simulated cold-stress factor. A slower rate of decrease in the swimming time of rats under the influence of regulatory peptides was registered.

CONCLUSIONS: The meteoadaptogenic, stress-protective and nootropic effects of the regulatory peptides Cortexin® and Semax® were confirmed in rats on the model of cold-stress maladaptation.

Keywords: experimental model; rats; hypothermia; Cortexin®; Semax®; regulatory peptides; physical performance; low temperature; open field test.

Received: 17.10.2022

Revised: 23.11.2022

Accepted: 30.12.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последнее десятилетие Арктический регион активно экономически укрепляется благодаря своему богатому сырьевому потенциалу, что требует привлечения в регион большого количества специалистов разных сфер деятельности с целью развития в регионе современной инфраструктуры [7, 9]. В то же время работа этих специалистов сопряжена с рядом объективных трудностей, связанных с географическими особенностями региона. На работников, в особенности тех, чья деятельность связана с полевыми работами, на открытом воздухе, в море и т. п., действует ряд климатических, профессиональных и санитарно-эпидемиологических факторов, таких как недостаточная солнечная радиация, низкие температуры в разные сезоны, непривычный световой режим, частые сильные ветры, резкие колебания влажности воздуха в зависимости от погодных условий, неустойчивые характеристики геомагнитного поля, неблагоприятная экологическая обстановка, слабо развитая инфраструктура, ограниченная возможность перемещения и общения людей, широкое распространение вредных привычек и т. д. [8, 9]. Описанные факторы приводят к развитию у значительной доли персонала Арктического региона различных нарушений процессов адаптации, значительно снижающих функциональные возможности организма [5]. Таким образом, резистентность организма специалиста к воздействию условий Арктического региона — один из определяющих факторов для успешного выполнения им своих функциональных обязанностей. Одним из подходов, направленных на повышение резистентности организма человека к воздействию экстремальных факторов, является фармакологическая коррекция функционального состояния его организма [10, 11].

Основные направления повышения резистентности организма включают устранение возможных нарушений функционального состояния (острых и хронических заболеваний, астенических проявлений, чрезмерного психоэмоционального напряжения), повышение неспецифической резистентности (закаливание, физическая тренировка, психологическая подготовка) [6]. В последнее время активно изучается одно из направлений фармакологического повышения резистентности организма при помощи регуляторных пептидов (РП) [10]. На сегодняшний день идентифицировано более 1500 РП, которые синтезируются клетками-апудоцитами — структурно-функциональными единицами APUD-системы (amines, precursor, uptake, decarboxylation — поглощение и декарбоксилирование предшественников аминов) [10]. Основные характеристики РП

включают полифункциональность и высокую аффинность в отношении определенных рецепторов. Отдельные РП выступают в роли регуляторов, модулируя высвобождение других РП. Продолжительность действия РП составляет до 90 мин, что может объясняться формированием функционально активных метаболитов [1]. Спектр биологических эффектов отдельных РП включает антиноцицептивное, иммуномодулирующее, противотревожное действие, а также стимулирующее влияние на память, обучение и поведение. Поскольку условия Арктического региона способны угнетающе действовать на нейроэндокринную систему с последующим развитием явлений дезадаптации [1, 6], было проведено изучение эффективности применения отдельных РП в качестве биологических регуляторов резистентности организма к воздействию стрессо-холодового фактора.

Цель исследования — изучить влияние отдельных пептидных биорегуляторов на резистентность организма крыс к воздействию холода-стрессорного фактора при помощи модели холода-стрессорной дезадаптации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных „Рапполово“» и прошедших 14-дневный карантин. Содержание и обращение с животными в эксперименте соответствовали требованиям*. Животные содержались по 6 особей в вентилируемых клетках при относительной влажности 40–60 %, температуре воздуха 20–22 °C, световом режиме 12:12 с включением света в 8 ч 00 мин. Использовался полнорационный корм ПК-120 (ООО «Лабораторкорм», Москва) при свободном доступе к питьевой воде.

Дезадаптивные нарушения у крыс вызывали с помощью разработанной ранее оригинальной холода-стрессорной модели [2]. Животных помещали в климатическую камеру Feutron (Германия), в которой поддерживали температуру воздуха $+5 \pm 1$ °C при влажности 75–80 %. В качестве дополнительных факторов стрессового воздействия использовали специфический световой режим (круглосуточный свет с учетом преимущественно ночного характера жизни крыс), звуковую невротизацию, а также ограниченный режим питания (корм ПК-120, ООО «Лабораторкорм», Москва, в количестве 3 г/100 г веса животных, что приблизительно

* Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

соответствует энергетической ценности 15 ккал на 1 животное в сутки) при свободном доступе к питьевой воде. Длительность моделируемого воздействия составляла 14 сут, в течение которых у животных развивалось состояние дезадаптации, под которым понимали развитие иммунодефицита (в виде лейкопении, лимфопении и нейтропении), выраженный дисбаланс отдельных гормонов (кортизола и инсулина), снижение эффективности стресс-лимитирующих систем организма (нарушение способности к синтезу HSP-70), а также значительное уменьшение двигательной активности и физической работоспособности лабораторных животных.

Для изучения теплового состояния крыс использовали ректальный термометр ТПЭМ-1 с фиксацией показаний каждый час в течение первых суток наблюдения, а затем каждые 24 ч в течение остального периода наблюдения. Ежедневно крыс извлекали из климатической камеры для проведения исследования спонтанной поведенческой активности в teste «открытое поле» (НПК «Открытая наука», Москва). Для этого каждую особь помещали в центр квадратной камеры с длиной стороны 100 см и высотой бортов 30 см. Дно камеры разделено на 25 квадратов с длиной стороны 20 см. На дне камеры в местах общих углов квадратов симметрично располагались 16 отверстий диаметром 3 см (норки). Затем включали секундомер и регистрировали количество пересечений секторов, стоек, заглядываний в норки, дефекаций, уринаций и актов груминга в течение 3 мин. Оценивалась поисково-исследовательская активность (ПИА), общая двигательная активность (ОДА), эмоциональная лабильность и агрессивность [11]. Для оценки физической работоспособности крыс использовали тест предельного плавания с утяжелением (масса груза составляла 8 % массы тела) в воде термокомфортной температуры (22–24 °C) [3, 6]. Всех животных после прохождения карантина обучали плаванию (5 ежедневных сеансов плавания с максимальной продолжительностью). По результатам обучения проводили подсчет среднегрупповых значений времени предельного плавания. Если после обучения время плавания животного отличалось от среднегруппового значения более чем на 30 %, то животное исключали из дальнейшего исследования. Критерием прекращения теста считалось первое погружение животного на дно бассейна продолжительностью более 5 с.

Для определения отдельных иммунологических параметров использовали данные общего анализа крови у крыс с подсчетом абсолютных значений количества лейкоцитов и определении лейкоцитар-

ной формулы при помощи автоматического гематологического анализатора Sysmex KX 21n (Sysmex Europe GmbH, Германия).

Определяли содержание кортизола, инсулина в сыворотке крови по методу иммуноферментного анализа при помощи диагностических наборов «Кортизол-ИФА-БЕСТ» и «Инсулин-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия).

В качестве маркера стрессового воздействия определяли сывороточное содержание семейства белков теплового шока (HSP) с молекулярной массой 70 кДа (HSP-70) при помощи лабораторного набора Hsp70 High Sensitivity ELISA Kit (Enzo Life Sciences, Inc, Швейцария).

Для оценки экспрессии транскрипционного гипоксия-индуцируемого фактора HIF-1 α крыс в качестве маркера гипоксии использовали лабораторный набор Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha (Cloud-Clone Corporation, США).

Все лабораторные исследования выполнены на 1, 2, 3, 5, 7, 10, 12 и 14-й дни эксперимента. Для изучения влияния пептидных биорегуляторов на резистентность организма крыс к холодо-стрессорному воздействию были выбраны препараты, обладающие актопротекторной и ноотропной активностью, в том числе в условиях гипотермии: полипептиды коры головного мозга скота (Кортексин[®], ООО «Герофарм», Россия) и метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (Семакс[®], АО «Пептоген», Россия) [4]. При выборе диапазона изучаемых доз лекарственных препаратов использовался межвидовой коэффициент пересчета [12]. Крыс случайным образом распределили по трем группам в зависимости от вводимого препарата: группа плацебо ($n = 30$), группа Кортексина[®] ($n = 30$) и группа Семакса[®] ($n = 30$).

Общая схема эксперимента приведена на рис. 1. Исследуемые препараты вводили крысам внутрьбрюшинно 2 раза в день за 3 дня до начала воздействия холодо-стрессорного фактора. Кортексин[®] вводили в дозе 5 мг/кг, показавшей наибольший эффект в исследованиях на модели с воздушной гипотермией [10]. Семакс[®] применяли в дозе 0,3 мг/кг, проявившей максимальную антиоксидантную и нейропротекторную активность [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе динамики уровня ректальной температуры (рис. 2) было показано, что в течение первых 5 дней у крыс всех групп наблюдался незначительный прирост ректальной температуры, свидетельствующий о мобилизации механиз-

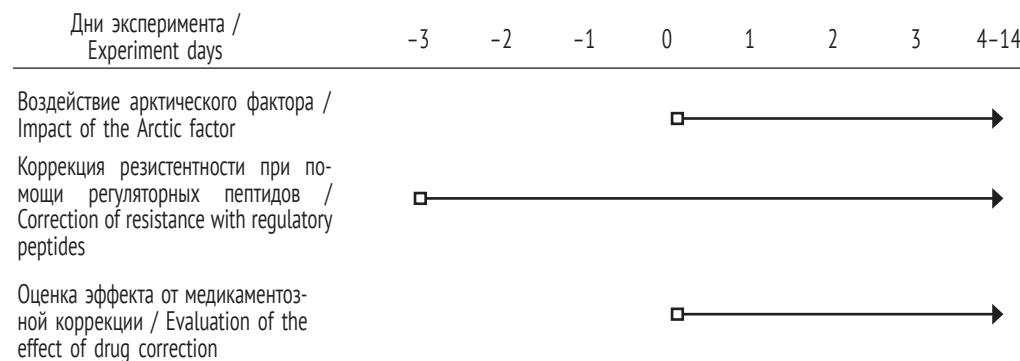


Рис. 1. Общая схема проведения эксперимента по оценке влияния пептидных биорегуляторов на резистентность крыс к холодо-стрессорному фактору

Fig. 1. General scheme of the experiment to assess the effect of peptide bioregulators on the resistance of rats to cold-stress factor

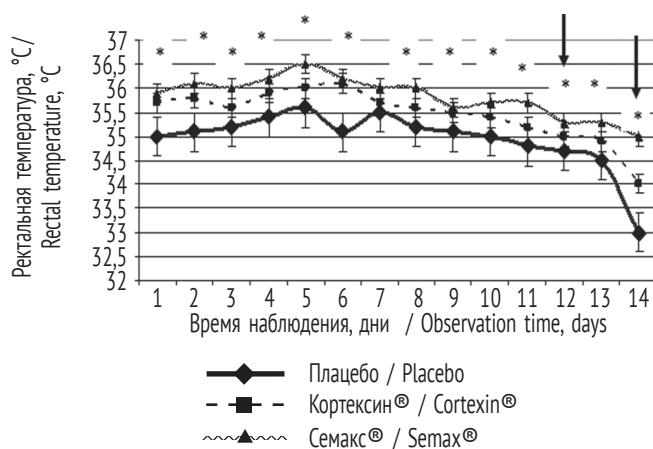


Рис. 2. Динамика уровня ректальной температуры в течение всего периода эксперимента. *Статистически значимое различие показателей у крыс в группе Семакс® относительно таковых у крыс из группы плацебо ($p < 0,05$). Стрелками (↓) обозначено окончание плато температуры в пределах 35 °C в группах Кортексина® и Семакс®

Fig. 2. Dynamics of the level during the entire period of the experiment. *Statistically valid difference of rats parameters in Semax® group in comparison to similar parameters in the placebo group ($p < 0.05$). Arrows (↓) mark the end of temperature plato in the range below 35 °C in the Cortexin® and Semax® groups

ма терморегуляции, однако наиболее выраженный характер данного эффекта отмечался в группе Семакс®. Кроме того, применение РП статистически значимо увеличивало продолжительность периода плато ректальной температуры в пределах 35 °C (умеренная гипотермия): у животных группы Кортексина® с 10 до 12 сут, а у животных группы Семакс® — с 10 до 14 сут.

Таким образом, применение Семакс® позволяло сохранить терморегуляторный резерв организма в течение 14 сут воздействия холодо-стрессорного

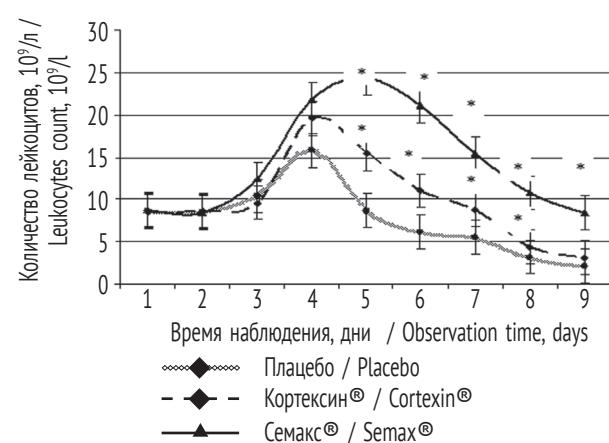


Рис. 3. Динамика количества лейкоцитов у животных их групп введения плацебо, Кортексина® и Семакс®. *Статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо ($p < 0,05$)

Fig. 3. Dynamics of the number of leukocytes in animals of their groups of placebo, Cortexin® and Semax® injections. *Statistically valid difference of rats parameters in comparison to similar parameters in the placebo group ($p < 0.05$)

фактора и не приводило к срыву адаптационных реакций организма.

Для оценки состояния иммунной системы у лабораторных животных проводили гематологическое исследование с определением абсолютного числа лейкоцитов в всех группах. Динамика данных показателей представлена на рис. 3.

Показано, что исследуемые препараты оказывали статистически значимое влияние на содержание лейкоцитов. У крыс всех групп отмечено нарастание абсолютного содержания лейкоцитов в течение

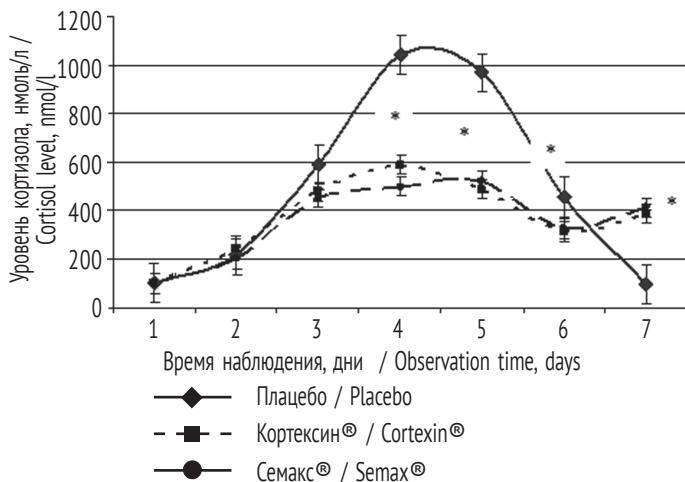


Рис. 4. Динамика содержания кортизола в сыворотке крови крыс в группах применения исследуемых препаратов.
*Статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо ($p < 0,05$)

Fig. 4. Dynamics of serum cortisol level in rats in the groups of study drugs. *Statistically valid difference of rats parameters in comparison to similar parameters in the placebo group ($p < 0.05$)

первых 3 сут после начала холода-стрессорного воздействия. При этом у крыс, получавших Кортексин®, этот прирост оказался значимо более выраженным по сравнению с приростом содержания лейкоцитов у крыс группы плацебо. На протяжении периода с 3-го до 10-го дня холода-стрессорного воздействия динамика числа лейкоцитов была сходной с таковой у животных из группы плацебо, однако абсолютные показатели числа лейкоцитов поддерживались на статистически значимо более высоком уровне. У животных группы применения Семакс® отмечен более выраженный и длительный прирост числа лейкоцитов: пиковое значение наблюдалось на 5-й день и составило $24,4 \pm 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ (статистически значимое отличие по сравнению с показателями у крыс из групп плацебо и Кортексина®). В дальнейшем наблюдалось снижение содержания лейкоцитов, которое до конца эксперимента не достигло состояния лейкопении (нижняя граница нормы для крыс составляет $8,0 \cdot 10^9/\text{л}$). Таким образом, в условиях эксперимента Кортексин® показал умеренные иммуномодулирующие свойства, а Семакс® обладал более выраженным иммуномодулирующим эффектом.

Для изучения особенностей гормонального спектра животных оценивалась динамика показателей кортизола (как маркер стресса и один из ключевых факторов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы) и инсулина (как показатель анаболизма) в сыворотке крови (рис. 4, 5).

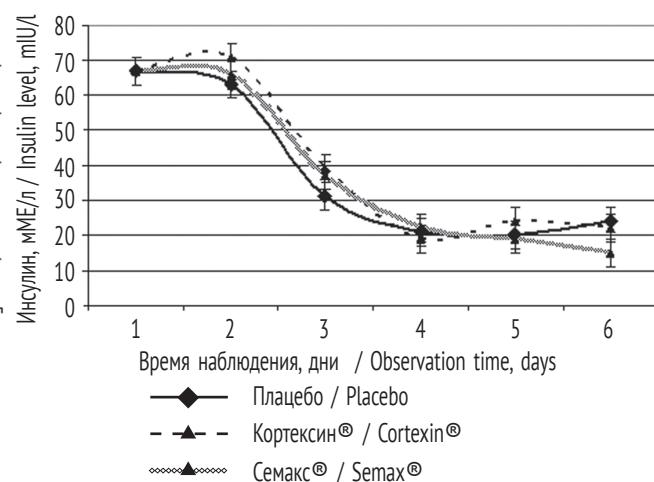


Рис. 5. Динамика содержания инсулина в сыворотке крови крыс в группах применения исследуемых препаратов.

Fig. 5. Dynamics of the content of insulin in the blood serum of rats in the groups of study drugs.

Анализ динамики содержания кортизола в течение периода воздействия моделируемого холода-стрессорного фактора у крыс показал, что у животных из группы плацебо к 7-му дню воздействия происходило увеличение сывороточного уровня гормона по сравнению с исходными значениями более чем в 10 раз, затем с 10-го дня наблюдалось прогрессивное снижение его содержания с достижением к 14-му дню значений несколько ниже исходных ($p > 0,05$).

У крыс, получавших Кортексин® и Семакс®, отмечен прирост уровня кортизола на 7-й день воздействия в 5 и 4 раза соответственно, таким образом, повышение кортизола под действием РП оказалось статистически значимо ниже, чем у крыс, получавших плацебо. К концу периода воздействия уровень кортизола у крыс групп РП сохранялся в пределах умеренного повышения (350–500 нмоль/л).

Характер динамики уровня кортизола у крыс группы плацебо может свидетельствовать о резкой активации с последующим быстрым истощением регуляторных резервов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в процессе моделирования холода-стрессорных факторов. В то же время у животных, получавших РП, показано развитие стресс-протективного эффекта изучаемых препаратов.

В условиях моделирования холода-стрессорных факторов у крыс всех групп имело место значительное (примерно 3-кратное) снижение уровня

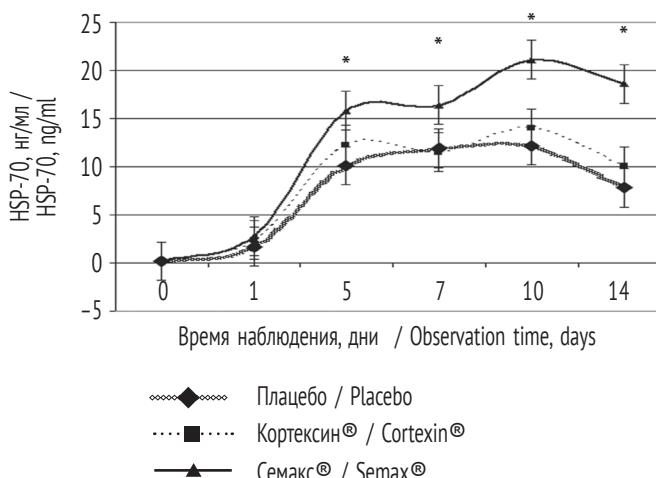


Рис. 6. Динамика показателя HSP-70 в сыворотке крови крыс в группах применения исследуемых препаратов. *Статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо ($p < 0,05$)

Fig. 6. Dynamics of the HSP-70 index in the blood serum of rats in the groups of study preparations. *Statistically valid difference of rats parameters in comparison to similar parameters in the placebo group ($p < 0.05$)

инсулина в сыворотке крови на 5-й день наблюдения с сохранением гипоинсулинемии до конца воздействия, при этом межгрупповых статистически значимых различий не выявлено.

В качестве раннего маркера адаптационной стабилизации клеточных структур организма было изучено содержание белков теплового шока (HSP-70) у животных соответствующих групп (рис. 6).

Анализ динамики содержания HSP-70 в сыворотке крови крыс при холодо-стрессорном воздействии показал, что наиболее выраженный прирост данного показателя отмечен у животных группы Семакс®: уже с 5-х суток наблюдалось статистически значимое различие между значениями этого показателя с таковыми у крыс групп плацебо и Кортексина®, данная тенденция сохранялась до конца воздействия. Результат может свидетельствовать о способности Семакса® обеспечивать значительное и раннее перекрестное повышение устойчивости клеток к комплексному неблагоприятному воздействию (так называемая кросс-толерантность).

Для изучения степени соответствия потребности организма в кислороде и его доставки мы оценивали гипоксия-индукционный фактор транскрипции HIF-1 α (рис. 7).

В течение периода холодо-стрессорного воздействия у крыс группы плацебо отмечена в целом статистически незначимая тенденция к увеличению содержания HIF-1 α , с достижением его максимального уровня к 14-му дню (в 1,8 раза по сравнению

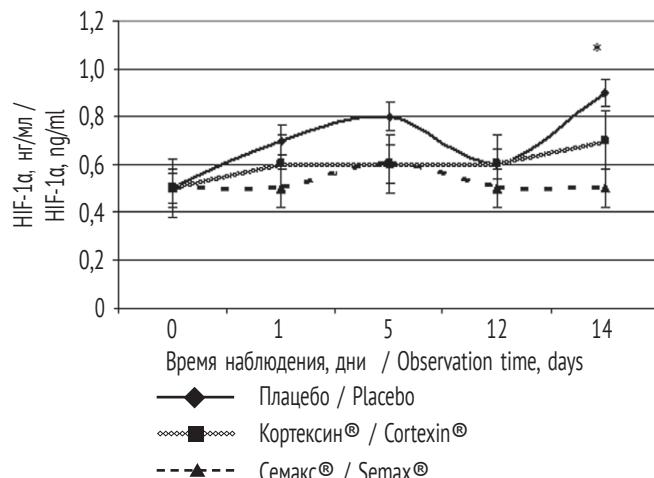


Рис. 7. Динамика содержания HIF-1 α в сыворотке крови крыс в группах применения исследуемых препаратов. *Статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо ($p < 0,05$)

Fig. 7. Dynamics of the content of HIF-1 α in the blood serum of rats in the groups of study drugs. *Statistically valid difference of rats parameters in comparison to similar parameters in the placebo group ($p < 0.05$)

с показателями у крыс группы Семакса®, $p < 0,05$), что может свидетельствовать о тенденции к развитию явлений тканевой гипоксии. У животных групп Кортексина® и Семакса® значения содержания HIF-1 α практически не менялись. Таким образом, вопрос о возможном антигипоксическом эффекте данных РП требует углубленного изучения.

Изучали изменение поведенческих характеристик крыс в условиях холодо-стрессорного воздействия. С этой целью животных извлекали на короткое время (5 мин) из климатической камеры для выполнения теста «открытое поле». Тест выполняли исходно, на 5, 7, 10, 12 и 14-й дни (табл. 1–4).

Анализ изменения ОДА крыс в течение периода холодо-стрессорного воздействия показал, что у животных всех групп имела место устойчивая статистически значимая тенденция к снижению данного показателя к концу периода. При этом у крыс группы Семакса® снижение ОДА было статистически значимо менее выраженным на 7–14-й дни холодо-стрессорного воздействия, и на 14-й день снизилось на 58 % от исходного значения, в то время как у крыс группы плацебо — на 90 % соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, применение Семакса® позволяло замедлять снижение общей двигательной активности крыс до завершения холодо-стрессорного воздействия. У крыс, получавших Кортексин®, эффект замедления ОДА был менее продолжительным: на 12-й день значения ОДА

Таблица 1 / Table 1

Динамика показателей общей двигательной активности крыс в тесте «открытое поле», с ($M \pm m$)
Dynamics of indicators of general motor activity of rats in the Open Field test, sec. ($M \pm m$)

Время наблюдения, дни / Observation time, days	Плацебо / Placebo	Кортексин® / Cortexin®	Семакс® / Semax®
0	115,3 ± 5,7	115,3 ± 5,7	115,3 ± 5,7
5	99,2 ± 4,3	100,2 ± 4,3*	112,2 ± 3,2
7	88,0 ± 3,1*	101,1 ± 3,8*	101,0 ± 4,0*#
10	74,3 ± 4,3*	103 ± 6,3*#	100,2 ± 3,2*#
12	19,5 ± 3,0*	44,5 ± 5,8*#	50,4 ± 4,1*#
14	12,1 ± 2,2*	18,1 ± 2,2*	48,5 ± 3,2*#

* Статистически значимое различие показателей относительно значений временной точки 0-го дня, $p < 0,05$; #статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо, $p < 0,05$. * Statistically significant difference in indicators relative to the values of the time point of the day 0, $p < 0.05$; #statistically significant difference in scores relative to those in placebo group rats, $p < 0.05$.

Таблица 2 / Table 2

Динамика показателей поисково-исследовательской активности крыс в тесте «открытое поле», с ($M \pm m$)
Dynamics of indicators of search and research activity of rats in the “Open field” test, sec. ($M \pm m$)

Время наблюдения, дни / Observation time, days	Плацебо / Placebo	Кортексин® / Cortexin®	Семакс® / Semax®
0	17,1 ± 2,2	17,1 ± 2,2	17,1 ± 2,2
5	6,2 ± 1,3*	8,8 ± 1,8*	11,9 ± 2,0*#
7	3,3 ± 1,1*	4,1 ± 0,2*	10,8 ± 1,8*#
10	3,5 ± 0,9*	5,5 ± 0,6*#	5,4 ± 1,2*#
12	1,5 ± 0,2*	3,1 ± 0,7*#	6,2 ± 1,1*#
14	0	3,3 ± 0,5*#	5,5 ± 1,2*#

* Статистически значимое различие показателей относительно значений временной точки 0-го дня, $p < 0,05$; #статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо, $p < 0,05$. * Statistically significant difference in indicators relative to the values of the time point of the day 0, $p < 0.05$; #statistically significant difference in scores relative to those in placebo group rats, $p < 0.05$.

Таблица 3 / Table 3

Динамика показателей агрессивности крыс в тесте «открытое поле», баллы ($M \pm m$)
Dynamics of indicators of aggressiveness of rats in the test “Open field”, points ($M \pm m$)

Время наблюдения, дни / Observation time, days	Плацебо / Placebo	Кортексин® / Cortexin®	Семакс® / Semax®
0	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,1
5	2,2 ± 0,3*	2,0 ± 0,2*	2,2 ± 0,2*
7	2,1 ± 0,2*	2,0 ± 0,1*	2,3 ± 0,4*
10	3,5 ± 0,4*	3,4 ± 0,6*	3,2 ± 0,5*
12	1,3 ± 0,8	1,5 ± 0,7	1,6 ± 0,7
14	0,8 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,3

* Статистически значимое различие показателей относительно значений временной точки 0-го дня, $p < 0,05$. * Statistically significant difference in indicators relative to the values of the time point of the day 0, $p < 0.05$.

были меньше исходных на 61 % по сравнению с таковыми у крыс группы плацебо (на 83 %, $p < 0,05$), а на 14-й день показатели ОДА были примерно сходны у животных обеих групп.

Показатели ПИА крыс всех групп в течение холода-стрессорного воздействия статистически

значимо снижались, у животных группы плацебо к 14-му дню она прекращалась. У крыс, получавших Семакс®, показатели ПИА к 14-му дню уменьшились на 68 %, у животных группы Кортексина® — на 81 % ($p < 0,05$ по сравнению с показателями у крыс группы плацебо). Таким образом,

Таблица 4 / Table 4

Динамика показателей эмоциональной лабильности животных в тесте «открытое поле», баллы ($M \pm m$)Dynamics of indicators of emotional lability of animals in the test "Open field", points ($M \pm m$)

Время наблюдения, дни / Observation time, days	Плацебо / Placebo	Кортексин® / Cortexin®	Семакс® / Semax®
0	2,1 ± 0,3	2,0 ± 0,3	1,9 ± 0,2
5	2,0 ± 0,2	1,9 ± 0,2	2,1 ± 0,4
7	2,7 ± 0,5*	2,0 ± 0,7	2,4 ± 0,8
10	3,7 ± 0,3*	3,4 ± 0,4*	3,5 ± 0,3*
12	0,9 ± 0,3*	0,8 ± 0,2*	0,8 ± 0,2*
14	0,9 ± 0,1*	0,8 ± 0,1*	0,9 ± 0,2*

* Статистически значимое различие показателей относительно значений временной точки 0-го дня, $p < 0,05$. * Statistically significant difference in indicators relative to the values of the time point of the day 0, $p < 0,05$.

Таблица 5 / Table 5

Динамика показателей предельного времени плавания крыс в условиях моделирования холода-стрессорного фактора, мин ($M \pm m$)Dynamics of indicators of the limiting swimming time of rats under the conditions of modeling the cold-stress factor, min ($M \pm m$)

Время наблюдения, дни / Observation time, days	Плацебо / Placebo	Кортексин® / Cortexin®	Семакс® / Semax®
0	9,5 ± 0,8	9,8 ± 0,7	9,4 ± 0,6
5	8,4 ± 1,2	8,5 ± 0,9	9,5 ± 1,2
7	5,2 ± 0,6*	7,0 ± 0,5#	7,9 ± 0,8#
10	3,2 ± 0,3*	4,9 ± 0,3#	5,2 ± 0,4#
12	3,1 ± 0,5*	3,6 ± 0,7	5,4 ± 0,6#
14	1,3 ± 0,1*	1,3 ± 0,1	3,2 ± 0,1#

* Статистически значимое различие показателей относительно значений временной точки 0-го дня по данным дисперсионного анализа, $p < 0,05$; #статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо, $p < 0,05$. *Statistically significant difference in indicators relative to the values of the time point of the day 0 according to dispersion analysis, $p < 0,05$; #statistically significant difference in scores relative to those in placebo group rats, $p < 0,05$.

изучаемые РП замедляли эффекты угнетения функции центральной нервной системы крыс, подвергнутых воздействию моделируемого холода-стрессорного фактора.

Изучено влияние Кортексина® и Семакса® на показатели агрессивности и эмоциональной лабильности животных (табл. 3, 4).

Динамика агрессивности и эмоциональной лабильности у крыс всех групп в течение периода холода-стрессорного воздействия сохраняла двухфазный характер: максимальные показатели (с примерно 4-кратным повышением по сравнению с исходным уровнем) были достигнуты на 10-й день, после чего наблюдалось снижение результатов ниже исходных значений. При этом исследуемые препараты не оказывали статистически значимого влияния на данные параметры.

Проведена оценка влияния РП на физическую работоспособность крыс, подвергшихся холода-стрессорному воздействию, в тесте пре-

дельного времени плавания с утяжелением. Тест выполняли исходно, на 5, 7, 10, 12 и 14-й дни (табл. 5).

Предполагается, что эффект от Семакса® проявляется более медленным темпом снижения времени предельного плавания крыс по сравнению с темпом снижения этого показателя у животных из группы плацебо. Влияние Кортексина® на динамику показателя предельного времени плавания оказался незначительным.

Таким образом, в результате проведенного эксперимента было показано, что курсовое применение нейропептидных препаратов Кортексин® (в дозе 5 мг/кг подкожно 2 раза в день) и Семакс® (в дозе 0,3 мг/кг подкожно 2 раза в день) у крыс за 3 дня до начала воздействия холода-стрессорного фактора способствовало сохранению терморегуляторного резерва организма, приросту числа лейкоцитов, повышению устойчивости клеток к комплексному неблагоприятному воздействию (в виде

повышения содержания белков теплового шока HSP-70 как маркера адаптационной стабилизации клеточных структур организма), препятствовало истощению резервов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также замедляло процесс снижения общей двигательной активности, поисково-исследовательской активности и физической работоспособности лабораторных животных. На основании полученных данных сделан вывод о существенном повышении резистентности организма крыс к воздействию холода-стрессорного фактора под действием отдельных препаратов из группы пептидных биорегуляторов — Кортексина® и Семакса®.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные экспериментальные данные с последующим анализом результатов показали, что предложенная нами холода-стрессорная модель, имитирующая условия Арктического региона, может использоваться для изучения влияния пептидных биорегуляторов на резистентность организма к воздействию холода-стрессорного фактора. Результаты, свидетельствующие о повышении резистентности крыс к воздействию холода-стрессорного фактора при курсовом применении нейропептидов Кортексина® в дозе 5 мг/кг и Семакса® в дозе 0,3 мг/кг один раз в день подтверждают ранее выявленный метеоадаптогенный, стресс-протективный и ноотропный эффект регуляторных пептидов, в первую очередь Семакса®, и обосновывают целесообразность продолжения доклинического изучения регуляторных нейропептидов, а также проведения исследований их фригопротективных свойств с участием человека.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку рукописи статьи. Окончательная версия прочитана и одобрена всеми авторами. Вклад каждого автора: П.В. Агафонов — идея, дизайн, проведение эксперимента, статистическая обработка данных, написание статьи; В.П. Ганапольский — идея, дизайн, руководство, заключительная редакция статьи; В.О. Матыцин — руководство, статистическая обработка данных, написание статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Contribution of each author: P.V. Agafonov — idea, design, experiment, statistical data processing, writing an article; V.P. Ganapolsky — idea, design, manual, final revision of the article; V.O. Matytsin — manual, statistical data processing, writing an article.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Каразеева Е.П. Нейрохимия в таблицах и схемах. Москва: Экзамен, 2007. 143 с.
2. Ганапольский В.П., Агафонов П.В., Матыцин В.О. Моделирование холода-стрессорной дезадаптации у крыс с целью разработки методов ее фармакологической коррекции // Российские биомедицинские исследования. 2022. Т. 7, № 1. С. 3–15. DOI: 10.56871/2489.2022.64.64.001
3. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., и др. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность: Методические рекомендации. Москва: ФМБА России, 2017. 134 с.
4. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. Очерки спортивной фармакологии. Том 1. Векторы экстраполяции / под ред. Н.Н. Каркищенко, В.В. Уйба. Санкт-Петербург: Айсинг, 2013. 288 с.
5. Ким А.Е., Шустов Е.Б., Лемещенко А.В., Цыган В.Н. Патофизиологические основы формирования дезадаптации в условиях высокогорья и полярных зон // Вестник Российской Военно-медицинской академии, 2021, Т. 23, № 3. С. 215–222. DOI: 10.17816/bvmmta71182
6. Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б. Дезадаптивные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция. Санкт-Петербург: Политехника-принт, 2018. 548 с.
7. Основы государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2020 года и дальнейшую перспективу // Российская газета. Столичный выпуск. 27 марта, 2009. Т. 4877, № 42.
8. Фисун А.Я., Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., и др. Особенности организации терапевтической помощи военнослужащим в Арктическом регионе // Военно-медицинский журнал. 2019. Т. 341, № 3. С. 73–75.

9. Черников О.Г., Кульев С.В., Куприянов С.А., и др. Особенности организации медицинского обеспечения группировки войск (сил) в Арктической зоне // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 4. С. 4–12.
10. Шустов Е.Б., Гасанов М.Т., Капанадзе Г.Д., и др. Пептидная биорегуляция резистентности к экстремальным воздействиям // Биомедицина. 2018. № 2, С. 4–14.
11. Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д., Фокин Ю.В., Матвеенко Е.Л. Методические особенности биомедицинских исследований влияния фармакологических средств на устойчивость организма к острой общей гипотермии // Биомедицина, 2017. № 3. С. 4–15.
12. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В., и др. Экстраполяция экспериментальных данных на человека: принципы, подходы, обоснование методов и их использование в физиологии и радиобиологии (Руководство). Москва; Воронеж: Истоки, 2004. 232 с.
5. ekstrapolyatsii. N.N. Karkishchenko, V.V. Uiba, eds. Saint Petersburg: Aising; 2013. 288 p. (In Russ.)
6. Kim AE, Shustov EB, Lemeshhenko AV, Cygan VN. Pathophysiological bases of maladjustment formation in high mountains and polar zones. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(3): 215–222. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma71182
7. Novikov VS, Soroko SI, Shustov EB. Dezadaptatsionnye sostoyaniya cheloveka pri ekstremalnykh vozdeistviyakh i ikh korreksiya. Saint Petersburg: Politehnika-print; 2018. 548 p. (In Russ.)
8. Osnovy gosudarstvennoi politiki Rossiiskoi Federatsii v Arktike na period do 2020 goda i dalneishuyu perspektivu. Rossiiskaya gazeta. Stolichnyi vypusk. 2009 March 27:4877(42). (In Russ.)
9. Fisun AYa, Khalimov YuSh, Agafonov PV, et al. Features of the organization of therapeutic assistance to military personnel in the Arctic region. *Military Medical Journal*. 2019;341(3):73–75. (In Russ.)
10. Chernikov OG, Kulnev SV, Kupriyanov SA, et al. Features of the organization of medical support for troops (forces) in the arctic zone. *Military Medical Journal*. 2020;341(4):4–12. (In Russ.)
11. Shustov EB, Gasanov MT, Kapanadze GD, et al. Peptide bioregulation of resistance to extreme influences. *Journal Biomed*. 2018;(2):4–14. (In Russ.)
12. Shustov EB, Kapanadze GD, Fokin JuV, Matveenko EL. Methodical features of biomedical research of the influence of pharmacological agents on the resistance of the organism to acute general hypothermia. *Journal Biomed*. 2017;(3):4–15. (In Russ.)
13. Darenская NG, Ushakov IB, Ivanov IV, et al. Ekstrapolyatsiya eksperimentalnykh dannykh na cheloveka: printsipy, podkhody, obosnovanie metodov i ikh ispolzovanie v fiziologii i radiobiologii (Rukovodstvo). Moscow; Voronezh: Istoki; 2004. 232 p. (In Russ.)

REFERENCES

1. Ashmarin IP, Eshchenko ND, Karazeeva EP. Neirokhimiya v tablitsakh i skhemakh. Moscow: Ekzamen; 2007. 143 p. (In Russ.)
2. Ganapolskii VP, Agafonov PV, Matycin VO. Modeling of cold-stress disadaptation in rats to develop methods for its pharmacological correction. *Russian Biomedical Research*. 2022;7(1):3–15. (In Russ.) DOI: 10.56871/2489.2022.64.64.001
3. Karkishchenko NN, Karkishchenko VN, Shustov EB, et al. Biomeditsinskoe (doklinicheskoe) izuchenie lekarstvennykh sredstv, vliyayushchikh na fizicheskuyu rabotosposobnost': Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: FMBA Russia; 2017. 134 p. (In Russ.)
4. Karkishchenko NN, Uiba VV, Karkishchenko VN, Shustov EB. Ocherki sportivnoi farmakologii. Vol 1. Vektorы

◆ Информация об авторах

Вячеслав Павлович Ганапольский – д-р мед. наук, начальник научно-исследовательского отдела обитаемости Научно-исследовательского центра. ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ganvp@mail.ru

*Павел Владимирович Агафонов – канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры военно-полевой терапии. ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: agafonov23@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

Vyacheslav P. Ganapolsky – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of the Habitability, Research Center. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ganvp@mail.ru

*Pavel V. Agafonov – MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer at the Department of Military Field Therapy. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: agafonov23@yandex.ru

◆ Информация об авторах

Вячеслав Олегович Матыцин – канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела обитаемости Научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: matitsin@list.ru

◆ Information about the authors

Vyacheslav O. Matytsin – MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Research Department of the Habitability, Research Center, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; Assistant Professor, Department of Normal Physiology, First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
E-mail: matitsin@list.ru