

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-10-13-18

ВЛИЯНИЕ ДАЛАРГИНА НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ БЕЛКОВ В НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛАХ МОЗГА И ПОВЕДЕНИЕ КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ВОЗДЕЙСТВИЮ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА

А. В. Вьюшина, А. В. Притворова, О. Г. Семенова,
М. А. Флеров, Н. Э. Ордян¹

Исследовано влияние даларгина на поведение и окислительную модификацию белков в структурах головного мозга, связанных с поведенческими эффектами пренатального стресса у 3 групп крыс: контрольная, группа пренатально стрессированных животных, матерям которых постстрессорно вводили даларгин, и группа пренатально стрессированных животных, матерям которых постстрессорно вводили физиологический раствор (активный контроль). Поведение крыс-самцов потомков было исследовано в тестах “Т-образный лабиринт” и “Открытое поле” в возрасте 20, 30, 60 и 100 дней. После тестирования в возрасте 100 дней в коре больших полушарий, полосатом теле, гиппокампе и гипоталамусе крыс были определены продукты окислительной модификации белков. По данным тестов “Открытое поле” и “Т-образный лабиринт” введение даларгина в дозе 0,1 мг/кг внутримышечно после каждого сеанса стресса (суммарно 4 раза) беременным самкам сопровождается снижением показателей тревожности у крысят в 2 раза, повышает показатели двигательной активности в 3 раза и исследовательской активности в 3 раза во все исследованные сроки постнатального развития, по сравнению с активным контролем ($p < 0,05$). Даларгин, введенный беременным крысам сразу после стресса, оказывает нейропротекторное действие в коре больших полушарий, полосатом теле и гиппокампе крысят: в среднем снижает показатели спонтанной окислительной модификации белков в 2 раза, по сравнению с активным контролем ($p < 0,05$). Предполагается, что реакция гипоталамуса связана с более сложными и многофакторными механизмами реализации эффектов даларгина и пренатального стресса в данной структуре.

Ключевые слова: пренатальный стресс; даларгин; окислительная модификация белков; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее неблагоприятных последствий пренатального стресса у животных и человека является сочетанное нарушение функционирования нервной и эндокринной систем, наиболее ярко проявляющееся в изменениях корково-лимбических взаимосвязей и, как следствие, в нарушениях реакций стресс-реагирования и адаптации. Ранее нами было показано, что пренатальный стресс влияет на процессы свободнорадикального окисления белков в разных структурах головного мозга в онтогенезе [4]. Окислительная модификация белков (ОМБ), являющаяся результатом свободнорадикального окисления белков, участвует в запуске и функционировании протеолитических систем клетки, активности белков теплового шока, апоптозе, в процессах нормального синтеза белка и активации геномных элементов системы адаптации [18]. Нарушения в процессах ОМБ могут негативно сказаться во взрослой жизни у животных и человека при стрессор-

ной нагрузке [5]. В последние десятилетия проводились многочисленные исследования, посвященные изучению механизмов патогенеза последствий пренатального стресса [10]. В связи с многофакторностью и полимодальностью механизмов патогенеза трудно предложить адекватную терапию для корректировки нарушений ЦНС (необратимые изменения в нейроэндокринных системах организма, что выражается в повышении возбудимости, тревожности, изменении полового поведения), вызванных пренатальным стрессом у потомства животных и человека.

В последнее время вызывает интерес применение в подобных ситуациях различных пептидных комплексов [13, 14]. Известно, что опиоидные пептиды ограничивают влияние симпатoadреналовой системы на организм при различных видах стресса [8]. Применение синтетических аналогов опиоидных пептидов свидетельствует об эффективности этих веществ при различных патологических состояниях (инфаркт миокарда, аритмии, язвенные поражения слизистой оболочки желудка, холецистит), в том числе за счет антигипоксических и мембранопротекторных свойств [8, 14].

¹ Институт физиологии имени И. П. Павлова РАН, Россия, Санкт-Петербург, 199034, наб. Адм. Макарова, д. 6.

Кроме того, известно, что эндогенные опиоиды могут влиять на процессы созревания мозга крыс, изменяя эффекты факторов роста нервов и влияя на онтогенез медиаторных (моноаминергических) систем мозга в критические периоды пре- и постнатальной дифференцировки мозга [7].

В настоящее время в нашей стране даларгин (синтетический аналог лей-энкефалина) применяют в качестве регулятора процессов адаптации при разных патологических состояниях [6]. В связи с возможным положительным действием даларгина на патологические процессы, вызванные пренатальным стрессом, нами было исследовано влияние даларгина на процессы ОМБ, как одного из чувствительных маркеров патологических явлений в некоторых структурах головного мозга, связанных с реализацией поведенческих эффектов пренатального стресса у животных [12]. Изучено поведение экспериментальных животных в критические сроки процесса постнатального развития ЦНС (20 дней — пик интенсивного накопления белков миелина, 30 дней — завершение формирования нейронных-нейроглиальных комплексов мозга крыс, 60 дней — завершение формирования гипофизарно-гонадной оси, 100 дней — завершение формирования нервных и эндокринных систем организма крыс) [17].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проведена на животных (крысы Вистар, самки-матери, возраст — 100 дней, масса тела 250 – 280 г, $n = 15$; крысы самцы-потомки, масса тела в возрасте 100 дней 280 – 350 г, $n = 45$) из ЦКП “Биоколлекция ИФ РАН”. Все эксперименты выполнены в соответствии с требованиями Директивы Совета Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) об использовании животных для экспериментальных исследований. Протоколы опытов были утверждены Комиссией по гуманному обращению с животными ИФ имени И. П. Павлова РАН.

В работе использовали 3 группы крыс линии Вистар: 1 — контрольная, интактные беременные самки, $n = 5$; 2 — группа, беременные самки, подвергнутые стрессу в последнюю треть беременности (иммобилизация 1 ч в сутки в узких пластиковых пеналах на 15, 16, 17, 18 дни гестации), с последующим введением внутримышечно даларгина в дозе 0,1 мг/кг в растворе после каждого сеанса стресса; 3 — группа беременных крыс, подвергнутых иммобилизационному стрессу с введением физиологического раствора, $n = 5$ (активный контроль). Точный срок беременности определяли по вагинальным мазкам. В выбранной дозе даларгин проявляет стресс-лимитирующий эффект и в то же время в этой дозе этот препарат практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, не активирует опиоидные рецепторы в ЦНС [8, 2]. Согласно Ю. Б. Лишманову и соавт. [8], активация опиоидных рецепторов в ЦНС не оказывает

стресс-лимитирующего эффекта и, возможно, способствует усилению стресс-реакции.

Родившиеся крысята были разделены на 3 группы в соответствии с принадлежностью к экспериментальным группам их матерей. Родившиеся контрольные и пренатально стрессированные самцы в возрасте 20, 30, 60 и 100 дней были протестированы в тесте “Открытое поле” (камера размером 100 × 100 см с полом, расчерченным на квадраты, в потолок камеры вмонтирована лампа мощностью 60 Вт), и “Т-образном лабиринте” (камера размером 100:10:20 см с норкообразным входом посередине и двумя рукавами длиной 30 см на торцах основной камеры, расположенными под углом 90° к основной камере).

Для тестирования в “Открытом поле” крысу помещали в центр площадки и в течение 5 мин фиксировали двигательную активность (число пересеченных квадратов), число вертикальных стоек, время неподвижности и общее время реакции груминга. Для тестирования в “Т-образном лабиринте” крысу помещали в норкообразный вход и в течение 5 мин фиксировали те же показатели. Для того чтобы избежать влияния тестирования в одном тесте на показатели тестирования в другом тесте, интервал между тестированием в тесте “Т-образный лабиринт” и в тесте “Открытое поле” составлял неделю. Этот промежуток был выбран как минимальный в ходе предварительных исследований.

Через 10 дней после последнего тестирования в возрасте 100 дней крысы были декапитированы. Извлекали мозг, из которого на холоде выделяли кору больших полушарий (КБП), полосатое тело (ПТ), гиппокамп (Г) и гипоталамус (ГТ). Далее готовили из ткани 10 % гомогенат в 0,1 М фосфатном буфере (рН = 7,4), гомогенат центрифугировали при 10 000 g, $t = +4$ °С в течение 40 мин для удаления клеточного дегриза. Из готовой пробы отбирали надосадочную жидкость для определения уровня ОМБ спектрофотометрическим методом [3] и количества общего белка по методу Лоури. При определении ОМБ использовали 2 показателя: спонтанная и индуцированная ОМБ реактивом Фентона. Спонтанная ОМБ является показателем, характеризующим базальный уровень окисления белков, общее физиологическое состояние организма (референсные значения спонтанной ОМБ: 0 – 0,05 Е/мг белка, Фентон-индуцированной ОМБ 0,05 – 0,1 Е/мг белка, где Е — единицы оптической плотности).

Индукционная ОМБ — показатель приращения продуктов окисления после стимуляции реактивом Фентона. Индуцированная ОМБ рассматривается как показатель наличия субстрата для свободнорадикальных процессов и индикатор стрессоустойчивости исследуемой ткани. Измерение оптической плотности продуктов ОМБ производили на 2 длинах волн — 270 и 363 нм, что позволило дифференцированно оценить степень повреждения окисленных белков и степень

патологических изменений исследуемой ткани [3]. При длине волны 270 нм определяют продукты окисления белков с преобладанием гидрофобных аминокислотных остатков, которые характеризуют начало процесса окисления белковой молекулы. При длине волны 363 нм определяют продукты окисления белков с преобладанием гидрофильных аминокислотных остатков, которые характеризуют завершение процесса окисления белковой молекулы.

Каждая группа состояла из 15 животных. Достоверность различий определена по критериям Крускала — Уоллеса и Манна — Уитни в программе “IBM SPSS Statistics 21”. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования поведения крыс в тестах “Т-образный лабиринт” и “Открытое поле” представлены в табл. 1.

В возрасте 20 дней контрольные и пренатально стрессированные (ПС) крысы с введением матерям физиологического раствора (группа 3) различались по поведению в тесте “Т-образный лабиринт”. Показатели двигательной и исследовательской (число стоек) активности у ПС крысят с введением матерям физиологического раствора были выше, а время неподвижности было ниже, чем у контрольных крысят того же возраста (при $p < 0,05$). В возрасте 30 дней поведение ПС крысят из группы 3 также отличалось от контрольной группы — показатели двигательной и исследовательской активности были ниже, а время неподвижности было выше, по сравнению с контрольной группой этого возраста ($p < 0,05$). У взрослых крыс в возрасте 60 и 100 дней в тесте “Т-образный лабиринт” не было отличий по показателям поведения между контрольной группой и группой 3 (ПС крысы с введением матерям физиологического раствора). Группа ПС крыс с введением матерям даларгина (группа 2) во всех 4 исследованных возрастах не имела достоверных отличий

Таблица 1. Поведенческие характеристики крыс в тестах “Т-образный лабиринт” и “Открытое поле” ($M \pm m$, количество $n = 15$ в каждой группе)

Группа	Время неподвижности, с	Число стоек	Время гриминга, с	Двигательная активность, число пересеченных квадратов
Т-образный лабиринт				
20 дней				
1	188,2 ± 32,4	5,5 ± 1,8	16,9 ± 5,9	32,5 ± 10,6
2	221,2 ± 35,0	3,7 ± 1,8	7,9 ± 3,0	27,0 ± 16,6
3	85,0 ± 36,2*#	15,6 ± 4,2*#	50,7 ± 12,3*#	83,5 ± 18,1*#
30 дней				
1	63,2 ± 14,1	17,1 ± 2,4	12,6 ± 2,5	99,1 ± 12,4
2	90,4 ± 30,4	17,3 ± 2,8	24,7 ± 6,2	102,6 ± 15,5
3	204,3 ± 25,1*#	2,7 ± 1,0*#	30,0 ± 12,6	25,9 ± 7,7*#
Открытое поле				
20 дней				
1	57,6 ± 13,7	5,0 ± 1,0	24,4 ± 3,9	31,1 ± 6,9
2	21,1 ± 7,1*#	9,2 ± 1,7*#	38,3 ± 4,18*#	67,1 ± 4,5*#
3	47,9 ± 14,0	3,7 ± 1,1	67,0 ± 10,3*	29,3 ± 5,8
30 дней				
1	87,6 ± 10,3	3,3 ± 0,4	29,5 ± 4,9	43,3 ± 8,4
2	29,5 ± 6,3*#	23,0 ± 1,9*#	18,1 ± 5,2	98,0 ± 10,1*#
3	161,6 ± 27,5*	3,1 ± 1,2	23,7 ± 7,8	19,1 ± 6,3*
60 дней				
1	162,7 ± 15,4	2,3 ± 0,6	30,9 ± 7,2	13,9 ± 2,7
2	83,4 ± 27,1*#	7,5 ± 2,5*#	28,9 ± 2,4	42,4 ± 15,2*#
3	161,0 ± 20,2	1,6 ± 0,4	34,8 ± 12,2	12,2 ± 1,6
100 дней				
1	117,3 ± 19,9	4,6 ± 1,2	27,0 ± 7,7	44,3 ± 10,9
2	54,3 ± 10,0*#	7,0 ± 1,6	39,1 ± 12,0	47,7 ± 7,6
3	114,1 ± 21,0	6,6 ± 2,3	40,0 ± 10,7	32,1 ± 10,3

Примечание: группа 1 — крысы, рожденные от интактных матерей, не подвергавшихся воздействиям; группа 2 — пренатально стрессированные крысы, матерям которых вводили даларгин после каждого стрессирования; группа 3 — пренатально стрессированные крысы, матерям которых вводили физиологический раствор после каждого стрессирования.

* $p < 0,05$, достоверные различия между группами 1 и 3;

$p < 0,05$, достоверные различия между группами 2 и 3;

чий от контрольных групп соответствующего возраста при уровне значимости $p < 0,05$.

В тесте “Открытое поле” ПС крысы из группы 3 в возрасте 20 и 30 дней отличались по показателям поведения от крыс контрольных групп соответствующих возрастов. Так, в возрасте 20 дней у крысят группы 3 время реакции груминга было выше, чем у контрольных крысят ($p < 0,05$). В возрасте 30 дней у крысят группы 3 двигательная активность снижалась, а время неподвижности повышалось, по сравнению с контрольной группой животных этого же возраста ($p < 0,05$). Далее в возрасте 60 и 100 дней ПС крысы с введением матерям физиологического раствора (группа 3) не отличались от контрольных крыс соответствующего возраста по поведенческим показателям. Группы ПС крыс с введением матерям даларгина (группа 2) в тесте “Открытое поле” продемонстрировали отличия от животных контрольных групп и ПС групп с введением матерям физиологического раствора. В возрасте 20 дней у крыс группы 2 показатели двигательной и исследовательской активности были выше, а время неподвижности ниже, по сравнению с животными как контрольной группы (группа 1), так и группы 3 ($p < 0,05$). Время реакции груминга в группе 2 было более низким, по сравнению с группой 3, но превышало контрольные значения в 1,5 раза ($p < 0,05$). В возрасте 30 дней отличия показателей поведения крыс группы 2 от двух других групп были такими же, как и в возрасте 20 дней, за исключением времени реакции груминга, которое уже не имело различий между тремя группами. В возрасте 60 дней по показателям поведения в тесте “Открытое поле” группа ПС крыс с введением матерям даларгина (группа 2) имела отличия от групп 1 (контроль) и 3 соответствующего возраста, аналогичные тем, которые наблюдались у крыс в возрасте 30 дней. В возрасте 100 дней ПС крысы с введением матерям даларгина (группа 2) имели более

низкое время неподвижности, по сравнению с группами 1 и 3 ($p < 0,05$). По остальным поведенческим показателям в возрасте 100 дней группа ПС крыс с введением матерям даларгина (группа 2) не отличается от контрольной группы и группы 3.

Результаты исследования ОМБ в отделах мозга у контрольных (группа 1) и пренатально стрессированных крыс (группы 2 и 3) в возрасте 100 дней представлены в табл. 2. В КБП все показатели ОМБ у ПС крыс группы 3 были выше ($p < 0,05$), по сравнению с показателями у контрольных крыс. В то же время величины ОМБ в КБП у ПС крыс с введением матерям даларгина (группа 2) не отличались от контроля. В Г и ПТ у крыс группы 3 (ПС крысы с введением матерям физиологического раствора) показатели спонтанной ОМБ были выше ($p < 0,05$), по сравнению с группой контроля, а показатели фентон-индуцированной ОМБ у крыс группы 3 не отличались от таковых в контрольной группе. Исследование крыс группы 2 (ПС крысы с введением матерям даларгина) выявило положительное влияние даларгина на процессы ОМБ в КБП и ПТ, выразившееся в отсутствии различий с группой контроля. В Г рост показателя ($p < 0,05$) спонтанной ОМБ (при длине волны 363 нм) компенсируется ростом показателей ($p < 0,05$) фентон-индуцированной ОМБ, что свидетельствует об увеличении устойчивости Г к переокислению. Изменения показателей ОМБ в ГТ крыс группы 3, по сравнению с контрольной группой, сходны с изменениями этих показателей в КБП (при $p < 0,05$). Даларгин оказывал неблагоприятное влияние на процессы ОМБ в ГТ, что выразилось в возрастании показателей спонтанной ОМБ ($p < 0,05$) у животных группы 2, по сравнению с контрольной группой.

Предполагается, что при пренатальных воздействиях большинство повреждающих факторов реализуют свой эффект в системе “мать — плацента — плод” за

Таблица 2. Содержание продуктов окислительной модификации белков в гомогенатах структур головного мозга у крыс групп 1, 2 и 3 (Е (оптическая плотность)/мг белка, $M \pm m$, $n = 15$ в каждой группе)

Группа	Кора больших полушарий		Полосатое тело		Гиппокамп		Гипоталамус	
	270 нм	363 нм	270 нм	363 нм	270 нм	363 нм	270 нм	363 нм
Спонтанная окислительная модификация белков								
1	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,00	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01
2	0,04 ± 0,01 [#]	0,03 ± 0,01 [#]	0,07 ± 0,02	0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,01 [#]	0,05 ± 0,01 ^{+#}	0,18 ± 0,04 ^{+#}	0,08 ± 0,01 ^{+#}
3	0,1 ± 0,02*	0,1 ± 0,01*	0,13 ± 0,03*	0,08 ± 0,01*	0,21 ± 0,06*	0,1 ± 0,01*	0,11 ± 0,03*	0,04 ± 0,01
Фентон-индуцированная окислительная модификация белков								
1	0,11 ± 0,02	0,07 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,1 ± 0,02	0,07 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,05 ± 0,01
2	0,1 ± 0,02 [#]	0,07 ± 0,01 [#]	0,08 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,2 ± 0,03 ^{+#}	0,14 ± 0,02 ^{+#}	0,02 ± 0,00 [#]	0,06 ± 0,02 [#]
3	0,24 ± 0,04*	0,10 ± 0,01*	0,12 ± 0,05	0,07 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,06 ± 0,01	0,04 ± 0,01*	0,14 ± 0,02*

Примечание: группа 1 — крысы, рожденные от контрольных матерей, не подвергавшихся воздействию; группа 2 — пренатально стрессированные крысы, матерям которых вводили даларгин после каждого стрессирования; группа 3 — пренатально стрессированные крысы, матерям которых вводили физиологический раствор после каждого стрессирования.

* $p < 0,05$, достоверные различия между группами 1 и 3;

[#] $p < 0,05$, достоверные различия между группами 2 и 3;

+ $p < 0,05$, достоверные различия между группами 1 и 2.

счет изменения гормонального фона матери и гипоксии [9, 13]. Даларгин — синтетический гексапептид с аминокислотной последовательностью Туг-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg, представляющий собой стабилизированный (резистентный к действию аминопептидаз вследствие включения D-аланина) аналог лей-энкефалина, по ряду свойств существенно отличающийся от многих других эндогенных опиоидов и их структурных аналогов: он плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, не вызывает физической зависимости, преимущественно взаимодействует с дельта-рецепторами. Этот аналог лей-энкефалина зарегистрирован и используется в качестве лекарственного средства. Даларгин оказывает антиоксидантное и вазоактивное действие, в том числе за счет снижения активности стресс-индуцированной NO-синтазы, тем самым уменьшает проявления вызванной стрессом тканевой гипоксии [1].

В наших экспериментах введение даларгина в дозе, в которой он не проникает через гематоэнцефалический барьер, беременным крысам сразу после стресса, корректирует поведение родившихся крысят-самцов в тесте “Т-образный лабиринт”, возвращая показатели тревожности и исследовательской активности к значениям, полученным у контрольных крысят в 20 и 30 дней. Эти сроки являются для крыс важными критическими этапами постнатального развития ЦНС. Отсутствие отличий от контроля в группе с введением матерям даларгина после стресса может свидетельствовать о компенсации последствий пренатального стресса на этих критических этапах формирования ЦНС. Отсутствие различий между 3 исследованными группами в 60 и 100 дней свидетельствует о процессах компенсации последствий пренатального стресса. О процессах такой компенсации в постнатальном онтогенезе, позволяющей нивелировать различия в поведении в отсутствие сильных стрессоров, упоминается авторами [10].

В тесте “Открытое поле” показатели, характеризующиеся как маркеры тревожности (“время реакции груминга”, “время неподвижности”) у ПС крысят в 20 и 30 дней превышают показатели контрольной группы, в дальнейшем (в 60 и 100 дней) исследованные показатели поведения не отличаются от показателей контрольной группы, как и полученных значений в тесте “Т-образный лабиринт”. Введение даларгина беременным крысам сразу после стресса значительно изменяет поведение родившихся крысят в тесте “Открытое поле” — снижает показатели тревожности даже относительно группы контроля и повышает показатели двигательной и исследовательской активности во все исследованные сроки постнатального развития. Такое влияние даларгина, введенного беременным крысам после стресса, на поведение пренатально стрессированных крысят и причины этого влияния — вопрос, требующий дальнейших исследований.

По-разному проявляется действие даларгина на процессы ОМБ в исследованных структурах головно-

го мозга крыс. В КБП и ПТ даларгин оказывает сходное и, вероятно, стресс-протективное действие, поскольку показатели ОМБ в этих структурах в контроле и после ПС с введением беременным крысам даларгина статистически не различаются. В Г ПС крыс группы 2 уровень продуктов спонтанной ОМБ, а также индуцированной ОМБ значительно выше, чем в контроле. Эти изменения можно трактовать как компенсаторную активацию системы ОМБ. Реакция ГТ, по-видимому, связана с более сложными и многофакторными механизмами реализации эффектов и даларгина, и пренатального стресса в данной структуре через уровень ОМБ. Возможно, это связано с особой ролью ОМБ в ГТ, поскольку значительная часть гормонов ГТ образуется из пептидных предшественников за счет протеолиза, который тесно связан с процессами ОМБ. Возможно, поведение крыс с введением даларгина в тесте “Открытое поле” связано с изменением системы ОМБ ГТ.

По данным литературы, опиоидные пептиды могут оказывать как стресс-лимитирующее действие [8], так и усугублять индуцированные стрессом негативные физиологические изменения [12]. Очевидно, это противоречие может быть объяснено как различающимся влиянием на стресс-протекцию разных опиоидных рецепторов, так и концентрацией используемого в эксперименте опиоидного пептида. Хотя различные типы опиоидных рецепторов отличаются перекрестной активностью, в литературе имеются данные об отличиях реакций организма и ЦНС при активации определенного типа рецепторов. Активация мю-рецепторов оказывает негативное воздействие на дыхательную и сердечно-сосудистую системы [15]. По данным А. Г. Резникова [11, 12], именно активация мю-рецепторов (агонист — морфин), по-видимому, отвечает за значительную часть негативных эффектов пренатального стресса. Активация дельта-рецепторов (агонисты — мет- и лей-энкефалины) оказывает нейропротекторное действие [16]. Активация каппа-рецепторов (агонист — диноρφин) оказывает действие, вызывающее отвращение по отношению к положительным стимулам [9]. По-видимому противоположные эффекты зависят от дозы веществ: в больших дозах опиоидные пептиды активируют центральные механизмы действия (через взаимодействие с нейроэндокринными регуляторными центрами ЦНС) с возможной блокадой периферических реакций, а в малых — активируют периферические механизмы реакции, активируя рецепторы сосудистого русла, ЖКТ и др [8].

По-видимому, даларгин оказывает на беременных самок после иммобилизационного стресса нейропротекторное и антигипоксическое (через вазодилатацию) действие, которое и определяет положительное влияние на их пренатально стрессированных потомков. Тем не менее экспериментальные данные поставили ряд вопросов, требующих дополнительных исследований. В частности, необходимо изучение действия даларгина на онтогенез ГТ, влияние этого препарата,

введенного беременным крысам после стресса, на когнитивные функции пренатально стрессированных крыс-потомков, исследование антиоксидантной системы и исследование стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у крыс потомков.

ВЫВОДЫ

1. Введение даларгина в дозе 0,1 мг/кг внутримышечно после каждого сеанса стресса (суммарно 4 раза) беременным крысам в среднем снижает у крысят показатели тревожности в 2 раза, повышает показатели двигательной в 3 раза и исследовательской активности в 3 раза во все исследованные сроки постнатального развития по сравнению с активным контролем ($p < 0,05$).

2. Введение даларгина беременным крысам сразу после стресса оказывает нейропротекторное действие в отделах мозга (кора больших полушарий, полосатое тело, гиппокамп) крысят: в среднем снижает показатели спонтанной окислительной модификации белков в 2 раза, по сравнению с активным контролем ($p < 0,05$).

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2014 – 2020 гг. (ГП-14, раздел 65).

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. А. Бебякова, С. Н. Левицкий, Т. М. Командресова, И. А. Шабалина, *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Сер. "Естественные науки"*, № 1, 45 – 50 (2012).
2. Н. А. Бебякова, С. Н. Левицкий, И. А. Шабалина, *Биол. науки*, № 12, 704 – 707 (2011).
3. А. В. Вьюшина, А. В. Притворова, О. Г. Семенова и др., *Нейрохимия*, **28**(4), 1 – 7 (2011).
4. А. В. Вьюшина, А. В. Притворова, М. А. Флеров, *Нейрохимия*, **29**(2), 1 – 7 (2012).
5. А. В. Вьюшина, А. В. Притворова, М. А. Флеров, *Рос. физиол. ж. им. И. М. Сеченова*, **98**(8), 962 – 969 (2012).
6. А. В. Донцов, *Вестник новых мед. технологий*, **19**(3), 160 – 161 (2012).
7. В. А. Дубынин, А. А. Каменский, *Бета-казоморфины и их роль в регуляции поведения*, Товарищество научных изданий КМК, Москва (2010).
8. Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, Н. В. Нарыжная и др., *Вестник РАМН. Актуальные вопросы физиологии*, № 6, 73 – 82 (2012).
9. В. Н. Мухин, И. Н. Абдурасулова, К. И. Павлов и др., *Рос. физиол. ж. им. И. М. Сеченова*, **101**(3), 268 – 278 (2015).
10. В. А. Отеллин, Л. И. Хожай, Н. Э. Ордян, *Пренатальные стрессорные воздействия и развивающийся головной мозг*, "Десятка", Санкт-Петербург (2007).
11. А. Г. Резников, Н. Д. Носенко, Л. В. Тарасенко, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **135**(5), 497 – 499 (2003).
12. А. Г. Резников, В. П. Пишак, Н. Д. Носенко и др., *Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология*, "Медакадемия", Черновцы (2004).
13. Н. А. Соколова, М. В. Маслова, А. С. Маклакова, И. П. Ашмарин, *Успехи физиол. наук*, **33**(2), 56 – 67 (2002).
14. Т. И. Французова, С. И. Чистякова, В. П. Балашов, Л. А. Овсянникова, *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Мед. науки. Теор. мед.*, **4**(16), 26 – 35 (2010).
15. Z. C. Chen, J. R. Kuo, Y. P. Huang, M. T. Lin, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **46**(6), 754 – 760 (2005). doi: 10.1097/01.fjc.0000187173.67661.a9
16. Y.-L. Duan, S.-Y. Wang, Q.-W. Zeng, et al., *Neuroscience*, **192**, 81 – 90 (2011). doi: 10/1016/j.neuroscience. 2011.06.067.Epub 2011 jul 1.
17. D. Rice, S. Barone, *Environmental Health Perspectives*, **108**(3), 511 – 533 (2000). doi: 10.1289 / ehp.00108s3511
18. D. Trachootham, W. Lu, M. A. Ogasawara, et al., *Antioxid. Redox Signal.*, **10**(8), 1343 – 1374 (2008); doi: 10.1089/ars.2007.1957.

Поступила 19.06.19

INFLUENCE OF DALARGIN ON FREE-RADICAL OXIDATION OF PROTEINS IN SOME BRAIN REGIONS AND THE BEHAVIOR OF RATS UNDER PRENATAL STRESS CONDITIONS

A. V. V'yushina, A. V. Pritvorova, O. G. Semenova, M. A. Flerov, and N. E. Ordyan

I. P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, nab. Makarova 6, St. Petersburg, 199034 Russia.

The effect of dalargin on the behavior and oxidative modification of proteins in brain structures associated with the behavioral effects of prenatal stress was studied in three groups of rats: (i) control, (ii) group of prenatally stressed animals whose mothers were administered post-stress dalargin, and (iii) a group of prenatally stressed animals whose mothers were administered post stress physiological solution (active control). The behavior of male offspring was studied in "T-maze" and "open field" tests at the age of 20, 30, 60, and 100 days. After testing at the age of 100 days, products of oxidative modification of proteins were determined in the cerebral cortex, striatum, hippocampus and hypothalamus of rats. According to the "open field" and "T-maze" tests, dalargin administration at a dose of 0.1 mg/kg intramuscularly in pregnant females after each session of stress (a total of 4 times) was manifested in the offspring on average by reducing anxiety 2 times, increasing motor activity 3 times, and research activity 3 times in all studied periods of postnatal development as compared with active control ($p < 0.05$). Post-stress administration of dalargin in pregnant rats immediately after stress had neuroprotective effect in the brain (cerebral cortex, striatum, hippocampus) of rats: on average, it reduces the spontaneous oxidative modification of proteins by 2 times compared with the active control ($p < 0.05$). It is assumed that the reaction of the hypothalamus is associated with more complex and multifactor mechanisms for the effects of dalargin and prenatal stress in this structure.

Keywords: prenatal stress; dalargin; oxidative modification of proteins; rats.