

ВЛИЯНИЕ СЕМАКСА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА КРЫС В РАЗНОЕ ВРЕМЯ СУТОК

Э. Б. Арушанян, А. В. Попов¹

Пептидный препарат семакс при однократном и повторном введениях утром существенно не влиял на показатели кардиоинтервалограммы у крыс. Вечером он оказывал отчетливое оптимизирующее действие и ослаблял стрессорную симпатизацию сердечного ритма. Это позволяет предполагать существование у семакса хронотропной активности.

Ключевые слова: кардиоинтервалография, семакс, хронотропная активность

ВВЕДЕНИЕ

Учет вариабельности сердечного ритма в форме кардиоинтервалограммы (КИГ) служит удобным экспресс-методом для определения адаптивных возможностей организма [6]. Есть основания предполагать адаптогенные свойства у пептидного препарата семакса, представляющего модифицированный фрагмент АКТГ и широко рекомендуемого в последние годы в лечебную практику. Среди прочего в спектре его фармакологической активности показана способность улучшать познавательную деятельность головного мозга [5], для реализации которой имеет значение временной фактор [1]. Принимая во внимание указанные моменты, изучили действие семакса на суточные колебания сердечного ритма, оцениваемые методом кардиоинтервалографии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 20 беспородных крысах-самцах массой 180 – 220 г в зимние (декабрь — январь) месяцы. Запись КИГ проводили в специальном пенале с контактными электродами для регистрации ЭКГ посредством исследовательского комплекса Валента, модифицированного для учета сердечного ритма у крыс. Животных предварительно в течение нескольких дней адаптировали к экспериментальным условиям, после чего на протяжении 30 мин четырежды учитывали 500 последовательных кардиоциклов, подвергавшихся в дальнейшем математическому анализу. Затем данные по первому тестированию удаляли, а по оставшимся трем замерам находили средние значения.

Параметры КИГ оценивали общепринятым методом [6] и в дальнейшем обрабатывали с помощью оригинальной компьютерной программы. При этом рассчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС), моду (M_0) — наиболее часто встречающееся значение R–R интервалов, ее амплитуду (A_{M_0}), которая в совокупности с величиной M_0 отражает степень симпатизации сердечного ритма, вариационный размах (ΔX), характеризующий колебания кардиоциклов. Посредством спектрального анализа выявляли также волновую структуру сердечного ритма. На спектрограммах оценивали мощность дыхательных или

быстрых волн (менее 10 с, ДВ), колебания которых характеризуют тонус блуждающих нервов, медленных волн 1-го порядка (10 – 30 с, МВ-1) — отражают состояние вазомоторных центров регуляции, более медленных волн 2-го порядка (свыше 30 с, МВ-2), связанных с колебаниями артериального давления. Рассчитывали, кроме того, интегральные показатели — индекс напряжения (ИН) в виде отношения A_{M_0} к $2 \cdot M_0 \cdot \Delta X$ и индекс централизации (ИЦ), показывающий отношение активности центрального контура управления сердечным ритмом к автономному.

Предварительно всех животных разделяли на две группы (утреннюю и вечернюю, по 10 крыс в каждой), у которых КИГ регистрировали соответственно в начале (с 7 ч до 8 ч) и в конце (с 19 ч до 20 ч) дня. Затем каждая группа была разделена на две равные подгруппы — опытную, получавшую ежедневно в течение 6 дней семакс (0,2 мг/кг внутривнутрибрюшинно, в виде стандартного 0,1 % раствора, предназначенного для интраназального введения), и контрольную, в которой проводили повторные инъекции аналогичного объема физиологического раствора. Эффект веществ оценивали через 2 ч после введения. Крыс содержали в условиях лаборатории при фиксированном световом режиме (свет — темнота 12:12 с включением освещения в 8 ч и выключением в 20 ч) и свободном доступе к пище и воде. Полученные результаты подвергали статистическому анализу с использованием t -критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно ранее опубликованным данным [3, 4], показатели вариабельности сердечного ритма у крыс обнаруживали четкие циркадные флюктуации. В полном соответствии с этологическими особенностями этих животных, ведущих ночной образ жизни, в темновой период суточного цикла на КИГ были отчетливо выражены признаки симпатикотонии, а в дневные часы снижению поведенческой активности сопутствовало, напротив, доминирование парасимпатических влияний. В пограничное время суток при переходе от покоя к бодрствованию и обратно сдвиги КИГ носили промежуточный характер.

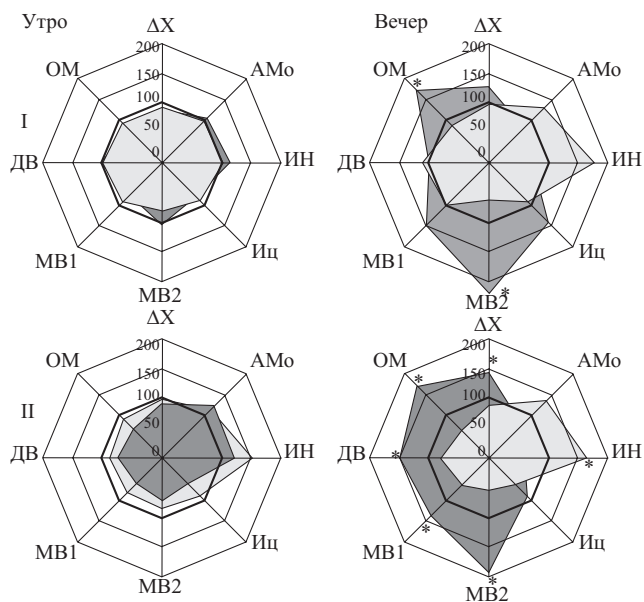
С этим совпадают результаты настоящего исследования, по которым утренние и вечерние группы интактных животных обладали близкими, правда, все-таки несколько различающимися параметрами КИГ. В целом можно

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской медицинской академии, Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310.

констатировать, что при вечерних определениях отмечалась некоторая тенденция к симпатизации сердечного ритма. О том свидетельствовали более высокие значения АМо, ИН, пониженная мощность колебательного процесса и ограниченная представленность волн различного диапазона на спектрограмме по сравнению с данными утренних тестирований (таблица). Все это, по-видимому, косвенно указывало на возрастание поведенческой активности животных в преддверии ночного бодрствования.

В контрольной группе животных при однократном введении физиологического раствора в утренние часы отдельные параметры КИГ как и ее общий векторграфический профиль существенно не менялись. Однако такого рода инъекционный стресс при его предъявлении в вечернее время заметно модифицировал статические показатели вариабельности сердечного ритма в виде увеличения АМо и ИН, свидетельствуя о более выраженном напряжении регуляторных механизмов (таблица, рисунок). В ответ на повторные инъекции при хроническом стрессировании крыс выраженность симпатизации заметно нарастала. Особенно отчетливые сдвиги наблюдались в конце дня, проявлением чего служило дополнительное ограничение мощности колебательного процесса.

Эффект однократной инъекции семакса утром отсутствовал, и КИГ имела тот же вид, что и в контрольной группе. Зато в вечерние часы препарат значительно модифицировал вариабельность ритма сердца, в противоположность контрольным данным ограничивая симпатикотонию (рисунок, I). При этом отмечена тенденция к понижению АМо и значимо меньше ($1029,1 \pm 166,8$ против $2105,1 \pm 512$, $p < 0,05$) оказывался ИН. Для действия вещества характерно также увеличение общей мощности колебательного процесса с достоверным ростом числа медленных волн (МВ-2) на спектрограмме.



Комплексная векторграфическая оценка основных параметров кардиоинтервалограммы после острого (I) и хронического (II) введения семакса.

На каждой оси векторграммы, обозначающей один из показателей ритма, результаты представлены в процентах к данным у интактных животных (их профиль активности очерчен толстой линией). Серая область — ответ на инъекционный стресс, заштрихованная — реакция на препарат. * — достоверные ($p < 0,05$) различия по отношению к контролю.

Аналогичная закономерность отмечена и при сравнении реакций на хроническое введение семакса и физиологического раствора (рисунок, II). В начале дня они имели сходный вид, препарат даже несколько усиливал симпатикотонию, вечером же, по спектрографическим данным, он вызывал не только парасимпатизацию сер-

Влияние семакса на показатели кардиоинтервалограммы крыс в разное время суток

Группы животных	ЧСС	ΔX	Мо	АМо	ИН	Спектральный анализ					
						ОМ	ДВ	МВ-1	МВ-2	ИЦ	
<i>Утренняя группа</i>											
А	1	354,5 ± 7,7	0,039 ± 0,003	0,170 ± 0,003	28,6 ± 1,8	755,2 ± 65,5	51,8 ± 5,8	22,9 ± 2,8	7,6 ± 0,8	21,4 ± 0,8	8,64 ± 0,90
	2	339,0 ± 6,9	0,037 ± 0,002	0,178 ± 0,003	29,5 ± 1,3	789,9 ± 55,7	48,5 ± 3,1	23,8 ± 1,7	7,1 ± 0,6	17,6 ± 0,6	7,90 ± 0,66
	3	382,2 ± 11,4	0,038 ± 0,004	0,159 ± 0,005	33,6 ± 2,0	1173,7 ± 200,0	46,8 ± 6,0	22,3 ± 4,6	6,3 ± 0,9	18,2 ± 0,9	7,88 ± 1,02
Б	1	373,8 ± 6,0	0,048 ± 0,003	0,161 ± 0,003	31,4 ± 2,5	783,6 ± 126,3	50,0 ± 5,4	19,8 ± 2,8	10,4 ± 2,3	19,8 ± 2,3	11,86 ± 2,25
	2	372,5 ± 9,0	0,041 ± 0,003	0,162 ± 0,004*	33,5 ± 1,8	908,4 ± 113,9	46,4 ± 5,3	17,1 ± 2,0	8,3 ± 1,1	21,0 ± 1,1	9,84 ± 0,95
	3	368,1 ± 5,2	0,044 ± 0,002	0,164 ± 0,002	39,1 ± 2,7	964,5 ± 88,2	34,7 ± 2,4	14,8 ± 1,6	5,3 ± 0,6	14,5 ± 0,6	6,59 ± 0,61
<i>Вечерняя группа</i>											
А	1	367,0 ± 10,0	0,034 ± 0,002	0,165 ± 0,004	36,2 ± 1,3	1179,8 ± 111,0	35,0 ± 3,2	11,9 ± 1,8	6,3 ± 0,8	16,7 ± 0,8	8,31 ± 0,77
	2	393,0 ± 11,7	0,033 ± 0,003	0,154 ± 0,005	46,6 ± 5,6	2105,1 ± 512,1	31,1 ± 8,3	13,7 ± 4,8	6,6 ± 2,1	10,9 ± 2,1	7,82 ± 2,00
	3	393,6 ± 6,2	0,030 ± 0,004	0,153 ± 0,002**	50,2 ± 8,1	1953,7 ± 440,4	19,5 ± 4,1	8,6 ± 2,8	3,4 ± 0,9*	7,5 ± 0,9**	4,62 ± 0,68**
Б	1	366,2 ± 9,9	0,028 ± 0,001	0,165 ± 0,004	38,4 ± 1,9	1438,7 ± 133,1	26,4 ± 2,1	9,5 ± 1,6	3,3 ± 0,6	13,6 ± 0,6	5,88 ± 0,92
	2	367,0 ± 13,9	0,036 ± 0,002	0,166 ± 0,006	33,6 ± 2,1	1029,1 ± 166,8	44,9 ± 6,0*	9,8 ± 1,4	4,9 ± 0,7	30,2 ± 0,7***	8,55 ± 0,99
	3	377,2 ± 9,3	0,041 ± 0,001**	0,160 ± 0,004	31,3 ± 3,3	833,9 ± 122,3*	45,2 ± 5,5*	14,2 ± 1,2*	4,6 ± 0,6	26,5 ± 0,6**	6,47 ± 0,78

Примечание. Приведены средние значения параметров кардиоинтервалограммы с доверительными интервалами ($M \pm m$). Указаны группы животных: 1 — интактные, 2 — после острого, 3 — хронического введения физиологического раствора (А) и семакса (Б). ЧСС — число сердечных сокращений, ΔX — вариационный размах, Мо — мода, АМо — амплитуда моды, ИН — индекс напряжения, ОМ — общая мощность колебаний, ДВ — мощность дыхательных волн, МВ-1 — мощность волн первого и МВ-2 — второго порядка. Сдвиги достоверны по отношению к интактным животным при ** $p < 0,01$ и * $p < 0,05$. Различия достоверны по отношению к контролю при ** — $p < 0,01$ и * — $p < 0,05$.

дечного ритма, но она носила более выраженный характер в сравнении с ответом на острую инъекцию.

Таким образом, проведенное исследование позволило получить две группы новых фактов, касающихся фармакодинамики семакса. Во-первых, можно констатировать, что изученный аналог АКТГ, помимо описанных в литературе ноотропных свойств, способен оптимизировать сердечную деятельность и, во-вторых, что для его активности определенное значение имеет фактор времени.

В прошлом уже предпринимались попытки, наряду с прочим, оценить влияние семакса на работу сердечно-сосудистой системы в норме и при некоторых видах патологии. Показано, что у крыс он не оказывает заметного влияния на функцию здорового, неишемизированного сердца [7]. Однако проведенный нами более тщательный анализ с использованием более чувствительного метода кардиоинтервалографии указывает на то, что кардиотропную активность следует принимать в расчет при оценке фармакодинамики препарата и в интактном организме. Мало того, такое действие носит позитивный, адаптогенный характер, определяется, прежде всего, увеличением мощности колебательного процесса на спектрограмме и обусловлено ограничением симпатикотонии, связанной с напряжением регуляторных механизмов. В свою очередь это может зависеть от наличия у семакса антистрессорных свойств, которые описаны и на поведенческих моделях [8].

То обстоятельство, что действие семакса на вариабельность сердечного ритма неодинаково выражено в утренние и вечерние часы, позволяет говорить о наличии у него хронотропной активности. Отнести ее за счет хорошо известного суточного ритма естественной секреции АКТГ, производным которого является семакс, вряд ли правомерно, коль скоро он лишен специфических гормональных свойств [5]. Потому причину следует, очевидно, искать в особенностях собственной фармакодинамики препарата.

В соответствии с основными постулатами хронофармакологии значение биологических ритмов для действия лекарственных веществ определяется факторами хронокинетики и хронестезии. К сожалению, мы не располагаем сведениями о характере хронокинетики семакса. Однако есть косвенные основания, чтобы предполагать определенное значение фактора хронестезии. В частности, установлено, что его эффект связан с изменением функции церебральных дофамин- и серотонинергических механизмов [9], которые среди прочего вовлекаются в работу центральных вазомоторных аппаратов. Между

тем эти и другие моноаминергические системы головного мозга обнаруживают четкие колебания во времени, в том числе на протяжении суточного цикла, в свою очередь определяя циркадные флюктуации активности различных нейротропных средств [2]. Впрочем, независимо от трактовки, с чисто утилитарных позиций следует, вероятно, обратить внимание на существование отчетливо-го суточного периодизма в действии семакса.

ВЫВОДЫ

1. У интактных крыс в зависимости от времени суток различались показатели вариабельности сердечного ритма. При вечерних определениях в сравнении с утренними ряд параметров кардиоинтервалограммы (КИГ) указывал на тенденцию к симпатикотонии, которая усиливалась при контрольных инъекциях физиологического раствора.

2. Обладающий ноотропными свойствами модифицированный аналог АКТГ семакс при однократном введении утром существенно не влиял, а при повторном даже несколько дезоптимизировал показатели КИГ. Зато в случае вечерних (острых и в особенности хронических) инъекций препарат ослаблял стрессорную симпатизацию сердечного ритма. Это может указывать на существование у семакса хронотропной активности, которую следует, очевидно, принимать в расчет при его использовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Лекарственное улучшение познавательной деятельности мозга (ноотропные средства)*, Ставрополь (2004).
2. Э. Б. Арушанян, *Хронофармакология на рубеже веков*, Ставрополь (2005).
3. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Бюл. exper. биол.*, № 11, 513 – 515 (1993).
4. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, А. В. Попов, *Exper. и клин. фармакол.*, **58**(4), 29 – 32 (1995).
5. И. П. Ашмарин, В. Н. Незавибадько, Н. Ф. Мясоедов и др., *Ж. высш. нервн. деят.*, **47**(2), 420 – 430 (1997).
6. Р. М. Баевский, *Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии*, Москва, Медицина (1979).
7. А. В. Голубева, С. А. Гаврилова, Т. В. Ликина и др., *Рос. физиол. ж.*, **92**(6), 732 – 745 (2006).
8. П. Е. Умрихин, Е. В. Коплик, И. А. Гривенников и др., *Ж. высш. нервн. деят.*, **51**(2), 220 – 227 (2001).
9. K. O. Eremin, V. S. Kudrin, P. Saransaari, et al., *Neurochem. Res.*, **30**(12), 1493 – 1500 (2005).

Поступила 12.03.07

EFFECT OF SEMAX ON HEART RATE VARIABILITY IN VARIOUS DAYTIME PERIODS

E. B. Arushanyan and A. V. Popov

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

Peptide drug semax with nootropic properties did not change the heart rate variability in rats in the morning, but produced a significant optimizing action and attenuated the stress-induced sympathetic influences on the heart in the evening. It is suggested that semax has a chronotropic activity, which may participate in realization of the specific drug action.

Key words: Heart rate variability, semax, chronotropic activity