

УДК 612.821+615.214

## ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АНАЛОГА АКТН<sub>4–10</sub> ГЕПТАПЕПТИДА СЕМАКС

© 2008 г. Н. Г. Левицкая<sup>2\*</sup>, Н. Ю. Глазова<sup>2</sup>, Е. А. Себенцова<sup>2</sup>, Д. М. Манченко<sup>1</sup>,  
Д. А. Виленский<sup>1</sup>, Л. А. Андреева<sup>2</sup>, А. А. Каменский<sup>1</sup>, Н. Ф. Мясоедов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва

<sup>2</sup> Институт молекулярной генетики РАН, Москва

Проведено исследование физиологических эффектов аналога фрагмента АКТГ<sub>4–10</sub> гептапептида семакс (МЕНFPGP). Показано, что этот пептид, не обладая гормональной активностью, сохраняет значительную часть спектра нейротропных эффектов природных меланокортинов. Семакс оказывает ноотропное, нейропротекторное, анксиолитическое, антидепрессантное и анальгетическое действие, влияет на развитие центральной нервной системы животных. В основе наблюдаемых эффектов семакса может лежать как увеличение содержания нейротрофических факторов в мозге, так и возрастание функциональной активности системы биогенных аминов.

*Ключевые слова:* меланокортины, синтетические аналоги, семакс, обучение, поведение, болевая чувствительность.

В настоящее время показано, что вещества пептидной природы являются прямыми или опосредованными регуляторами многих физиологических процессов в организме [1, 2]. Важную роль играют пептиды в регуляции состояния центральной нервной системы. Одним из активно исследуемых классов эндогенных пептидных регуляторов являются АКТГ/МСГ-подобные пептиды, объединяемые в настоящее время термином меланокортины (МК). Интерес к данным соединениям вызван тем, что пептиды этого класса обладают широким спектром физиологической активности. МК, помимо известного гормонального действия улучшают обучение и внимание; влияют на мотивационные процессы; ускоряют регенерацию в нервно-мышечной системе; оказывают протекторное действие при повреждениях в ЦНС; воздействуют на развитие нервной системы; модулируют половое поведение; оказывают противовоспалительное и жаропонижающее действие; взаимодействуют с опиоидной системой; влияют на болевую чувствительность и сердечно-сосудистую систему; вызывают снижение потребления пищи и веса тела; влияют на функционирование экзокринных желез [3–6]. Несмотря на многочисленные исследования, механизмы, лежащие в основе различных эффектов меланокортинов, во многом остаются неясными [7, 8].

Доказательство широкого спектра физиологической активности МК и открытие семейства их рецепторов предоставило новые возможности

для исследования веществ, потенциально применимых в клинике при различных патологиях [4–6]. Препятствием для использования природных МК в клинике является низкая биодоступность этих пептидов при системном введении [9]. Многими исследователями были предприняты попытки создания высокоэффективных аналогов фрагментов АКТГ путем различных модификаций первичной структуры молекулы. В результате многолетних исследований был разработан аналог АКТГ<sub>4–10</sub> пролонгированного действия – семакс, структура которого включает в себя фрагмент АКТГ<sub>4–7</sub> и трипептид Pro-Gly-Pro [10]. Исследования активности этого пептида в экспериментах на животных показали, что он улучшает память и внимание, обладает антигипоксическим и антигеморрагическими эффектами, способствует уменьшению тяжести клинических и нейрофизиологических проявлений экспериментального ишемического инсульта [11]. Клинические исследования показали его высокую эффективность при лечении интеллектуально-мнестических расстройств различного генеза. Введение семакса оказывает выраженное позитивное действие при лечении инсульта [12]. На сегодняшний день этот пептид является единственным широко используемым в клинике лекарственным нейротропным препаратом, разработанным на основе МК. Несмотря на то, что семакс уже более 10 лет используются в клинической практике, до настоящего времени не определен спектр физиологической активности этого пептида, не выяснены механизмы, лежащие в основе его действия. Поэтому задачей представленного исследования явилась оценка спектра

\* Адресат для корреспонденции: 119992, Москва, Воробьевы горы, МГУ, Биологический факультет, кафедра физиологии человека и животных, e-mail: nlevitskaya@mail.ru.

физиологической активности пептида семакс, а также выяснение механизмов его нейротропных эффектов.

### МЕТОДИКА

Работа выполнена на самцах белых нелинейных крыс (массой 180–250 г). Часть исследования проведена на детенышах белых крыс, выращенных в виварии кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Животных содержали в стандартных условиях со свободным доступом к воде и пище и соблюдением 12-часового светового режима дня.

В работе был использован гептапептид семакс (MENFPGP), синтезированный в Институте Молекулярной генетики РАН. Для воздействия на дофаминергическую (ДА) систему мозга использовали нейротоксин МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин). Для блокады серотониновых рецепторов использовали ципрогептадин (фирма Sigma), для блокады опиоидных рецепторов – налоксон (фирма Sigma).

Выработку условного рефлекса активного (УРАИ) проводили в камере (30 × 22 × 35 см) с угловой полкой на высоте 25 см и решетчатым полом, соединенным с электростимулятором. Условным сигналом служил звук звонка длительностью 3 с; безусловным раздражителем – удар током. Интервал между условным сигналом и ударом тока составлял 2 с, условной реакцией являлся прыжок на полку. Обучение проводили в течение 4-дней, при этом каждое животное получало по 10 предъявлений условного раздражителя ежедневно. Регистрировали число выполненных реакций (прыжков на полку) в ответ на условный сигнал.

Условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) вырабатывали в камере (50 × 22 × 35 см), разделенной перегородкой с отверстием на два отсека: один ярко освещался, второй был затемнен. Камеру устанавливали на решетчатый пол, соединенный с электростимулятором. В первый день эксперимента животное помещали в освещенный отсек и регистрировали латентный период (ЛП) перехода в темноту. Затем отверстие закрывали и на пол в течение 3 с подавали электрический ток. Через 3 дня проверяли воспроизведение навыка, животное вновь помещали в светлую часть камеры и регистрировали общее время нахождения на свету в течение 3 мин наблюдений.

Тест “Приподнятый крестообразный лабиринт”. Длина рукавов лабиринта составляет 35 см, ширина 10 см, высота стенок 20 см. Два противоположных рукава затемнены и закрыты с боков и торцов стенками; два других – освещены и открыты. Крысу помещали в центр лабиринта, в течение 3 мин регистрировали: ЛП захода в закрытый

рукав; количество свешиваний с открытых рукавов лабиринта и выходов на открытые рукава.

Тест “Темная–светлая камера”. Камера (48 × 24 × 40 см) разделена на 2 равных отсека перегородкой с отверстием. Один отсек ярко освещен, другой – затемнен. Крысу помещали в освещенный отсек и регистрировали ЛП перехода в темный отсек, а также время, проведенное в светлом отсеке за 3 мин тестирования.

Метод “принудительного плавания” Тестирование проводилось в цилиндрической емкости объемом 25 л на 2/3 заполненной водой (t = 27–28°C). Животное помещалось в воду и в течение 10 мин визуальнo регистрировались следующие параметры: общая длительность активного плавания (крыса совершает активные плавательные движения, перемещаясь по емкости); общая длительность иммобилизации (животное неподвижно или совершает движения, направленные только на поддержание тела на поверхности воды); длительность клайминга (крыса совершает активные движения передними лапами, пытаясь выбраться из воды, карабкается по стенке сосуда); ЛП первой иммобилизации.

Тест “сдавливание задней лапы” Измерение проводилось с помощью анальгезиметра фирмы “Ugo Basile”. Задняя лапа крысы помещалась на маленькую подставку. Сверху к лапе прикасался пластиковый конус, жестко связанный с направляющим стержнем прибора. После включения прибора по направляющему стержню начинает перемещаться груз (скорость 1 деление/с); давление вершины конуса на поверхность лапы равномерно нарастает. В момент возникновения болевых ощущений крыса отдергивает лапу. При этом регистрируется расстояние, пройденное грузом по стержню. 1 усл. единица длины соответствует увеличению давящей нагрузки на 20 г.

При анализе результатов для вычисления фоновой болевой чувствительности исходные значения усредняли. Для каждого животного при каждом измерении вычисляли относительное изменение болевой чувствительности (процент от максимально возможного эффекта) по формуле:  $(P_i - P_0)/(P_{\max} - P_0) \times 100$ , где  $P_i$  – величина болевой порога при измерении,  $P_0$  – фоновая болевая чувствительность,  $P_{\max}$  – максимальная нагрузка на конечность (25 усл. ед.).

Обработка результатов производилась с помощью пакета статистических программ “Statistica”. Отличия между группами оценивались с помощью ANOVA-методов, точного критерия Фишера и критерия  $\chi^2$ . Данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартная ошибка среднего.

**Таблица 1.** Влияние семакса на обучение животных в тестах с отрицательным подкреплением

Способ и время введения	Выработка условного рефлекса активного избегания		Выработка условного рефлекса пассивного избегания	
	число выполненных реакций		время, проведенное в светлом отсеке (сек)	
	контроль	семакс (50 мкг/кг)	контроль	семакс (50 мкг/кг)
Внутрибрюшинно, за 15 мин до обучения	25.2 ± 0.6	28.2 ± 0.6**	113.3 ± 7.8	143.3 ± 6.1**
Внутрибрюшинно, за 20 ч до обучения	29.0 ± 1.0	32.0 ± 0.9*	107.9 ± 15.8	135.3 ± 15.6*
Интраназально, за 15 мин до обучения	24.8 ± 1.2	28.1 ± 0.7*	108.5 ± 17.9	157.9 ± 11.4*

Значимые отличия от соответствующего контроля отмечены \* ( $p < 0.05$ ) и \*\* ( $p < 0.01$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой части нашего исследования проводилось изучение ноотропного действия семакса. Ранее было показано, что семакс улучшает обучение животных, при этом длительность его эффектов составляет не менее 20 ч, и эффекты сохраняются при интраназальном введении [10]. Однако большая часть исследований проводилась с использованием моделей обучения с положительным подкреплением. При обучении с отрицательным подкреплением были получены противоречивые данные [11, 13]. Поэтому нами исследовалось влияние пептида на обучение животных в различных экспериментальных моделях, а также изучалась зависимость ноотропных эффектов семакса от дозы, времени и способа введения в организм.

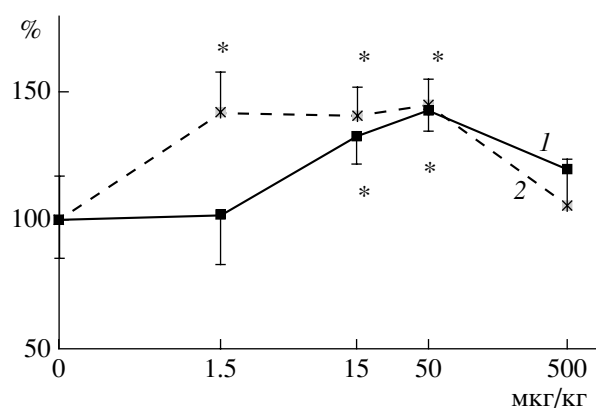
Эксперименты показали, что при внутрибрюшинном (в/б) введении в дозе 50 мкг/кг за 15 мин до обучения семакс улучшает выработку рефлексов активного и пассивного избегания болевого раздражителя (табл. 1). Нами также было зарегистрировано положительное влияние семакса на обучение животных в этих моделях при в/б введении пептида за 20 ч до обучения и при интраназальном (и/н) введении семакса за 15 мин до обучения (табл. 1).

Задачей нашего дальнейшего исследования явилось изучение зависимости ноотропного действия пептида от дозы. Для этого нами исследовалось влияние семакса при в/б и и/н введении в дозах 1.5, 15, 50 и 500 мкг/кг на выработку УРПИ. Изучение зависимости доза-эффект для одного из самых исследованных аналогов фрагментов АКТГ ORG 2766 показало, что при увеличении эффективной дозы пептида в 5 раз происходит реверсия поведенческих эффектов – введение ORG 2766 приводит к нарушению выработки УРПИ [14]. Поэтому для оценки зависимости доза – эффект для семакса нами была выбрана эта экспериментальная модель.

Проведенные нами исследования показали, что при в/б введении семакс улучшает обучение в

дозах 15 и 50 мкг/кг. Снижение и увеличение дозы приводит к исчезновению эффекта (рис. 1). При и/н введении достоверное улучшение обучения животных было зарегистрировано для доз 1.5, 15 и 50 мкг/кг. Увеличение дозы, как и в первом случае, приводило к отсутствию эффекта. Таким образом, при и/н введении семакс сохранял ноотропную активность в более низких дозах, следовательно эффективность семакса выше при и/н, чем при в/б введении. При этом, как видно на графиках, при различных способах введения увеличение эффективной дозы в 10 раз не приводит к реверсии эффекта пептида.

На основании полученных данных можно заключить, что положительное ноотропное действие семакса наблюдается в моделях как с положительным, так и с отрицательным подкреплением; сопоставление ноотропных эффектов семакса при различных способах введения свидетельствует о большей эффективности пептида при интра-



**Рис. 1.** Зависимость ноотропного эффекта семакса от дозы. Пептид вводили за 15 мин до сеанса обучения внутрибрюшинно (1) или интраназально (2). По оси абсцисс – доза пептида, по оси ординат – общее время, проведенное в светлом отсеке в тесте УРПИ, в процентах к контролю. Значимые отличия от контроля отмечены \* ( $p < 0.05$ ).

**Таблица 2.** Влияние семакса на параметры поведения крыс в тесте “принудительное плавание”

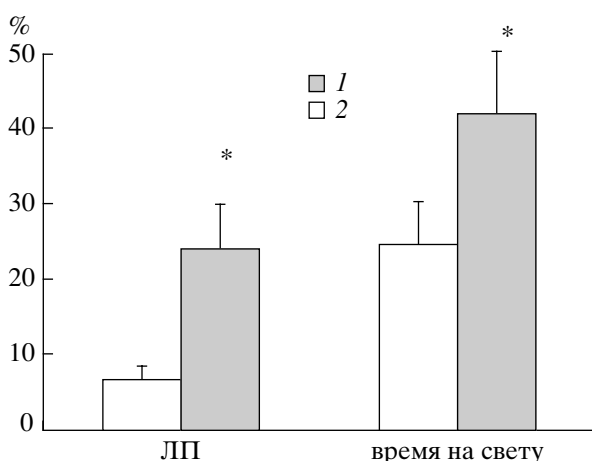
Введение препарата		Иммобилизация, с	Активное плавание, с	Клайминг, с	ЛП, иммобил., с
Однократно, 50 мкг/кг, за 24 ч	контроль	410.7 ± 10.9	103.9 ± 9.2	85.5 ± 6.5	95.9 ± 6
	семакс	401.7 ± 9.6	108.5 ± 7.8	89.8 ± 7.0	108.4 ± 8.1*
10 дней, ежедневно, 50 мкг/кг	контроль	506.2 ± 13.4	43.6 ± 8.0	50.2 ± 9.6	35.3 ± 10.6
	семакс	467.9 ± 14.7*	46.3 ± 7.8	85.4 ± 13.2*	52.7 ± 13.0*

Значимые отличия от соответствующего контроля отмечены \* ( $p < 0.05$ ).

назальном, чем при внутрибрюшинном введении в организм.

Способность животных к выработке как пищедобывательных, так и оборонительных рефлексов зависит от баланса исследовательской и оборонительной мотиваций. Поэтому при анализе ноотропного действия различных препаратов необходимо учитывать их влияние на исследовательскую активность и уровень тревожности. Согласно данным литературы, природные МК повышают уровень тревожности животных [15]. Целью нашей дальнейшей работы было изучение влияния семакса на исследовательское поведение и уровень тревожности крыс. Нами также изучалось влияние пептида на выраженность депрессивных составляющих поведения животных в тесте “принудительное плавание”. Эксперименты показали, что однократное введение семакса в дозах от 50 до 600 мкг/кг за 15, 60 мин и 24 ч до тестирования не приводит к изменению исследовательской активности и уровня тревожности животных.

При изучении влияния семакса на поведение крыс в тесте “принудительное плавание” нами не было зарегистрировано достоверного изменения



**Рис. 2.** Влияние семакса на параметры поведения крыс в тесте “темная-светлая камера”. Пептид вводили интраназально в дозе 50 мкг/кг в течение 10 дней. 1 – контроль, 2 – семакс. Значимые отличия от контроля отмечены \* ( $p < 0.05$ ).

регистрируемых показателей при введении пептида за 15 мин и 3 ч до плавания. Однако через сутки после введения отмечалось значимое увеличение ЛП иммобилизации (табл. 2). Следовательно, однократное введение пептида незначительно снижало выраженность депрессивных составляющих поведения крыс в тесте “принудительное плавание”. Лекарственный препарат семакс в клинике в большинстве случаев назначают курсом длительностью 2–3 недели, т.е. хронически. Поэтому нами исследовалось влияние хронического введения препарата на исследовательскую активность и эмоциональное состояние животных. Пептид вводили и/н в дозе 50 мкг/кг в течение 10 дней. Эксперименты показали, что при хроническом введении семакс не влияет на двигательную активность и исследовательское поведение крыс. При оценке уровня тревожности в тесте “темная-светлая камера” в группе крыс, получавших семакс, было зарегистрировано увеличение ЛП захода в темный отсек камеры и общего времени, проведенного на свету (рис. 2), что свидетельствует о снижении тревожности животных этой группы. В тесте “принудительное плавание” введение семакса приводило к снижению длительности иммобилизации, увеличению активного плавания и ЛП первой иммобилизации (табл. 2). На основании полученных данных можно заключить, что хроническое введение семакса приводит к снижению тревожности и депрессивности и не влияет на исследовательскую активность экспериментальных животных.

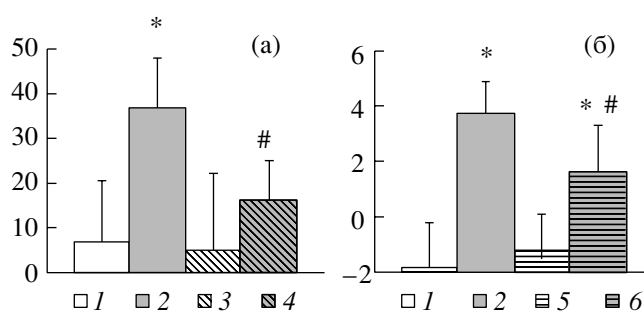
Одним из направлений наших исследований была оценка возможного протекторного действия семакса на фоне нарушения ДА-ергической системы мозга. Для нарушения ДА-системы использовали нейротоксин МФТП, избирательно поражающий ДА-нейроны черной субстанции мозга. Токсин вводили однократно в/б в дозе 25 мг/кг, через 30 мин проводили первую инъекцию семакса, в дальнейшем семакс вводили ежедневно в течение 4 дней (и/н, 200 мкг/кг). Введение нейротоксина вызывало снижение двигательной и исследовательской активности, а также увеличение тревожности животных. Введение семакса в значительной степени нормализовало поведение животных, нарушенное нейротоксином.

Таким образом, введение семакса ускоряло функциональное восстановление животных с повреждениями ДА-системы, вызванными МФТП [16].

Известно, что введение МК в пренатальный и ранний постнатальный период оказывает влияние на развивающийся мозг и вызывает отставленные долговременные изменения поведения животных [17]. Задачей нашего дальнейшего исследования было оценка влияния семакса на развивающуюся нервную систему. Эксперименты проводились на детенышах белых крыс обоего пола. Каждый выводок крысят делили на контрольных и опытных животных. Животные опытных групп получали в/б инъекции семакса в дозе 50 мкг/кг в течение 2–3 недель постнатального развития, контрольных – растворителя. При обработке результатов значения параметров поведения для каждого выводка нормировали к собственному контролю.

Было показано, что неонатальное введение пептида приводит в дальнейшем к увеличению исследовательского поведения и снижению тревожности. Кроме того, у животных, получавших семакс, было отмечено улучшение обучения в тесте УРПИ (табл. 2). Изменения поведения наблюдаются, по крайней мере в течение 2 мес. жизни, т.е. через 2–5 недель после последней инъекции пептида, следовательно, носят отставленный долговременный характер.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что в ранний постнатальный период такие воздействия, как взятие в руки, отлучение от матери, болевая стимуляция (введение препаратов), являются для животных стрессогенным воздействием и могут вызывать отставленные изменения поведения животных [18, 19]. Для оценки отставленных эффектов используемых экспериментальных манипуляций нами проводилась отдельная серия опытов – при этом каждый выводок делили на “интактный контроль” (крысы этой группы не извлекались из гнезда до первого тестирования) и “контроль” (животных подвергли тем же воздействиям, что и контрольных крыс в предыдущей серии опытов). Далее животные исследовались по той же схеме. Было показано, что “интактный контроль” характеризуется бо-



**Рис. 3.** Влияние семакса на болевую чувствительность крыс на фоне действия ципрогептадина (А) и налоксона (Б). На гистограммах представлено среднее изменение болевого порога крыс в тесте “сдавливание задней лапы” в течение всего периода регистрации в процентах от максимально возможного эффекта. 1 – контроль; 2 – семакс (500 мкг/кг, в/б); 3 – ципрогептадин (1 мг/кг, в/б); 4 – ципрогептадин + семакс; 5 – налоксон (5 мг/кг, в/б); 6 – налоксон + семакс. Значимые отличия от контроля отмечены \*, от группы с введением семакса – # ( $p < 0.05$ ).

лее высокой исследовательской активностью и сниженной тревожностью по сравнению с группой “контроль”. Отличий по способности к обучению у животных этих групп зарегистрировано не было (табл. 2). Следовательно, используемые нами экспериментальные манипуляции в дальнейшем вызывают снижение исследовательского поведения и увеличение тревожности по сравнению с интактным контролем, но не влияют на обучение. Можно предположить, что неонатальное введение пептида приводит к компенсации таких отрицательных последствий неонатального стресса, как снижение исследовательской активности и увеличение тревожности. В основе отставленных влияний семакса на обучение крыс лежат механизмы, не связанные с изменением реакции животных на стрессогенные воздействия.

Многочисленные данные свидетельствуют об участии природных МК в регуляции болевой чувствительности [20]. Нами проводилось изучение влияния семакса на болевую чувствительность животных. Было показано, что введение пептида в дозах 50 и 500 мкг/кг приводит к увеличению бо-

**Таблица 3.** Отставленные эффекты хронического неонатального введения семакса

Тест (возраст животных)	Приподнятый крестообразный лабиринт (52 дня)			УРПИ (40 дней)
	ЛП захода в закрытые рукава	число выходов на открытые рукава	число свешиваний	время на свету (сек)
“контроль”	100 ± 18	100 ± 21	100 ± 10	100 ± 8
“семакс”	152 ± 24*	195 ± 52*	193 ± 33*	127 ± 11*
“контроль”	100 ± 13	100 ± 14	100 ± 13	100 ± 14
“интактный контроль”	157 ± 29*	126 ± 15*	116 ± 11	106 ± 16

левого порога животных в различных экспериментальных моделях [21].

Для выяснения механизмов анальгетических эффектов семакса нами исследовалось влияние пептида на болевую чувствительность на фоне блокады серотониновых рецепторов ципрогептадином и опиоидных рецепторов налоксоном. Блокаторы вводили в/б за 10 мин до инъекции семакса. Было показано, что введение ципрогептадина в дозе 1 мг/кг препятствует развитию анальгетических эффектов семакса (рис. 3а). Введение налоксона в дозе 1 мкг/кг не влияет, а в дозе 5 мкг/кг ослабляет влияние пептида на болевую чувствительность животных (рис. 3б). Таким образом, в реализацию анальгетических эффектов семакса вовлечены серотонинергическая и опиоидная системы.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что семакс обладает ноотропной активностью, оказывает анксиолитическое и антидепрессантное действие, обладает нейропротекторной активностью, влияет на развитие ЦНС, снижает болевую чувствительность.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследования, проведенные в течение последних 20 лет, способствовали пониманию роли меланокортиновой системы в регуляции различных функций организма. Однако до настоящего времени остается очень много нерешенных вопросов. Важным направлением является исследование механизмов, лежащих в основе тех эффектов МК, в реализацию которых не вовлечены известные меланокортиновые рецепторы [8]. Выяснение таких механизмов необходимо для понимания роли МК системы в регуляции памяти, болевой чувствительности, развитии нервной системы и регенерации.

Проведенные нами исследования показали, что семакс, как и природные МК, обладает широким спектром нейротропной активности. Какие же механизмы могут лежать в основе наблюдаемых эффектов?

Изучение влияния семакса на уровень экспрессии нейротрофических факторов показало, что введение пептида крысам приводит к увеличению содержания BDNF в мозге животных [22]. Влияние семакса на содержание нейротрофинов в мозге может лежать в основе нейропротекторных и нейротрофических эффектов этого пептида. Способность нейротрофических факторов влиять на рост и дифференцировку нервных клеток, а также стимулировать синтез различных физиологически активных веществ лежит в основе регуляции развивающегося мозга [23]. Кроме того, возрастание уровня BDNF в гиппокампе может также служить одним из механизмов ноотропных

эффектов семакса. В настоящее время показано, что нейротрофические факторы, главным образом BDNF, вовлечены в процессы обучения и формирования памятного следа в мозге млекопитающих [24]. Однако это не может быть единственным механизмом ноотропного действия пептида, так как во многих экспериментах отмечалось улучшение обучения животных уже в первый день опыта при введении пептида за 15 мин до обучения. То есть, эффекты пептида развивались в течение 20–30 мин, а достоверное возрастание уровня BDNF зарегистрировано через 3 ч после инъекции семакса [22]. Следовательно, увеличение экспрессии нейротрофических факторов может определять долговременные эффекты семакса на обучение, однако, вероятно, существует и другой механизм реализации ноотропных эффектов пептида.

Нейротрофические факторы участвуют в регуляции состояний, связанных со стрессом, тревожностью, страхом, депрессией. Поэтому возрастание экспрессии BDNF в гиппокампе может лежать в основе анксиолитического и антидепрессантного действия семакса, так как показана важная роль этого нейротрофина в регуляции уровня тревожности и депрессивности [25].

Изучение влияния семакса на систему биогенных аминов мозга показало, что введение этого пептида приводит к увеличению содержания серотонина и его метаболита в мозге. Полученные данные свидетельствуют об ускорении оборота этого медиатора, отражающем увеличение функциональной активности серотонинергической системы мозга [26]. Кроме того, показано, что семакс вызывает значительное повышение содержания норадреналина в гипоталамусе крыс [13]. Анксиолитическое и антидепрессантное действие семакса может быть связано с изменением активности этих медиаторных систем. Кроме того, система биогенных аминов играет важную роль в процессах обучения и памяти. Повышение активности этой системы, вызванное введением семакса, может обеспечивать улучшение внимания, выделения значимых стимулов, что приводит к ускорению обучения.

Многочисленные эксперименты свидетельствуют о важной роли меланокортиновой системы в ноцицепции [3]. Проведенные нами эксперименты показали, что семакс при периферическом введении снижает болевую чувствительность животных. Исследование механизмов анальгетического действия семакса показало, что эффекты пептида частично ослабляются предварительной блокадой опиоидных рецепторов, а также отсутствуют на фоне блокады серотониновых рецепторов. В организме существует нисходящая система контроля болевой чувствительности. Медиаторами нисходящих цереброспинальных антиноцицеп-

тивных импульсов служат серотонин и норадреналин. Активация этих медиаторных систем приводит к снижению болевой чувствительности. Эндогенные опиоиды действуют как внутренние спинальные медиаторы, главным образом для нисходящих норадреналинергических путей и, в меньшей степени, серотонинергических терминалей в дорзальных рогах спинного мозга [27]. Семакс, активируя серотонинергическую и норадреналинергическую системы, может усиливать антиноцицептивный нисходящий поток и, таким образом, оказывать обезболивающее действие. Отсутствие анальгетических эффектов семакса на фоне блокады серотониновых рецепторов подтверждает важную роль этой системы для реализации анальгетического действия пептида.

Многообразие физиологических функций, в регуляции которых принимает участие МК-система, свидетельствует о ее важной роли в организме и возможности использования природных и синтетических МК для коррекции различных патологических состояний. В настоящее время семакс является единственным синтетическим МК, разрешенным к применению в клинической практике. Разработанные на основе этого пептида лекарственные препараты используются в качестве ноотропного и нейропротекторного средств. Однако спектр клинического применения этого препарата может быть расширен. Полученные нами результаты свидетельствуют о потенциальной возможности использования препарата семакс для коррекции отрицательных последствий неонатального стресса у детей, в терапии болезни Паркинсона, в качестве анксиолитического и антидепрессантного средства.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аналог АКТГ<sub>4-10</sub> гептапептид семакс, не обладая гормональной активностью, сохраняет значительную часть спектра нейротропных эффектов природных меланокортинов. Этот пептид оказывает ноотропное, нейропротекторное, анксиолитическое, антидепрессантное и анальгетическое действие, влияет на развитие центральной нервной системы животных. В основе наблюдаемых эффектов семакса может лежать как увеличение содержания нейротрофических факторов в мозге, так и возрастание функциональной активности системы биогенных аминов мозга.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН "Молекулярная и клеточная биология", гранта Научные школы № НШ-5638.2006.4 и Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 07-04-00733).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашмарин И.П., Королева С.В. // Вестн. Рос. академии мед. наук. 2002. № 6. С. 40–48.
2. Ашмарин И.П., Королева С.В., Мясоедов Н.Ф. // Экспер. клин. фармакол. 2006. Т. 69. № 5. С. 3–6.
3. Starowicz K., Przewlocka B. // Life Sci. 2003. V. 73. № 7. P. 823–847.
4. Adan R.A.H., Gispen W.H. // Peptides. 1997. V. 18. P. 1279–1287.
5. Catania A., Gatti S., Colombo G., Lipton J.M. // Pharmacol. Rev. 2004. V. 56. № 1. P. 1–29.
6. Cone R.D. // Nature Neuroscience. 2005. V. 8. P. 571–578.
7. Adan R.A.H., Gispen W.H. // Eur. J. Pharmacol. 2000. V. 405. P. 13–24.
8. Wikberg J. E. C., Muceniece R., Mandrika I., et al. // Pharmacol. Res. 2000. V. 42. № 5. P. 393–420.
9. Wikberg J.E.S. // Exp. Opin. Ther. Patents. 2001. V. 11. № 1. P. 1–16.
10. Пономарева-Степная М.А., Незавибатько В.Н., Антонова Л.В. и др. // Хим.-фарм. журн. 1984. № 7. С. 790–795.
11. Ashmarin I.P., Nezavibatko V.N., Levitskaya N.G., et al. // Neuroscience Research Commun. 1995. V. 16. № 2. P. 105–112.
12. Ашмарин И.П., Незавибатько В.Н., Мясоедов Н.Ф., и др. // Журн. высш. нерв. деят-ти. 1997. Т. 47. № 3. С. 420–430.
13. Гецова В.М., Орлова Н.В., Фоломкина А.А., Незавибатько В.Н. // Журн. высш. нерв. деят-ти. 1988. Т. 38. № 6. С. 1041–1047.
14. Fekete M.I., De Wied D. // Pharmacol. Biochem. Behav. 1982. V. 17. P. 177–182.
15. Adan R.A.H., Szklarczyk A.W., Oosterom J. et al. // Eur. J. Pharmacol. 1999. V. 378. P. 249–258.
16. Левицкая Н.Г., Себенцова Е.А., Андреева Л.А. и др. // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 2002. Т. 88. № 11. С. 1369–1377.
17. Strand F.L., Rose K.J., King J.A. // Prog. Neurobiol. 1989. V. 33. № 1. P. 45–85.
18. Huot R.L., Plotsky P.M., Lenox R.H., Mc Namara R.K. // Brain Res. 2002. V. 950. № 1–2. P. 52–63.
19. Nyakas C., Levay G., Viltsek J. // Development Neurosci. 1981. V. 4. № 3. P. 225–232.
20. Takeshige C., Tsuchiya M., Zhao W., Guo S. // Brain Res. Bull. 1991. V. 26. P. 779–788.
21. Иванова Д.М., Левицкая Н.Г., Андреева Л.А. и др. // ДАН. 2003. Т. 388. № 3. С. 416–419.
22. Dolotov O.V., Karpenko E.A., Inozemtseva L.S. et al. // Brain Res. 2006. V. 1117. № 1. P. 54–60.
23. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. М., Изд-во "Икар". 2006. 330 с.

24. *Alonso M., Vianna M.R., Depino A.M. et al.* // *Hippocampus*. 2002. V. 12. № 4. P. 551–560.
25. *Duman R., Malberg J., Nakagawa S., Disa C.* // *Biol. Psychiatry*. 2000. V. 48. P. 732–739.
26. *Eremin K.O., Kudrin V.S., Saransaari P. et al.* // *Neurochem. Res.* 2005. V. 30. № 12. P. 1493–1500.
27. *Liu R.J., Zhang R.X., Qiao J.T., Dafny N.* // *Brain Res.* 1999. V. 830. № 1. P. 183–190.

Поступила в редакцию  
20.09.2007 г.

## Study of Spectrum of Physiological Effects of Acth<sub>4-10</sub> Analog Heptapeptide Semax

**N. G. Levitskaya<sup>2</sup>, N. Yu. Glazova<sup>2</sup>, E. A. Sebentsova<sup>2</sup>, D.M. Manchenko<sup>1</sup>, D. A. Vilensky<sup>1</sup>,  
L. A. Andreeva<sup>2</sup>, A. A. Kamensky<sup>1</sup>, N. F. Myasoedov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Biological Faculty of Moscow State University, Moscow*

<sup>2</sup> *Institute of Molecular Genetics RAS, Moscow*

Study of physiological effects of ACTH<sub>4-10</sub> analog heptapeptide Semax (MEHFPGP) was carried out. It was shown that the peptide devoid of hormonal activities remains considerable part of the spectrum of native melanocortins neurotropic effects. Semax has nootropic, neuroprotective, anxiolytic, antidepressant and analgesic effects, it affects development of animal central nervous system. The Semax effects may be the results of the increased neurotrophic factors expression in the brain as well as activation of brain biogenic amines system.

*Key words:* melanocortins, semax, synthetic analogs, learning, behavior, pain sensitivity.