УДК 57.042+612.821.2+574.23
DOI: 10.56871/RBR.2023.20.34.002

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ХОЛОДО-СТРЕССОРНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ

© Вячеслав Павлович Ганапольский[1], Павел Владимирович Агафонов[1], Вячеслав Олегович Матыцин[1, 2]

[1] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Контактная информация: Павел Владимирович Агафонов — старший преподаватель кафедры военно-полевой терапии. E-mail: agafonov23@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-4934-320X

Для цитирования: Ганапольский В.П., Агафонов П.В., Матыцин В.О. Влияние пептидных биорегуляторов на резистентность организма крыс в условиях моделирования холодо-стрессорной дезадаптации // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 1. С. 13–20. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2023.20.34.002

Поступила: 19.09.2022 **Одобрена: 15.01.2023** **Принята к печати: 27.02.2023**

Резюме. ***Введение.*** Биологически активные регуляторные пептиды (РП) — новый класс препаратов, оказывающих избирательное действие на мишени, при этом не обладающих существенными побочными эффектами. ***Целью исследования*** явилось изучение потенциального влияния пептидных препаратов кортексина и семакса на резистентность организма крыс в условиях моделирования холодо-стрессорной дезадаптации. ***Методы исследования.*** Белым беспородным крысам-самцам вводили внутрибрюшинно дважды в сутки ежедневно плацебо (n = 30), кортексин 5 мг/кг (n = 30) либо семакс 0,3 мг/кг (n = 30). Через трое суток после начала инъекционного курса моделировали холодо-стрессорное воздействие в условиях климатической камеры Feutron (Германия) путем охлаждения воздуха до 5 °С при относительной влажности 75–80%. Стрессорный 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 тесте с плаванием, поведенческих реакций в тесте «Открытое поле», количества лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, сывороточных уровней кортизола и инсулина, белков теплового шока HSP-70 и гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1α. ***Результаты.*** Применение РП статистически значимо увеличивало продолжительность периода плато ректальной температуры в пределах 35 °С (умеренная гипотермия): у животных группы кортексина с 10 до 12 суток, а у животных группы семакса — с 10 до 14 суток. Кортексин показал умеренные иммуномодулирующие свойства, а семакс обладал более выраженным иммуномодулирующим эффектом. Оба препарата показывали стресс-протективный эффект. Применение РП 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 РП. ***Заключение.*** Подтверждены метеоадаптогенный, стресс-протективный и ноотропный эффекты регуляторных пептидов, в первую очередь семакса, у крыс на модели холодо-стрессорного воздействия.

Ключевые слова: экспериментальная модель; крысы; гипотермия; кортексин; семакс; регуляторные пептиды; физическая работоспособность; низкая температура; тест «Открытое поле».

INFLUENCE OF PEPTIDE BIOREGULATORS ON THE RESISTANCE OF THE ORGANISM OF RATS UNDER SIMULATION OF COLD-STRESS DISADAPTATION

© Vyacheslav P. Ganapolsky[1], Pavel V. Agafonov[1], Vyacheslav O. Matytsyn[1, 2]

[1] Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedeva St., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

[2] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Str. Lev Tolstoy, 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Contact information: Pavel V. Agafonov — Doctoral student at the Department of Military Field Therapy. E-mail: agafonov23@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-4934-320X

For citation: Ganapolsky VP, Agafonov PV, Matytsyn VO. Influence of peptide bioregulators on the resistance of the organism of rats under simulation of cold-stress disadaptation. Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(1):13-20. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2023.20.34.002

Received: 19.09.2022 **Revised: 15.01.2023** **Accepted: 27.02.2023**

Abstract. ***Background.*** Biologically active regulatory peptides (RPs) are the drugs of new type that act selectively on targets, with having no significant side effects. ***The aim*** of the study was to investigate the potential effect of the peptide preparations Cortexin and Semax on the resistance of rats, being exposed to simulated 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 RP 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 RP was registrated. ***Conclusion.*** The meteoadaptogenic, stress-protective and nootropic effect of regulatory peptides, primarily Semax, was confirmed in rats on a model of cold-stress exposure.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие Арктический регион претерпевает активное экономическое развитие благодаря своему богатому сырьевому потенциалу, что требует привлечения большого количества специалистов разных сфер деятельности с целью развития современной инфраструктуры [1, 2]. В то же время работа этих специалистов сопряжена с рядом объективных трудностей, связанных с географическими особенностями региона. На работников, в особенности тех, чья деятельность осуществляется 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. [2, 3]. Описанные нами факторы приводят к развитию у значительной доли персонала Арктического региона различных нарушений процессов адаптации, значительно снижающих функциональные возможности организма [4]. Таким образом, резистентность организма специалиста к воздействию условий Арктического региона является одним 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 его функционального состояния [5, 6].

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) [7]. В последнее время активно изучается одно из направлений фармакологического повышения резистентности организма при помощи регуляторных пептидов (РП) [5]. На сегодняшний день идентифицировано более 1500 РП, которые синтезируются клетками-апудоцитами — структурно-функциональными единицами APUD-системы [5]. 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 [8]. 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 [7, 8], 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 в условиях моделирования холодо-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 приказа МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Животные содержались по 6 особей в вентилируемых клетках при относительной влажности 40–60%, температуре воздуха 20–22 °С, световом режиме 12:12 с включением света в 8 ч 00 мин. Использовался полнорационный корм ПК-120 (ООО «Лабораторкорм», г. Москва) при свободном доступе к питьевой воде.

Дезадаптивные нарушения у крыс вызывали с помощью разработанной ранее оригинальной холодо-стрессорной модели [9]. Животных помещали в климатическую камеру Feutron, в которой поддерживали температуру воздуха +5±1 °С 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», г. Москва) в количестве 3 г на 100 г веса животных, что приблизительно соответствует энергетической ценности 15 ккал/животное в сутки) при свободном доступе к питьевой воде. Длительность моделируемого воздействия составляла 14 суток, 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 тесте «Открытое поле» (НПК «Открытая наука», г. Москва). Для этого каждую особь помещали в центр квадратной камеры размерами 100×100×30 см. Дно камеры разделено на 25 квадратов с длиной стороны 20 см; в местах общих углов квадратов симметрично располагались 16 отверстий диаметром 3 см (норки). Затем включали секундомер и регистрировали количество пересечений секторов, количество стоек, заглядываний в норки, дефекаций, уринаций и актов груминга в течение 3 мин. Оценивалась поисково-исследовательская активность (ПИА), общая двигательная активность (ОДА), эмоциональная лабильность (ЭЛ) и агрессивность [6]. Для оценки физической работоспособности крыс использовали тест предельного плавания с утяжелением (масса груза составляла 8% от массы тела) в воде термокомфортной температуры (22–24 °С) [7, 12]. Все животные после прохождения карантина проходили обучение 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 являлось первое погружение животного на дно бассейна продолжительностью более 5 с.

Для изучения иммунологических параметров использовали данные общего анализа крови у крыс с подсчетом абсолютных значений количества лейкоцитов и определением лейкоцитарной формулы при помощи автоматического гематологического анализатора Sysmex KX 21n (Sysmex Europe GmbH, Германия).

Определяли содержание кортизола, инсулина в сыворотке крови по методу иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи диагностических наборов «Кортизол-ИФА-БЕСТ» и «Инсулин-ИФА-БЕСТ» («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-1α 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 в условиях моделирования холодо-стрессорного воздействия были выбраны препараты, обладающие актопротекторной и ноотропной активностью, в том числе в условиях гипотермии: кортексин (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и семакс (АО «Пептоген», Россия) [10]. При выборе диапазона изучаемых доз лекарственных препаратов использовался межвидовой коэффициент пересчета [11]. 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 проведения эксперимента приведена на рисунке 1. Исследуемые препараты вводили крысам внутрибрюшинно 2 раза в день, введение начинали за 3 дня до начала воздействия холодо-стрессорного фактора. Кортексин вводили в дозе 5 мг/кг один раз в день, показавшей наибольший эффект в исследованиях на модели с воздушной гипотермией [5]. Семакс применяли в дозе 0,3 мг/кг один раз в день, проявившей максимальную антиоксидантную и нейропротекторную активность [10].

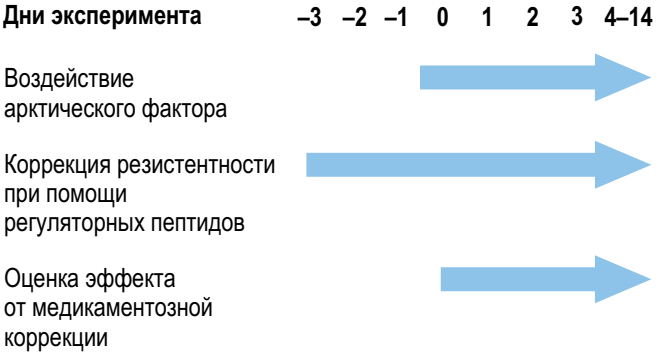


Рис. 1. Общая схема проведения эксперимента

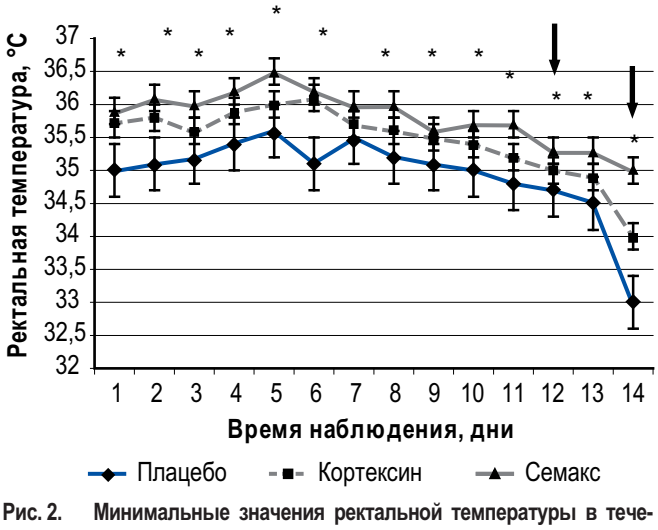


Рис. 2. Минимальные значения ректальной температуры в течение всего периода эксперимента. Значком * обозначено статистически значимое различие показателей у крыс в группе семакса относительно таковых у крыс из группы плацебо ($p < 0,05$). Стрелками (↓) обозначено окончание плато температуры в пределах 35 °С в группах кортексина и семакса

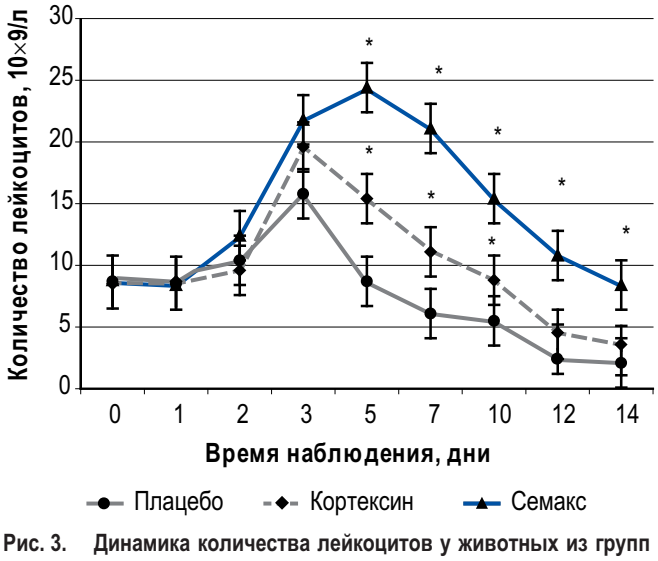


Рис. 3. Динамика количества лейкоцитов у животных из групп введения плацебо, кортексина и семакса. Значком * обозначено статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо ($p < 0,05$)

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методами описательной статистики, дисперсионного, факторного и кластерного анализов с помощью пакета прикладных программ Statistica v.10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ 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 механизма терморегуляции, однако наиболее выраженный характер данного эффекта отмечался в группе семакса. Кроме того, применение РП статистически значимо увеличивало продолжительность периода плато ректальной температуры в пределах 35 °С (умеренная гипотермия): у животных группы кортексина с 10 до 12 суток, а у животных группы семакса — с 10 до 14 суток.

Таким образом, применение семакса позволяло сохранить терморегуляторный резерв организма в течение 14 суток воздействия холодо-стрессорного 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 группах применения плацебо, кортексина и семакса. Динамика данных показателей представлена на рисунке 3.

Показано, что исследуемые препараты оказывали статистически значимое влияние на содержание лейкоцитов. У крыс всех групп отмечено нарастание абсолютного содержания лейкоцитов в течение первых трех суток после начала холодо-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 холодо-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 семакса отмечен более выраженный и длительный прирост числа лейкоцитов: пиковое значение наблюдалось на 5-й день и составило $24,4 \pm 1,2 \times 10^9$/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 $8,0 \times 10^9$/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 маркера стресса и одного из ключевых факторов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы) и инсулина (как показателя анаболизма) в сыворотке крови (рис. 4, 5).

Анализ динамики содержания кортизола в течение периода воздействия моделируемого холодо-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 холодо-стрессорных факторов. В то же время у животных, получавших РП, показано развитие стресс-протективного эффекта изучаемых препаратов.

В условиях моделирования холодо-стрессорных факторов у крыс всех групп имело место значительное (примерно троекратное) снижение уровня 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).

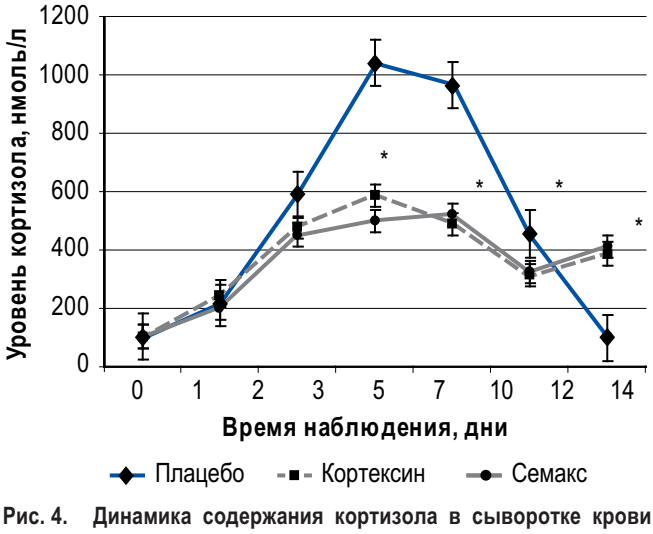


Рис. 4. Динамика содержания кортизола в сыворотке крови крыс в группах применения исследуемых препаратов. Значком * обозначено статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо ($p < 0,05$)

Анализ динамики содержания HSP-70 в сыворотке крови крыс при холодо-стрессорном воздействии показал, что наиболее выраженный прирост данного показателя отмечен у животных группы семакса: 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).

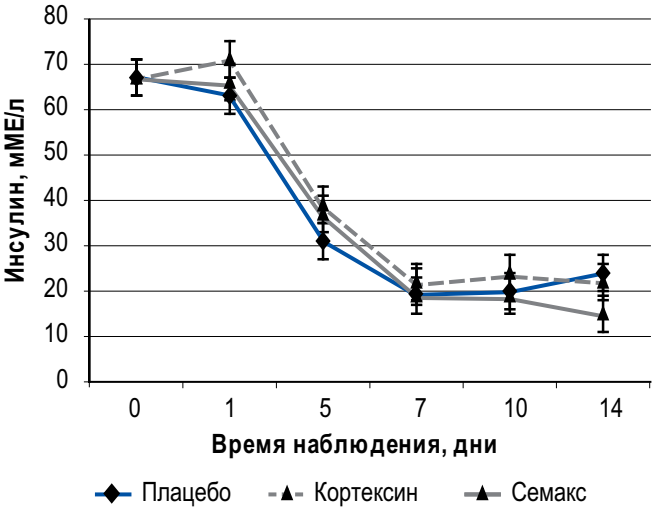


Рис. 5. Динамика содержания инсулина в сыворотке крови крыс в группах применения исследуемых препаратов. Значком * обозначено статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо ($p < 0,05$)

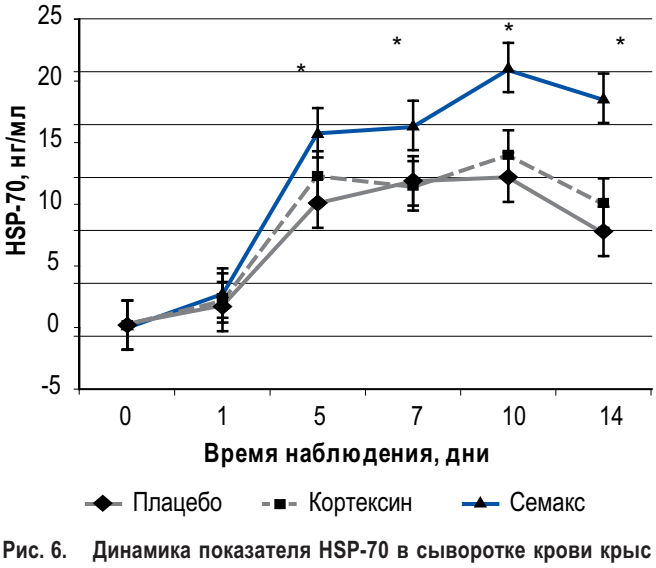


Рис. 6. Динамика показателя HSP-70 в сыворотке крови крыс в группах применения исследуемых препаратов. Значком * обозначено статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо ($p < 0,05$)

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

В течение периода холодо-стрессорного воздействия у крыс группы плацебо отмечена в целом статистически незначимая тенденция к увеличению содержания HIF-1α, с достижением его максимального уровня к 14-му дню (в 1,8 раза по сравнению 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-1α практически не менялись. Таким образом, вопрос о возможном антигипоксическом эффекте данных РП требует углубленного изучения.

Нами исследовалось 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 общей двигательной активности (ОДА) крыс в течение периода холодо-стрессорного воздействия показал, что у животных всех групп наблюдалась 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 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 поисково-исследовательской активности (ПИА) крыс всех групп в течение холодо-стрессорного воздействия статистически значимо снижались, у животных группы плацебо к 14-му дню ПИА прекращалась. У крыс, получавших семакс, показатели 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, изучаемые РП замедляли эффекты угнетения функции центральной нервной системы крыс, подвергнутых воздействию моделируемого холодо-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 холодо-стрессорного воздействия сохраняла двухфазный характер: максимальные показатели (с примерно четырехкратным 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.

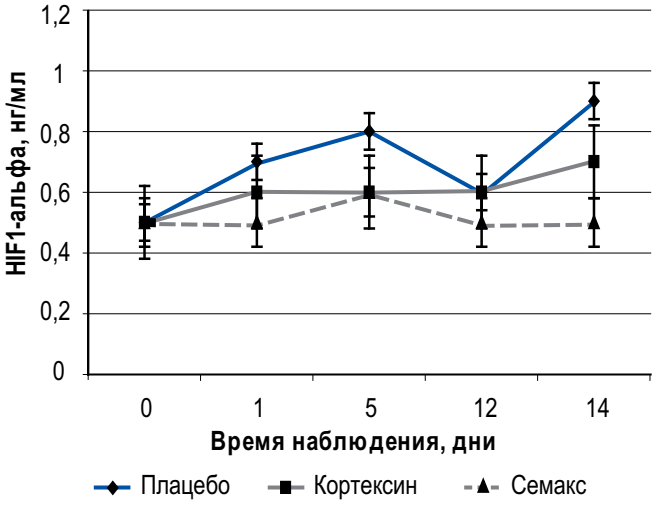


Рис. 7. Динамика содержания HIF-1α в сыворотке крови крыс в группах применения исследуемых препаратов. Значком * обозначено статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо ($p < 0,05$)

Таблица 1

Динамика показателей общей двигательной активности крыс в тесте «Открытое поле», с (M ± m)

Время наблюдения, дни	Плацебо	Кортексин	Семакс
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*#

Примечания.
1. Значком * обозначено статистически значимое различие показателей относительно значений временной точки 0-го дня ($p < 0,05$).
2. Значком # обозначено статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика показателей поисково-исследовательской активности крыс в тесте «Открытое поле», с (M ± m)

Время наблюдения, дни	Плацебо	Кортексин	Семакс
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*#

Примечания.
1. Значком * обозначено статистически значимое различие показателей относительно значений временной точки 0-го дня ($p < 0,05$).
2. Значком # обозначено статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо ($p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика показателей агрессивности крыс в тесте «Открытое поле», баллы (M ± m)

Время наблюдения, дни	Плацебо	Кортексин	Семакс
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

Примечания.
1. Значком * обозначено статистически значимое различие показателей относительно значений временной точки 0-го дня ($p < 0,05$).
2. Значком # обозначено статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо ($p < 0,05$).

Таблица 4

Динамика показателей эмоциональной лабильности животных в тесте «Открытое поле», баллы (M ± m)

Время наблюдения, дни	Плацебо	Кортексин	Семакс
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*

Примечания.
1. Значком * обозначено статистически значимое различие показателей относительно значений временной точки 0-го дня ($p < 0,05$).
2. Значком # обозначено статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо ($p < 0,05$).

Проведена оценка влияния РП на физическую работоспособность крыс, подвергшихся холодо-стрессорному воздействию, в тесте предельного времени плавания с утяжелением. Тест выполняли исходно, на 5, 7, 10, 12 и 14-й дни (табл. 5).

Предполагается, что эффект 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 введение нейропептидных препаратов кортексина (5 мг/кг ежедневно) и семакса (0,3 мг/кг ежедневно) может повышать резистентность крыс к моделируемому воздействию холодо-стрессорного фактора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные экспериментальные данные с последующим анализом результатов показали, что предложенная нами холодо-стрессорная модель, имитирующая условия арктического региона, может использоваться для изучения влияния пептидных биорегуляторов на резистентность организма в экстремальных условиях. Результаты, свидетельствующие о повышении резистентности крыс к воздействию холодо-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 фригопротективный эффект данных препаратов [5] и позволяют подтвердить целесообразность продолжения доклинического изучения регуляторных нейропептидов, а также проведения исследований их фригопротективных свойств с участием человека.

Таблица 5

Динамика показателей предельного времени плавания крыс в условиях моделирования холодо-стрессорного фактора, мин

Время наблюдения, дни	Плацебо	Кортексин	Семакс
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#

Примечания.
1. Значком * обозначено статистически значимое различие показателей относительно значений временной точки 0-го дня ($p < 0,05$).
2. Значком # обозначено статистически значимое различие показателей относительно таковых у крыс группы плацебо ($p < 0,05$).

УВЕДОМЛЕНИЕ

Авторы не имеют конфликта интересов. Вклад авторов: 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.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors declare that they have no competing interests. Contribution of the authors: P.V. Agafonov — idea, design, experiment, statistical data processing, article writing, V.P. Ganapolsky — idea, design, leadership, final version of the article, V.O. Matytsin — management, statistical data processing, article writing.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа проведена без дополнительного финансирования.

FUNDING

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Основы государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2020 года и дальнейшую перспективу. Российская газета. Столичный выпуск. 2009; 4877(42).
2. Черников О.Г., Кульнев С.В., Куприянов С.А. и др. Особенности организации медицинского обеспечения группировки войск (сил) в Арктической зоне. Военно-медицинский журнал. 2020; 341(4): 4–12.
3. Фисун А.Я., Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В. и др. Особенности организации терапевтической помощи военнослужащим в Арктическом регионе. Военно-медицинский журнал. 2019; 341(3): 73–5.
4. 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; 23(3): 215–22.
5. Шустов Е.Б., Гасанов М.Т., Капанадзе Г.Д., Фокин Ю.В. и др. Пептидная биорегуляция резистентности к экстремальным воздействиям. Биомедицина. 2018; 2: 4–14.
6. 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: 4–15.
7. Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б. Дезадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция. СПб.: Политехника-принт; 2018.
8. Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Каразеева Е.П. Нейрохимия в таблицах и схемах. М.: Экзамен; 2007.
9. Ганапольский В.П., Агафонов П.В., Матыцин В.О. Моделирование холодо-стрессовой дезадаптации у крыс с целью разработки методов ее фармакологической коррекции. Российские биомедицинские исследования. 2022; 7(1): 3–15.
10. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. Очерки спортивной фармакологии. Векторы экстраполяции. Под редакцией Н. Н. Каркищенко и В.В. Уйба. М.–СПб.: Айсинг. 2013; 1.
11. 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. М.–Воронеж: ИСТОКИ; 2004.
12. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Берзин М.А. и др. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность. Методические рекомендации МР-21.43–2017. М.: ФМБА России; 2017.

REFERENCES

1. Osnovy gosudarstvennoi politiki Rossiiskoi Federatsii v Arktike na period do 2020 goda i dal'neishuyu perspektivu [Fundamentals of the state policy of the Russian Federation in the Arctic for the period up to 2020 and beyond]. Rossiiskaya gazeta. Stolichnyi vypusk. 2009: 4877(42). (in Russian).
2. Chernikov O.G., Kulnev S.V., Kupriyanov S.A. i dr. Osobennosti organizacii medicinskogo obespechenija gruppirovki vojsk (sil) v Arkticheskoj zone [Features of the organization of medical support for a group of troops (forces) in the Arctic zone]. Voenno-medicinskij zhurnal. 2020; 341(4): 4–12. (in Russian).
3. Fisun A.Ya., Khalimov Yu.Sh., Agafonov P.V. i dr. Osobennosti organizacii terapevticheskoj pomoshhi voennosluzhashhim v Arkticheskom regione [Features of the organization of therapeutic assistance to military personnel in the Arctic region]. Voenno-medicinskij zhurnal. 2019; 341(3): 73–5. (in Russian).
4. Kim A.E., Shustov E.B., Lemeshhenko A.V., Cygan V.N. Patofiziologicheskie osnovy formirovanija dezadaptacii v uslovijah vysokogor'ja i poljarnyh zon [Pathophysiological bases of the formation of maladjustment in the conditions of high mountains and polar zones]. Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii. 2021; 23(3): 215–22. (in Russian).
5. Shustov E.B., Gasanov M.T., Kapanadze G.D., Fokin Ju.V. i dr. Peptidnaja bioreguljacija rezistentnosti k jekstremal'nym vozdejstvijam [Methodological features of biomedical studies of the effect of pharmacological agents on the body's resistance to acute general hypothermia]. Biomedicina. 2018; (2): 4–14. (in Russian).
6. Shustov E.B., Kapanadze G.D., Fokin Ju.V., Matveenko E.L. Metodicheskie osobennosti biomedicinskih issledovanij vlijanija farmakologicheskih sredstv na ustojchivost' organizma k ostroj obshhej gipotermii [Methodological features of biomedical studies of the effect of pharmacological agents on the body's resistance to acute general hypothermia]. Biomedicina. 2017; 3: 4–15. (in Russian).
7. Novikov V.S., Soroko S.I., Shustov E.B. Dezadaptacionnye sostojanija cheloveka pri jekstremal'nyh vozdejstvijah i ih korrekcija [Disadaptive states of a person under extreme influences and their correction]. Sankt-Peterburg: Politehnika-print Publ.; 2018. (in Russian).
8. Ashmarin I.P., Eshhenko N.D., Karazeeva E.P. Nejrohimija v tablicah i shemah [Neurochemistry in tables and diagrams]. Moskva: Jekzamen Publ.; 2007. (in Russian).
9. Ganapol'skij V.P., Agafonov P.V., Matycin V.O. Modelirovanie holodo-stressovoj dezadaptacii u krys s cel'ju razrabotki metodov ee farmakologicheskoj korrekcii [Modeling of cold-stress disadaptation in rats in order to develop methods for its pharmacological correction]. Rossijskie biomedicinskie issledovanija. 2022; 7(1): 3–15. (in Russian).
10. Karkishhenko N.N., Ujba V.V., Karkishhenko V.N., Shustov E.B. Ocherki sportivnoj farmakologii [Essays on sports pharmacology]. Vektory jekstrapoljacii. Pod redakciej N.N. Karkishhenko i V.V. Ujba. Moskva– Sankt-Peterburg: Ajsing Publ. 2013: 1. (in Russian).
11. Darenskaja N.G., Ushakov I.B., Ivanov I.V. i dr. Jekstrapoljacija jeksperimental'nyh dannyh na cheloveka: principy, podhody, obosnovanie metodov i ih ispol'zovanie v fiziologii i radiobiologii [Extrapolation of experimental data on humans: principles, approaches, substantiation of methods and their use in physiology and radiobiology]. Rukovodstvo. Moskva –Voronezh: ISTOKI Publ.; 2004. (in Russian).
12. Karkishhenko N.N., Karkishhenko V.N., Shustov E.B., Berzin M.A. i dr. Biomedicinskoe (doklinicheskoe) izuchenie lekarstvennyh sredstv, vlijajushhih na fizicheskuju rabotosposobnost' [Biomedical (preclinical) study of drugs that affect physical performance]. Metodicheskie rekomendacii MR-21.43–2017. Moskva: FMBA Rossii; 2017. (in Russian).