

**ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ 4–10
АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА И ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩИЙ
ПЕПТИД, НА РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА
В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

¹Белякова Н.А., ²Бонитенко Е.Ю., ³Лисицкий Д.С., ¹Горбунова Л.В.

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

³*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический
университет»*

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14

Резюме

Целью исследования являлась оценка влияния дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) и аналога фрагмента АКТГ4-10 (ФАКТГ) на постнатальное развитие потомства самок неинбредных крыс. Исследование выполнялось в два этапа. На первом этапе самки крыс в течение 2 недель получали пептидные препараты, после чего спаривались с интактными самцами. На втором этапе исследовали у родившегося потомства параметры физического и сенсорно-двигательного развития по стандартным методикам, а также изучали поведенческие реакции в тесте «крестообразный лабиринт». Для комплексной оценки развития потомства в постнатальном периоде были использованы индексы физического и сенсорно-двигательного развития, а также рассчитан индекс гармоничности развития. Установлено, что пептидные препараты, содержащие ДСИП и 4–10АКТГ оказывали сходное пролонгированное влияние на репродуктивную функцию самок крыс, что проявлялось изменениями в физическом и сенсорно-двигательном развитии их потомства; снижали уровень тревожности и улучшали адаптацию к новой обстановки.

Ключевые слова: нейропептиды, фрагмент 4–10 адренотропного гормона, дельта сон индуцирующий пептид, физическое развитие потомства, сенсорно-двигательное развитие потомства, постнатальное развитие, репродуктивная функция самок, индекс физического развития, индекс сенсорно-двигательного развития, индекс гармоничности развития.

**THE EFFECT OF PEPTIDE PREPARATION CONTAINING A FRAGMENT 4–10 OF
ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE AND DELTA SLEEP INDUCING PEPTIDE ON
THE DEVELOPMENT OFFSPRING IN THE POSTNATAL PERIOD**

¹Belyakova N.A., ²Bonitenko E.U., ³Lisitsky D.S., ¹Gorbunova L.V.

¹*FSBUN IT FMBA Federal State Budgetary Institution of Science «Institute of toxicology of
the Federal medical-biological agency»*

192019, Sankt-Peterburg, ul. Behtereva, d.1, telefon/faks: (812) 365-06-80.

²*FSBNU NII MT Federal State Budgetary Science Institution «Scientific institute of
occupational medicine named after academician N.F. Izmerova»*

105275, Moskva, pr. Budennogo, d.31

³*FSBEI HE StPSCPU Federal State Budgetary Educational Institution of Hight Education «Sant-
Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University»*

197022, Sankt-Peterburg, ul. Prof. Popova, d.14

Summary

The aim of the study was to assess the effect of delta-sleep inducing peptide (DSIP) and an analogue of the ACTH4-10 fragment (FACTG) on the postnatal development of the offspring of female non-inbred rats. The study was carried out in two stages. At the first stage, female rats received peptide preparations for 2 weeks, after which they mated with intact males. At the second stage, the parameters of physical and sensory-motor development were investigated in the newborn offspring using standard methods, and also behavioral reactions were studied in the "cruciform maze" test. For a comprehensive assessment of the development of offspring in the postnatal period, indices of physical and sensory-motor development were used, and the index of harmony of development was calculated. It was found that peptide preparations containing DSIP and 4-10 ACTH had a similar prolonged effect on the reproductive function of female rats, which was manifested by changes in the physical and sensory-motor development of their offspring; reduced the level of anxiety and improved adaptation to the new environment.

Keyword: neuropeptides, fragment 4–10 of adrenocorticotrophic hormone, delta sleep inducing peptide, physical development offspring, sensory-motor development offspring, postnatal development, reproductive function of female, index of physical development, index of sensory-motor development, index of harmony of development.

Введение

В соответствии с существующими в настоящее время представлениями нейропептиды (НП) являются одной из важнейших систем поддержания постоянства внутренней среды организма (гомеостаза) наряду с гормонами и нейромедиаторами.

Нейропептиды (от нейро ... и пептиды) – биологически активные соединения, синтезируемые, главным образом, в нервных клетках, которые участвуют в регуляции обмена веществ и поддержании гомеостаза, воздействуют на иммунные процессы, играют важную роль в механизмах памяти, обучения, сна и т.д., могут действовать как медиаторы и гормоны [1, 2, 3, 4]. По нашему мнению, наиболее правильным названием для этой группы биологически активных веществ является – регуляторные пептиды, которое определяет роль этих соединений в организме, а не их преимущественную локализацию.

В 1986 году И.П. Ашмариным и М.Ф. Обуховой была предложена теория «пептидного континуума» в соответствии с которой в организме существует динамическая система пептидных регуляторов (сложных регуляторных каскадов), управляющих всеми процессами жизнедеятельности. Это сложная иерархическая система, в которой изменение количества любого пептида приводит к изменению активности других нейропептидов, а, следовательно, к отдаленным по времени эффектам. При этом сами нейропептиды-индукторы обладают, кроме того, способностью непосредственно вызывать ряд биохимических и физиологических эффектов. Нейропептиды – это межклеточные передатчики информации, которые нередко одновременно выполняют функции нейромедиаторов, нейромодуляторов и дистантных регуляторов. Именно такая система является наиболее гибкой в меняющейся ситуации при поступлении новых сигналов [5].

Нейропептиды участвуют в регуляции практически всех функций ЦНС – болевой чувствительности, состояния сон-бодрствование, полового поведения, процессов памяти и др. [6]. Они принимают участие в вегетативных реакциях организма, регулируя температуру тела, дыхание, артериальное давление, мышечный тонус и т.д. НП осуществляют контроль за экспрессией вторичных клеточных мессенджеров, цитокинов и других сигнальных молекул, а также за запуском генетических программ апоптоза, антиапоптотической защиты, участвуют в нейротрофических процессах [7]. Такие регуляторные (модуляторные) влияния устраняют общую дезинтеграцию во взаимодействии сложных и часто разнонаправленных молекулярно-биохимических механизмов, восстанавливая их нормальный баланс [8].

В настоящее время показано, что НП обладают следующими свойствами:

- способностью повышать устойчивость ЦНС к действию повреждающих факторов различной этиологии, в том числе оптимизировать метаболическую активность нейронов, восстанавливать нарушенный метаболизм и энергетический дефицит [9,10];

- способностью непосредственно активировать нейротрофические процессы (за счет стимуляции спрутинга и выработки нейротрофических факторов) тем самым препятствовать развитию нейрональной дегенерации различной этиологии [11, 12, 13];
- оказывать прямой и опосредованный антиоксидантный эффект [14, 15].

Создание теории биорегулирующей терапии спровоцировало создание новых лекарственных средств – пептидных биорегуляторов содержащих нейропептиды. Наиболее широко в клинической практике в России используются препараты, содержащие тафцин (аналог фрагмента 4–10 адренокортикотропного гормона: 4–10АКТГ) и дельта-сон-индуцирующий пептид (ДСИП), которые обладают всеми указанными выше свойствами. Указанные НП широко используются не только при лечении патологических состояниях различной этиологии, но и все более широко в качестве нейрорегуляторов у здоровых людей, что ставит вопрос о показаниях и ограничениях (противопоказаниях) для их применения. Ограничения для применения подобных препаратов могут оказаться совершенно не предсказуемыми, особенно учитывая то обстоятельство, что они обладают пролонгированным действием на организм [16].

Учитывая последнее, нами было проведено исследование целью, которого являлась оценка влияние дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) и аналога фрагмента АКТГ4-10 (ФАКТГ) на постнатальное развитие потомства самок неинбредных крыс.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на потомстве белых нелинейных самок крыс, масса последних при начале исследования составляла 210–240 г. Пептидные препараты вводились самкам крыс однократно интраназально в виде 0,1% раствора в дозе 300 мкг/кг в течение двух недель. Животным контрольной группы вводили интраназально воду для инъекций в эквивалентном объеме.

Перед проведением исследования самки крыс карантинировались в течение 14 дней. Во время карантина и в процессе исследования животные содержались в соответствии с требованиями ГОСТ 33215-2014 и ГОСТ 33215-2014 на стандартном водном и пищевом рационе в отдельном помещении. Исследования на животных проводились в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики [17].

Исследование было выполнено в два этапа. На первом были сформированы три группы самок крыс:

1. Контрольная.
2. Опытная, получавшая в течение 14 дней ДСИП в дозе 300 мг/кг.
3. Опытная, получавшая в течение 14 дней 4–10АКТГ в дозе 300 мг/кг.

Индексы, характеризующие физическое и сенсорно-двигательное развитие потомства
в постнатальном периоде и формулы их расчета

№ п/п	Индексы	Формула расчета	Примечание
1.	Индекс дефицита/избытка массы тела	$\text{Ид/иМТ} = \frac{P_1 - P_2}{P_1} \times 100\%$	где P_1 – среднее значение массы тела потомства контрольной группы, в граммах; P_2 – среднее значение массы тела потомства опытной группы, в граммах.
2.	Среднее отставание/опережение сроков физического развития	$\text{Co/oCFP} = \frac{\sum (F_{n1} - F_{n1к}) + \dots (F_{nx} - F_{nxк})}{N_x}$	Рассчитывали для периода раннего молочного вскармливания (Co/oCFP_1) и появления первичных половых признаков (Co/oCFP_2), сутки. где F_n – средние сроки появления признака n в опытной группе, сутки; $F_{нк}$ – средние сроки появления признака n в контрольной группе, сутки; N_x – количество изучавшихся признаков.
3.	Индекс физического развития	$\text{ИФР}_{1,2} = \frac{\text{Co/oCFP}_{1,2}}{P_{1,2}} \times 100\%$	Рассчитывали для периода раннего молочного вскармливания (ИФР_1) и появления первичных половых признаков (ИФР_2). где P_1 – сроки регистрации открытия глаз в контрольной группе для расчета ИФР_1 , %; P_2 – сроки открытия влагалища в контрольной группе для расчета ИФР_2 , %.
4.	Среднее отставание/опережение сроков сенсорно-двигательного развития	$\text{Co/oCCDP} = \frac{\sum (S_{n1} - S_{n1к}) + \dots (S_{nx} - S_{nxк})}{N_x}$	где S_n – средние сроки появления признака n в опытной, сутки; $S_{нк}$ – средние сроки появления признака n в контрольной группе, в сутки; N_x – количество изучавшихся признаков
5.	Индекс сенсорно-двигательного развития	$\text{ИСДР} = \frac{\text{Co/oCCDP}}{P} \times 100\%$	где P_1 – сроки формирования рефлекса избегания обрыва, вызванного визуальным стимулом в контрольной группе, сутки
6.	Индекс соответствия физического развития сенсорно-двигательному	$\text{ИСФСДР} = \frac{\text{ИФР}_1}{\text{ИСДР}}$	Рассчитывается для периода раннего молочного вскармливания

После окончания введения пептидных препаратов к самкам на период в два эстральных цикла подсаживали интактных самцов в соотношении 1 : 3 (один самец на три самки). Наличие сперматозоидов на следующий день в вагинальном мазке считалось первым днем беременности. На всем протяжении беременности до родов (21–23 день) наблюдали за физическим состоянием самок и контролировали вес тела.

На втором этапе у родившегося потомства исследовали параметры физического (ФР) и сенсорно-двигательного (СДР) развития в динамике. Изучали следующие параметры ФР потомства: пол, динамика массы тела, отлипание ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов, открытие глаз, опускание семенников, открытие влагалища. При изучении СДР в периоде раннего молочного вскармливания исследовали сроки появления безусловных и формирования условных рефлексов у потомства: переворачивание на плоскости, отрицательный геотаксис, избегание обрыва, «Открытое поле – 1» (поднимание головы и передних лап; ползание; опору на задние конечности и подъем всего тела; двигательную активность (число пересеченных квадратов, умывания различного рода, обнюхивания, стойки, карабканье на стенки, прыжки, время отсутствия активности, возможные аномалии походки), избегание обрыва вызванное визуальным стимулом. Кроме того изучали поведенческие реакции в тесте «крестообразный лабиринт». Для комплексной оценки развития потомства в постнатальном периоде были использованы индексы физического и сенсорно-двигательного развития, представленные в таблице 1 [18].

Статистическая обработка результатов производилась с использованием пакета программа Statistica 6,0 для Windows. Расчет средних величин регистрируемых показателей проводился общепринятыми статистическими методами. Различия считали достоверными, если P составлял 95 и более процентов ($p < 0,05–0,01$) [19, 20].

Результаты исследований

При изучении влияния НП на прирост массы тела у потомства крыс было установлено, что применение ДСИП не приводило к изменениям этого показателя в течение всего периода наблюдения, в то время как 4–10АКТГ – сопровождалось в течение первой недели тенденцией, а на 2 и 3-ей неделе достоверным ее снижением ($p < 0,05$) в сравнении с контролем (таблица 2).

Для сравнения полученных результатов нами были рассчитаны индексы дефицита/избытка массы тела. Было установлено, что введение ДСИП самкам до беременности сопровождалось незначительными (в пределах +4,88 ...–4,27%) колебаниями Ид/иМТ у потомства, в то время как введение 4–10АКТГ приводило к снижению Ид/иМТ на –11,48 ... –6,54% в течение всего периода наблюдения (рисунок 1).

Таблица 2

Влияние пептидных препаратов на прирост массы тела (в граммах) потомства белых нелинейных крыс в постнатальном периоде ($M \pm m$)

№ п/п	Группы животных	Период наблюдения, сутки			
		4	7	14	21
1.	Контроль, (n = 35)	$10,24 \pm 0,31$	$17,28 \pm 0,47$	$33,28 \pm 0,43$	$51,48 \pm 0,55$
Потомство самок, получавших					
2.	ДСИП, (n = 51)	$10,74 \pm 0,25$	$17,79 \pm 0,42$	$31,86 \pm 0,79$	$49,97 \pm 1,21$
3.	4–10АКТГ, (n = 67)	$9,57 \pm 0,20$	$15,66 \pm 0,21$	$29,46 \pm 0,54^*$	$46,35 \pm 0,79^*$
Примечание: * – отличие от контроля достоверно, при $p < 0,05$.					

При изучении физического развития потомства крыс получавших, пептидные препараты нами были рассчитаны коэффициенты $Co/oCFR_1$ и $Co/oCFR_2$, а также индексы $ИФР_1$ и $ИФР_2$. Исходные данные для расчетов представлены в таблице 3.

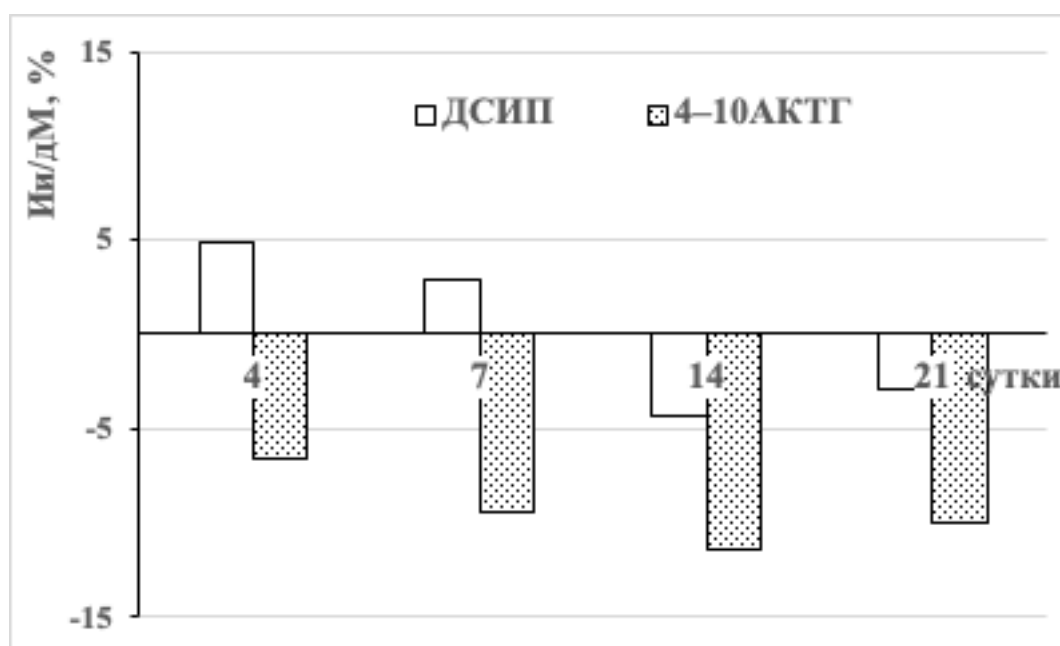


Рисунок 1 – Изменение индексов дефицита/избытка массы тела в постнатальном периоде у потомства самок получавших пептидные препараты

При анализе полученных результатов было установлено, что у детенышей животных, получавших пептидные препараты до зачатия, наблюдалось незначительное отставание ФР, о чем свидетельствовали значения коэффициентов $Co/oCFR_1$ и $ИФР_1$ равные 0,98–1,1 суткам и 7,08–7,30% соответственно. В свою очередь значения коэффициентов $Co/oCFR_2$ и $ИФР_2$ в периоде появления первичных половых признаков свидетельствовали не только об отсутствии отставания в физическом развитии у потомства животных, получавших пептидные препараты до зачатия, но для ДСИП, даже о некотором его опережении. Правда обращало на себя

внимание, что в группе получавшей 4–10АКТГ среднее количество детенышей в помете было выше, чем в контроле и при использовании ДСИП.

Таблица 3

Влияние пептидных препаратов на физическое развитие потомства белых нелинейных крыс в постнатальном периоде ($M \pm m$)

№ ¹ п/п	Показатели		Группы животных		
			Контроль (n = 35)	Потомство самок получавших	
				ДСИП (n = 51)	4–10АКТГ (n = 67)
1	Число детенышей в помете	ед	10,88 ± 0,48	10,00 ± 0,95	13,40 ± 0,93
		% от контроля	–	91,91	123,16
2	Отлипание ушной раковины	сутки	2,12 ± 0,07	2,57 ± 0,07*	2,69 ± 0,06*
		Отставание ФР, сутки	–	0,45	0,57
3	Первичный покров	сутки	4,28 ± 0,11	4,80 ± 0,06*	4,90 ± 0,04*
		Отставание ФР, сутки	–	0,52	0,62
4	Прорезывание резцов	сутки	8,32 ± 0,10	9,38 ± 0,12*	9,88 ± 0,05*
		Отставание ФР, сутки	–	1,06	1,56
5	Открытие глаз	сут	13,84 ± 0,47	15,84 ± 0,15*	15,00 ± 0,11*
		Отставание ФР, сутки	–	2,00	1,16
Со/оСФР ₁ , сутки			–	1,01	0,98
ИФР ₁ , %			–	7,30	7,08
6	Опускание семенников	сут	24,04 ± 0,30	23,65 ± 0,19	23,22 ± 0,26
		Отставание ФР, сутки	–	– 0,39	– 0,82
7	Открытие влагалища	сут	35,44 ± 0,41	35,56 ± 0,50	36,84 ± 0,47*
		Отставание ФР, сутки	–	0,12	1,40
Со/оСФР ₂ , сутки			–	– 0,14	0,29
ИФР ₂ , %			–	– 0,38	0,82
Примечание: ¹ – номер признака (n) по порядку для расчета Со/оСФР в соответствии с формулой 2; * – отличие от контроля достоверно, при p < 0,05.					

При изучении темпов сенсорно-двигательного развития потомства крыс получавших до беременности пептидные препараты было установлено, что в группах получавших ДСИП и 4–10АКТГ наблюдалось некоторое отставание темпов СДР по сравнению с контролем по большинству из изучавшихся показателей (таблица 4).

Для сравнения результатов, полученных при изучении влияния пептидных препаратов нами были рассчитаны коэффициенты Со/оССДР и ИСДР. Было установлено, что введение пептидных препаратов самкам до беременности сопровождалось увеличением коэффициентов

Со/оССДР (в пределах – 1,04–1,19) и ИСДР (в пределах – 7,06–8,10), что свидетельствовало о незначительном отставании в СДР животных получавших, как ДСИП, так и 4–10АКТГ от контрольных.

Таблица 4

Влияние пептидных препаратов на скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов у потомства белых нелинейных крыс в постнатальном периоде ($M \pm m$)

№ ¹ п/п	Показатели		Группы животных		
			Контроль (n = 32)	Потомство самок получавших	
				ДСИП (n = 51)	4–10АКТГ (n = 67)
1.	Перевоорачивание на плоскости	сут	4,38 ± 0,09	4,41 ± 0,11	4,33 ± 0,11
		Отставание СДР, сутки	—	0,03	- 0,05
2.	Отрицательный геотаксис	сут	6,44 ± 0,20	7,41 ± 0,14*	8,25 ± 0,12*
		Отставание СДР, сутки	—	0,97	1,81
3.	Избегание обрыва	сут	7,25 ± 0,16	7,69 ± 0,12*	8,30 ± 0,11*
		Отставание СДР, сутки	—	0,44	1,05
4.	Поднимание головы и передних лап	сут	8,84 ± 0,28	10,75 ± 0,28*	10,58 ± 0,07*
		Отставание СДР, сутки	—	1,91	1,74
5.	Ползание	сут	10,06 ± 0,04	12,20 ± 0,34*	11,87 ± 0,33*
		Отставание СДР, сутки	—	2,14	1,81
6.	Опора на задние конечности, подъем всего тела	сут	13,94 ± 0,12	14,65 ± 0,15*	15,22 ± 0,15*
		Отставание СДР, сутки	—	0,71	1,28
7.	Избегание обрыва, вызванное визуальным стимулом	сут	14,66 ± 0,15	15,81 ± 0,10*	15,33 ± 0,07*
		Отставание СДР, сутки	—	1,15	0,67
Со/оСДР, сутки			—	1,04	1,19
ИСДР, %			—	7,06	8,10
Примечание: ¹ – номер признака (n) по порядку для расчета Со/оСДР в соответствии с формулой 4; * – отличие от контроля достоверно, при p < 0,05.					

При оценке гармоничности развития потомства в постнатальном периоде можно говорить о том, что группе получавшей ДСИП® до беременности ИСФСДР (рассчитанный по формуле 6) был равен 1,03, что свидетельствовало о соответствии физического развития сенсорно-двигательному (рисунок 2). В то время как в группе, получавших 4–10АКТГ до беременности, ИСФСДР потомства составлял 0,87, что говорило о том, что у этих животных СДР отставало от физического.

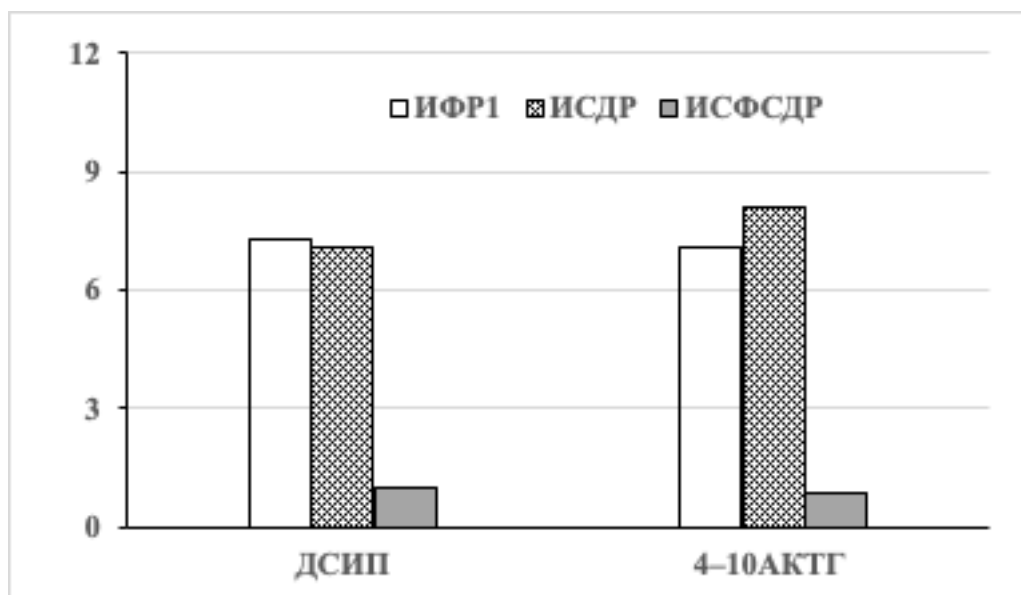


Рисунок 2 – Индексы развития потомства рожденного от крыс, получавших пептидные препараты до зачатия

При изучении двигательной активности потомства животных в тесте «Открытое поле – 1» было установлено, что в группе животных получавших ДСИП до беременности наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение всех из изучавшихся показателей за исключением числа заглядываний (таблица 5). В свою очередь применением 4–10АКТГ сопровождалось тенденцией к увеличению числа вертикальных стоек и заглядываний при достоверном ($p < 0,05$) повышении количества актов груминга.

Таблица 5

Влияние пептидных препаратов на показатели двигательной активности в тесте «открытое поле–1» у потомства белых нелинейных крыс в постнатальном периоде ($M \pm m$)

Показатели	Группы животных		
	Контроль (n = 32)	Потомство самок получавших	
		ДСИП (n = 51)	4–10АКТГ (n = 67)
Горизонтальные передвижения, число актов	$28,41 \pm 3,27$	$40,88 \pm 1,83^*$	$28,45 \pm 1,86$
Вертикальные стойки, число актов	$17,44 \pm 1,75$	$34,08 \pm 1,73^*$	$23,09 \pm 1,61$
Заглядывания, число актов	$1,25 \pm 0,31$	$1,57 \pm 0,16$	$1,82 \pm 0,17$
Груминг, число актов	$0,69 \pm 0,15$	$2,45 \pm 0,32^*$	$1,24 \pm 0,25^*$
Примечание: * – отличие от контроля достоверно, при $p < 0,05$.			

Также нами было изучено влияние пептидных препаратов самкам до беременности на поведение потомства мужского и женского пола в тесте «крестообразный лабиринт» (таблица 6).

Таблица 6

Влияние пептидных препаратов на поведение в тесте «крестообразный лабиринт» потомства мужского и женского пола ($M \pm m$)

Показатели		Группы животных		
		Контроль (n=10)	Потомство самок, получавших	
			ДФС® (n=10)	СМС® (n=10)
Латентный период, с	мужской	2,80 ± 0,77	6,90 ± 2,20*	4,20 ± 1,05
	женский	2,60 ± 0,37	2,70 ± 0,50	3,57 ± 0,42
Время полного обхода, с	мужской	75,80 ± 10,77	75,40 ± 10,62	69,60 ± 6,27
	женский	73,40 ± 6,04	60,00 ± 8,21	80,64 ± 8,96
Кол-во возвратов, число актов	мужской	0,60 ± 0,13	0,10 ± 0,13	0,71 ± 0,27
	женский	0,41 ± 0,27	0,11 ± 0,13	0,31 ± 0,27
Кол-во поворотов:				
– левых	мужской	3,01 ± 0,53	3,42 ± 0,93	4,00 ± 0,80
	женский	3,52 ± 1,33	3,11 ± 1,06	4,92 ± 1,32
– правых	мужской	4,62 ± 0,93	4,42 ± 0,93	3,62 ± 0,93
	женский	3,93 ± 0,66	5,22 ± 1,06	3,46 ± 0,93
Кол-во диаметральных переходов, число актов	мужской	3,22 ± 0,66	2,24 ± 0,53	3,73 ± 0,53
	женский	3,00 ± 0,53	3,30 ± 0,80	2,31 ± 0,66
Стойки, число актов	мужской	19,70 ± 1,83	23,70 ± 2,57	16,50 ± 1,32
	женский	22,20 ± 1,05	26,00 ± 2,35	16,86 ± 1,76*
Примечание: * – отличие от контроля достоверно, при $p < 0,05$.				

При статистическом анализе структуры поведения потомства самок получавших до беременности ДСИП было установлено, что у детенышей мужского пола наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение латентного периода по сравнению с контрольными значениями, что могло свидетельствовать о низком уровне тревожности и хорошей адаптации к новой обстановки, а также снижение ($p < 0,05$) количества повторных возвратов – характеризующих повышение исследовательской активности. В свою очередь у особей женского пола было зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) 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 4–10АКТГ самкам до беременности не оказывало значимого влияния на исследуемые показатели потомства мужского пола, однако обращало на себя внимание тенденция к уменьшению количества диаметральных переходов, правых поворотов, что могло свидетельствовать об улучшении динамики пространственной памяти. В то время как у потомства женского пола улучшение пространственной памяти было более выраженным, о чем свидетельствовало достоверное ($p < 0,05$) снижение количества поворотов, возврата и диаметральных переходов, сочетавшееся с достоверным ($p < 0,05$) снижением исследовательской активности в сравнении с контролем.

Выводы

При изучении постнатального развития потомства, материнские особи которого в течение 2-х недель до беременности получали пептидные препараты содержащих ДСИП и 4–10АКТГ, было установлено, что они:

- не оказывали влияния на прирост массы тела у потомства крыс в течение всего периода наблюдения, за исключением 4–10АКТГ применение которого сопровождалось достоверным ее снижением ($p < 0,05$);
- вызывали незначительное отставание физического и сенсорно-двигательного развития у детенышей в периоде раннего молочного вскармливания, в то время как в периоде появления первичных половых признаков отставание нивелировалось. В группе получавшей ДСИП до беременности ФР соответствовало сенсорно-двигательному, в то время как в группах получавших 4–10АКТГ СДР несколько отставало от физического;
- оказывали сходное пролонгированное влияние на репродуктивную функцию самок крыс, что проявлялось изменениями в физическом и сенсорно-двигательном развитии их потомства;
- снижали уровень тревожности и улучшали адаптацию к новой обстановки.

Основным механизмом, через который реализуется действие ДСИП и 4–10АКТГ на репродуктивную функцию самок, судя по всему, является влияние на гипоталамо–гипофизарную систему, как материнских особей, так и их потомства.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что препараты, содержащие ДСИП и 4–10АКТГ, следует с осторожностью назначать женщинам во время планирования беременности.

Список литературы

1. Естествознание. Энциклопедический словарь https://dic.academic.ru/contents.nsf/natural_science/
2. Рыбников, В.Ю. Пептидная регуляция функций мозга / В.Ю. Рыбников, Н.Г. Закуцкий. – С-Пб.: BRA «Фолиант», 2000. – 40 с.
3. Шатаева, Л.К. Пептидная саморегуляция живых систем (факты и гипотезы) / Л.К. Шатаева, В.Х. Хавинсон, И.Ю. Ряднова – СПб.: «Наука», 2003. – 222 с.
4. Большая российская энциклопедия. / Науч.-ред. совет: Ю.С. Осипов (пред.) [и др.]; Отв. ред. С.Л. Кравец. – Т.22. – М.: «Большая Российская энциклопедия», 2013. – 767 с.
5. Ашмарин, И.П. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность / И.П. Ашмарин, М.Ф. Обухова // Биохимия. – 1986. – Т.51, №4. – С.531–545.
6. Sewald, N. Peptides: Chemistry and biology / N. Sewald, H.-D. Jakubke. – Willey-VCH, 2002. – 543 p.
7. Хомутов, А.Е. Регуляторные пептиды. Учебно-методическое пособие / А.Е. Хомутов, К.А. Пурсанов, З.В. Перепелюк. – Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2014. – 73 с.
8. Гомазков, О.А. Мозг и нейропептиды: Справочно-информационное издание / О.А. Гомазков / Ин-т биомед. химии РАМН. – М.: Б.И., 1997. – 170 с.
9. Matsionis, A. Morphometric analysis of synaptic plasticity of sensorimotor cortex under neuropeptidal correction of hypo- and hyperoxic damages / A. Matsionis, I. Pavlov, G. Kuraev [et al] // International Journal of Developmental Neuroscience. – 1996. – Vol.14, №51. – P.84.
10. Povilaitic, P. Morphological basis of delta-sleep inducing peptide antistressory action: ultrastructural changes of axospinous synapses / P. Povilaitic, A. Matsionis, I. Pavlov [et al.] // International Journal of Developmental Neuroscience. – 1996. – Vol.14, №51. – P.85.
11. Hershkowitz, M. The effect of ACTH on rat brain synaptic plasma membrane lipid fluidity / M. Hershkowitz, H. Zwiers, W.H. Gispen // Biochim. Biophys. Acta. – 1982. – Vol.692, №3. – P.495–497.
12. Ашмарин, И.П. Ноотропный аналог адренокортикотропина 4-10- Семакс (15-летний опыт разработки и изучения) / И.П. Ашмарин, В.Н. Незавибатько, Н.Ф. Мясоєдов [и др.] // Журнал Высшая нервная деятельность. – 1997. – Т.47, Вып.3. – С.420–430.
13. Волков, А.В. Результаты применения регуляторных пептидов при реанимации после остановки сердца в эксперименте / А.В. Волков, Ю.В. Заржецкий, А.Ю. Постнов [и др.] В кн.: Терминальные состояния и постреанимационная патология организма: патофизиология, клиника, профилактика и лечение. – М.: Ин-т общей реаниматологии РАМН, 1992. – С.69–76.
- 14 Шабанов, П.Д. Пептидные нейропротекторы / П.Д. Шабанов // Фармакология – практическому здравоохранению. – СПб., 2007. – С. 2–29.

15. Shustanova, T.A. Features of regulating delta sleep-inducing peptide by free radical processes in tissue and erythrocyte membranes in intact animals and under stress / T.A. Shustanova, T.I. Bondarenko, N.P. Miliutina [et al.] // Usp. Fiziol. Nauk. – 2003. – Vol.34, №1. – P.31–44.
16. Graf, M.V. Delta-sleep-inducing peptide (DSIP): an update / M.V. Graf, A.J. Kastin // Peptides. – 1986. – Vol.7. – P.1165–1187.
17. Правила лабораторной практики. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н г. Москва. Зарегистрирован в Минюсте РФ 13 октября 2010 г. Регистрационный №18713.
18. Белякова, Н.А. Развитие потомства, новые подходы к оценке в экспериментальной биологии и медицине / Н.А. Белякова, Е.Ю. Бонитенко, А.В. Носов // Medline. – 2020. – Т 21. – С. 1115-1134.
19. Бейли, Н. Статистические методы в биологии / Н. Бейли – М.: «Мир», 1963. – 271 с.
20. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладной программы STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: «Медиа Сфера», 2002 – 312 с.