

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СЕНСОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА САМОК НЕИНБРЕДНЫХ КРЫС

Белякова Н.А.¹, Бонитенко Е.Ю.², Носов А.В.¹

¹*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»*

192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.1

телефон/факс: (812) 365-06-80

e-mail: institute@toxicology.ru

²*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова»
105275, Москва, пр. Буденного, д. 31*

Резюме

Целью исследования являлась оценка влияния дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) и аналога фрагмента 4–10 адренокортикотропного гормона (ФАКТГ), применяемых в период, предшествующий беременности, на сенсорно-двигательное развитие потомства самок неинбредных крыс. Результаты исследования свидетельствуют о преходящем отставании в сенсорно-двигательном развитии потомства животных, получавших ДСИП и ФАКТГ, наблюдавшемся в течение первых трех недель постнатального периода.

Ключевые слова

репродуктивная функция, эмбриогенез, дельта-сон индуцирующий пептид, фрагмент 4–10 адренокортикотропного гормона.

**PEPTIDE PHARMACEUTICALS EFFECT ON SENSORY-MOTOR DEVELOPMENT
OF NON-INBRED RATS FEMALE OFFSPRING**

Belyakova N.A.¹, Bonitenko E.Y.², Nosov A.V.¹

«Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency of Russia

Izmerov Research Institute of Occupational Health

Summary

The study purpose was to assess the effect of delta sleep inducing peptide (DSIP) and an analogue of the 4–10 fragment of adrenocorticotrophic hormone (FAKTH) used in the period preceding pregnancy on sensory-motor development of non-inbred rats female offspring. The results of the study indicate a transient three weeks of the postnatal period lag in the sensory-motor development of animals receiving DSIP and FAKTH offspring.

Keywords

reproductive function, embryogenesis, delta sleep inducing peptide, fragment 4–10 of adrenocorticotrophic hormone.

Введение. В настоящее время проблема влияния лекарственных средств на репродуктивную функцию вызывает все больший интерес в кругах медиков и фармацевтов. По данным международных исследований более 80% женщин до и во время беременности, в среднем, принимают 3 лекарственных средства [1, 2]. В основном это антимикробные, противоанемические препараты, анксиолитики, а также анальгетики. В ряде случаев необходимость приема лекарственных препаратов, как до беременности, так и в период беременности, обусловлена перманентным лечением некоторых состояний и заболеваний (например, психические болезни, сахарный диабет, состояние после трансплантации органов и тканей, состояние после перенесенных онкологических заболеваний и т.д.). Поэтому крайне важно выявить воздействие фармакологических препаратов, применяемых в предимплантационном периоде у материнских особей, на организм плода. Состояние организма зависит от координирующей и интегрирующей функции центральной нервной системы. Таким образом, возможность к адаптации конкретной особи можно оценивать по состоянию нервной системы. Наиболее информативным инструментом для выявления степени соответствия развития нервной системы постоянно меняющимся условиям внешней среды в эксперименте является исследование эмоционально-двигательной сферы и способности к тонкой координации движений животных [3,4].

Цель исследования состояла в оценке влияния дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) и аналога фрагмента 4–10 адренотропного гормона (ФАКТГ), применяемых в период, предшествующий беременности, на сенсорно-двигательное развитие потомства самок неинбредных крыс.

Материалы и методы. Исследовали динамику формирования сенсорно-двигательных рефлексов у потомства нелинейных самок крыс, получавших интраназально в течение 2-х недель в период, предшествующий беременности, пептидные препараты ДСИП и ФАКТГ в дозе 300 мкг/кг.

Состояние организма крысят в период молочного вскармливания также оценивали методом «Открытое поле» [5]. Влияние на стратегию поведения крысят, изучали в крестообразном лабиринте [6]. Полученные результаты обрабатывали с использованием статистической программы «Statistica 6.0». В качестве параметрического критерия использовали t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, в случае отсутствия нормального распределения показателей использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Нормальность распределения определяли по критерию Шапиро-Уилка [7]. Различия определены при уровне значимости $p < 0,05$ [8].

Результаты. При изучении темпов сенсорно-двигательного развития потомства крыс, получавших до беременности пептидные препараты, было установлено, что в группах, получавших ДСИП и ФАКТГ, наблюдалось некоторое отставание темпов формирования сенсорно-двигательных рефлексов по сравнению с контролем по большинству из изучавшихся показателей (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние пептидных препаратов на сроки формирования сенсорно-двигательных рефлексов у крысят в постнатальном периоде, сутки

№ п/п	Показатели	Группы животных		
		Контроль (N=32)	Потомство самок, получавших	
			ДСИП (N=51)	ФАКТГ (N=67)
1	Переворачивание на плоскости	4,38 ± 0,09	4,41 ± 0,11	4,33 ± 0,11
2	Отрицательный геотаксис	6,44 ± 0,20	7,41 ± 0,14*	8,25 ± 0,12*
3	Избегание обрыва	7,25 ± 0,16	7,69 ± 0,12	8,30 ± 0,11*
4	Поднимание головы и передних лап	8,84 ± 0,28	10,75 ± 0,28*	10,58 ± 0,07*
5	Ползание	10,06 ± 0,04	12,20 ± 0,34*	11,87 ± 0,33*
6	Опора на задние конечности, подъем всего тела	13,94 ± 0,12	14,65 ± 0,15	15,22 ± 0,15*
7	Избегание обрыва, вызванное визуальным стимулом (ИОВВС)	14,66 ± 0,15	15,71 ± 0,10*	15,33 ± 0,07*
Примечание: * – отличие от контроля статистически значимо, при $p < 0,05$;				

Формирование сроков вестибулярной реакции организма крысят было изучено в стандартных тестах.

Рефлекс переворачивания на плоскости у крысят контрольной и опытных групп был полностью сформирован к 5 дню жизни.

Рефлекс «отрицательный геотаксис» у крысят контрольной группы был сформирован на 7-е сутки, а в группах, получавших ДСИП и ФАКТГ – на 8-е и 9-е сутки, соответственно.

Рефлекс «избегание обрыва» у крысят контрольной группы как и у крысят, родившихся у крыс, получавших ДСИП, был полностью сформирован к 8-м суткам постнатального периода, а в группе родившихся у крыс, получавших ФАКТГ, к 9-м суткам, соответственно.

При исследовании скорости созревания рефлексов с помощью метода «открытое поле-1» было зафиксировано, что крысята контрольной группы осуществляли поднятие головы и передних лап к 9-м суткам. По сравнению с потомством крыс контрольной

группы крысят, родившиеся от самок получавших ДСИП, демонстрировали способность поднимать голову и передние лапы над горизонтальной поверхностью на 2-е суток позднее. Способность совершать аналогичные двигательные акты у крысят, родившихся от самок крыс, получавших ФАКТГ, наблюдались с задержкой на 1,74 суток по сравнению с потомством контрольной группы.

Ползать все крысят контрольной группы начали к 11-м суткам жизни, отставание в формировании этого показателя у крысят, родившихся от самок, получавших ДСИП, составило более 2-х суток, а у крысят, родившихся от самок, получавших ФАКТГ – 1,81 суток.

Также было зафиксировано отставание от контрольной группы в формировании способности осуществлять опору на задние конечности и подъем всего тела у крысят, родившихся от самок, получавших ДСИП, на 0,71 суток, а у группы крысят, родившихся от самок, получавших ФАКТГ, более чем на сутки.

Рефлекс «избегания обрыва, вызванный визуальным стимулом», у крысят, родившихся от самок, получавших исследуемые препараты был полностью сформирован к 16-м суткам жизни, что более чем на сутки превышало значение в контрольной группе.

При изучении двигательной активности потомства животных в тесте «Открытое поле – 1» было установлено, что в группе животных, получавших ДСИП до беременности, наблюдалось статистически значимое увеличение всех из изучавшихся показателей за исключением числа заглядываний. В свою очередь, применением ФАКТГ сопровождалось тенденцией к увеличению числа вертикальных стоек и заглядываний при статистически значимом повышении количества актов груминга (таблица 2).

Таблица 2 – Влияние пептидных препаратов на показатели двигательной активности в тесте «Открытое поле–1» у крысят в постнатальном периоде (20-е сутки)

Показатели	Группы животных		
	Контроль	Потомство самок, получавших	
		ДСИП	ФАКТГ
Горизонтальные передвижения, число актов	28,41 ± 3,27	40,88 ± 1,83*	28,45 ± 1,86
Вертикальные стойки, число актов	17,44 ± 1,75	34,08 ± 1,73*	23,09 ± 1,61
Заглядывания, число актов	1,25 ± 0,31	1,57 ± 0,16	1,82 ± 0,17
Груминг, число актов	0,69 ± 0,15	2,45 ± 0,32*	1,24 ± 0,25*
Примечание: * – отличие от контроля статистически значимо, $p < 0,05$			

Также нами было изучено опосредованное влияние пептидных препаратов на поведение потомства мужского и женского пола в «крестообразном лабиринте».

При статистическом анализе структуры поведения потомства самок, получавших до беременности ДСИП, было установлено, что у детенышей мужского пола наблюдалось статистически значимое увеличение латентного периода по сравнению со значением у контрольной группы, что могло свидетельствовать о низком уровне тревожности и хорошей адаптации к новой обстановке, а также снижение количества повторных возвратов, характеризующих повышение исследовательской активности. В свою очередь у особей женского пола было зарегистрировано статистически значимое уменьшение времени полного обхода лабиринта и количества возвратов, что могло свидетельствовать об улучшении ориентации животных в пространстве. Представленные выше результаты свидетельствуют о положительном влиянии ДСИП на структуру поведения животных.

Введение ФАКТГ самкам до беременности не оказывало значимого влияния на исследуемые показатели потомства мужского пола, однако обращала на себя внимание тенденция к уменьшению количества диаметральных переходов и правых поворотов, что могло свидетельствовать об улучшении динамики пространственной памяти. В то же время у потомства женского пола улучшение пространственной памяти было более выраженным, о чем свидетельствовало статистически значимое снижение количества поворотов, возврата и диаметральных переходов, сочетавшееся со снижением исследовательской активности по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о незначительном преходящем отставании в сенсорно-двигательном развитии потомства животных, получавших ДСИП и ФАКТГ, наблюдавшемся в течение первых трех недель постнатального периода. Однако уже к 20-м суткам признаки отставания в сенсорно-двигательном развитии не выявляются, кроме того у потомства крыс, получавших ДСИП, наблюдается снижение тревожности, активизация исследовательско-познавательской функции и повышение стрессоустойчивости, что выражается в увеличении частоты и продолжительности актов груминга.

Литература

1. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy // N. Engl. J. Med. – 1998. Vol. 338. – P.1128–1137.
2. Ципкун А.Г. Репродуктивна безпечність та фетальний ризик лікарських засобів // Репродуктивна ендокринологія. – 2014. № 5. – С. 15–21.
3. Буреш Я., Бурешова О, Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения М.: Высшая школа, 1991. – С. 119–122.
4. Судаков С.К., Назарова Г.А., Алексеева Е.В. и др. Определение уровня тревожности у крыс в тестах «открытое поле», «крестообразный приподнятый лабиринт» и тесте Фогеля // Бюл. эксп. биологии и медицины. – 2013. Т. 155, № 3. – С. 268–270.
5. Фирстова Ю.Ю., Долотов О.В. Влияние ноотропных препаратов на уровень BDNF в гиппокампе и коре мозга мышей с различной эффективностью исследовательского поведения // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – № 6. – С. 3–6.
6. Шевчук М.К., Петров А.Н. Использование методики крестообразного лабиринта для токсикологической оценки безопасности слабоалкогольных напитков // Токсикологический вестник. – 2005. – № 3. – С. 25–28.
7. Shapiro S. S., Wilk M. B. An analysis of variance test for normality // Biometrika. – 1965. Vol. 52, №3. – P. 591–611.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладной программы STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2002 – 312 с.