



Дальневосточный медицинский журнал. 2022. № 3.  
Far Eastern Medical Journal. 2022. № 3.

Оригинальное исследование  
УДК 591.112:599.323.4-001.8-092.9  
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-3-8>

## ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ БЕЛЫХ КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ СТРЕССОВЫМ ВОЗДЕЙСТВИЯМ И ВВЕДЕНИЮ НЕОПИАТНЫХ АНАЛОГОВ ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИНА В РАННИЕ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ

Тимур Булатжанович Амиров<sup>1✉</sup>, Елена Николаевна Сазонова<sup>2</sup>

<sup>1✉</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия, [team\\_7\\_a@mail.ru](mailto:team_7_a@mail.ru),  
<https://orcid.org/0000-0003-0974-2994>

<sup>2</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия; Хабаровский филиал  
ФГБНУ Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ охраны материнства  
и детства, Хабаровск, Россия, [sazen@mail.ru](mailto:sazen@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8668-492X>

**Аннотация.** Исследовали поведенческие реакции 7-суточных и 30-суточных белых крыс Вистар, подвергнутых внутриутробной гипоксии (ВУГ), а также эмоционально-болевого воздействию (ЭБВ) и введению пептидов – неопиатных аналогов лей-энкеφαлина – в неонатальном периоде онтогенеза. Было выявлено, что воздействие ВУГ и ЭБВ приводит к замедлению созревания сенсорно-двигательных рефлексов у 7-суточных животных (время поворота в тесте «Отрицательный геотропизм» было увеличено на 66 %); 30-суточные животные этой экспериментальной группы демонстрируют усиленную тревожность и «двигательную расторможенность» в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Открытое поле». Введение с 2 по 6 сутки жизни ежесуточно 100 мкг/кг пептида НАЛЭ (H – Phe – D-Ala – Gly – Phe – Leu – Arg – OH) практически нивелирует негативные ранние и отдаленные поведенческие последствия ВУГ и ЭБВ. Нейропротективный эффект значительно менее выражен при введении с 2 по 6 сутки жизни ежесуточно 100 мкг/кг пептида G (H – Phe – D-Ala – Gly – Phe – Leu – Gly – OH), отличающегося от НАЛЭ заменой C-концевой аминокислоты с Arg на Gly. Блокада оксида азота сопутствующим введением L-NAME (50 мг/кг) препятствует реализации как ранних (у 7-суточных животных), так и отдаленных (у 30-суточных животных) нейропротективных эффектов пептида НАЛЭ.

**Ключевые слова:** внутриутробная гипоксия, эмоционально-болевого стресс, поведение, аналоги лей-энкеφαлина

**Для цитирования:** Амиров Т.Б. Особенности поведенческих реакций белых крыс, подвергнутых стрессовым воздействиям и введению неопиатных аналогов лей-энкеφαлина в ранние онтогенетические периоды / Т.Б. Амиров, Е.Н. Сазонова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 47-52. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-3-8>.

## PECULIARITIES OF BEHAVIORAL REACTIONS OF ALBINO RATS EXPOSED TO STRESS AND INTRODUCTION OF NON-OPiate ANALOGUES OF LEU-ENKEPHALINS IN THE EARLY ONTOGENIC PERIODS

Timur B. Amirov<sup>1✉</sup>, Elena N. Sazonova<sup>2</sup>

<sup>1✉</sup>Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia, [team\\_7\\_a@mail.ru](mailto:team_7_a@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0974-2994>

<sup>2</sup>Far Eastern State Medical University; Khabarovsk Affiliate of Far Eastern Scientific Center of physiology and pathology of respiration – Research Institute of maternity and childhood protection, Khabarovsk, Russia, [sazen@mail.ru](mailto:sazen@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8668-492X>

**Abstract.** The authors studied behavioral reactions of 7-day and 30-day-old albino Wistar rats, exposed to intrauterine hypoxia as well as emotional-pain stress and were introduced peptides – non-opiate analogues of leu-enkephalins in the neonatal periods of ontogenesis. The authors found that exposure to intrauterine hypoxia as well as emotional-pain stimuli led to slowdown of sensor-motor reflexes maturation in 7-day-old animals (duration of turning in the test «Negative geotropism» increased by 66 %); 30-day-old animals in this experimental group demonstrated increased anxiety and «motor disinhibition» in the tests «Elevated plus-maze» and «Open field». Daily introduction from the second to sixth day of life of 100 mkg/kg peptide NALE (H – Phe – D-Ala Gly – Phe – Leu – Arg – OH) practically neutralizes negative early and remote behavioral consequences of intrauterine hypoxia as well as neonatal emotional-



pain stress. Neuroprotective effect is less significantly expressed during introduction of 100 mg/kg of the peptide G (H – Phe – D-Ala – Gly – Phe – Leu – Gly – OH) from the second to sixth day of life, differing from NALÉ by replacement of C-ending aminoacid from Arg to Gly. Nitrogen oxide blockade by the accompanying introduction of L-NAME (50mg/kg) hinders the realization of both early (in 7-day-old animals), and remote (in 30-day-old animals) neuroprotective effects of peptide NALÉ.

**Keywords:** intrauterine hypoxia, emotional-pain stress, behaviour, leu-enkephalin analogues

**For citation:** Amirov T.B. Peculiarities of behavioral reactions of albino rats exposed to stress and introduction of non-opiate analogues of leu-enkephalins in the early ontogenic periods / T.B. Amirov, E.N. Sazonova // Far Eastern medical journal. – 2022. – № 3. – P. 47-52. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-3-8>.

Повреждающие воздействия в ранние онтогенетические периоды развития организма являются факторами риска развития множества заболеваний нервной системы: депрессии [15], биполярного расстройства [10], шизофрении [9], болезни Альцгеймера [12]. Внутриутробная гипоксия играет существенную роль в патогенезе синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей, основными проявлениями которого являются нарушения внимания и двигательная расторможенность [6].

В ранее проведенных в нашей лаборатории исследованиях было установлено, что внутриутробная гипоксия (ВУГ) вызывает поведенческие отклонения у половозрелых белых крыс. Животные, подвергнутые ВУГ, проявляли признаки тре-

возности, повышенной двигательной активности и рискованного поведения [8]. Введение неопиатного аналога лей-энкефалина (пептида НАЛЭ – Phe – D-Ala – Gly – Phe – Leu – Arg) в неонатальном периоде вызывало нормализацию ряда поведенческих показателей. Пептид НАЛЭ не может действовать через опиоидные рецепторы, так как в его структуре отсутствует – N-концевая аминокислота тирозин, ответственная за аффинность к ним [13]. Механизмы нейропротективного действия пептида НАЛЭ оставались неясными.

В связи с этим, целью настоящего исследования была оценка роли C-концевой аминокислоты аргинин и системы оксида азота в реализации поведенческих эффектов пептида НАЛЭ.

#### Материалы и методы

Эксперименты были выполнены на белых крысах Вистар (n=230). Содержание животных осуществляли в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». На проведение исследования было получено разрешение этического комитета ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 05.12.2019).

Для создания модели ВУГ, 3-месячных беременных крыс-самок помещали в барокамеру и подвергали гипобарической гипоксии ежедневно с 15 по 19 сутки беременности в течение 4 часов (с 9:00 до 13:00). При этом имитировали подъем на высоту 8 000 м над уровнем моря, что соответствовало давлению 294 мм рт. ст. и парциальному давлению кислорода 46 мм рт. ст. По данным литературы, такая гипоксия расценивается как тяжелая [3].

Хэндинг новорожденного потомства с ежедневным отлучением от матери для внутрибрюшинного инъектирования растворов с 2 по 6 сутки жизни считали моделью эмоционально-болевого воздействия.

Осуществляли введение новорожденным животным следующих веществ:

- 0,9 % раствор хлорида натрия;
- пептид НАЛЭ (H – Phe – D-Ala – Gly – Phe – Leu – Arg – OH; ООО «Алмабион», Россия);
- пептид G (H – Phe – D-Ala – Gly – Phe – Leu – Gly – OH; ООО «Алмабион», Россия) – отличается от пептида НАЛЭ заменой C-концевой аминокислоты аргинин на глицин;

- L-NAME (Sigma-Aldrich, США) – неселективный ингибитор фермента NO-синтазы.

Введение исследуемых веществ производилось с 2 по 6 сутки жизни ежесуточно в дозах: пептид НАЛЭ 100 мкг/кг, пептид G 100 мкг/кг; L-NAME 50 мг/кг. Объем вводимых растворов – 0,1 мл.

Животные были разделены на 6 групп: группа «Контроль» (n=36) – интактные животные, не подвергавшиеся какому-либо воздействию; группа «ЭБВ» (n=15) – крысы, перенесшие эмоционально-болевое воздействие с введением 0,9 % раствора хлорида натрия в периоде новорожденности; группа «ВУГ» (n=14) – крысы, перенесшие ВУГ и эмоционально-болевое воздействие с введением 0,9 % раствора хлорида натрия в периоде новорожденности; группа «ВУГ+НАЛЭ» (n=20) – крысы, перенесшие ВУГ и введение в периоде новорожденности пептида НАЛЭ; группа «ВУГ+G» (n=18) – крысы, перенесшие ВУГ и введение в периоде новорожденности пептида G; группа «ВУГ+НАЛЭ+L-NAME» (n=16) – крысы, перенесшие ВУГ, и введение в периоде новорожденности пептида НАЛЭ и L-NAME.

Поведение животных исследовали на 7 и на 30 сутки жизни. Поскольку в эти возрастные периоды белые крысы являются неполовозрелыми, проводили оценку поведения животных обоего пола.

Для оценки поведения 7-суточных животных проводили тест «Отрицательный геотропизм»: фиксировали время полного разворота животного для получения корректного расположения в гравитационном поле Земли. Для оценки поведения 30-суточных животных прово-



дили тесты «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Открытое поле». В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» регистрировали следующие показатели: время нахождения в центре лабиринта, время нахождения в закрытых и в открытых рукавах, количество входов в открытые и закрытые рукава, общую двигательную активность, время бездействия, время движения, время груминга, количество грумингов, свешиваний и актов дефекаций. В тесте «Открытое поле» регистрировали показатели: время движения и бездействия, количество стоек, грумингов, приносиваний и актов дефекаций, количество пересечений центральных и периферических секторов. Методики проведения поведенческих тестов отработаны в нашей лаборатории и многократно описаны в литературе [2, 4].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Excel и Statistica 7.0. Коли-

чественные данные проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка и графического представления распределения. В случае нормального распределения для сравнения двух независимых выборок применялся t-критерий Стьюдента. Для сравнения дисперсий применяли критерий Ливеня. Выборки с ненормальным распределением сравнивали с использованием критерия Манна-Уитни (если дисперсии были равны) или критерия Колмогорова-Смирнова (если дисперсии были не равны). Для отображения данных в тексте и в таблицах использовали показатель медианы, после которого в квадратных скобках указывали первый и третий квартиль ( $Me [Q_1; Q_3]$ ). Для всех критериев и тестов уровень значимости принимался равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

У 7-суточных белых крыс, подвергавшихся с 2 по 6 сутки жизни хэндлингу и внутрибрюшинному введению физиологического раствора (группа ЭБВ), мы наблюдали статистическую тенденцию к увеличению времени разворота в тесте «Отрицательный геотропизм» ( $Me_{\text{контроль}}=7,7 [4,8; 13,03]$ ;  $Me_{\text{ЭБВ}}=10,7 [7,43; 14,53]$ ;  $0,05 < p < 0,1$ ). Это может говорить о замедлении созревания сенсорно-двигательных рефлексов у новорожденных животных. В возрасте 30 суток эти животные демонстрировали достоверное возрастание количества дефекаций в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (табл. 1). Изменения остальных характеристик не были статистически достоверными. Тем не менее, мы зафиксировали

уменьшение времени нахождения в открытых рукавах (на 40 %), снижение количества свешиваний (до 0) и увеличение времени груминга (на 53 %). В тесте «Открытое поле» была выявлена статистическая тенденция ( $0,05 < p < 0,1$ ) к увеличению количества посещений центральных секторов, существенное (на 50%) возрастание количества посещений периферических секторов и дефекаций (табл. 2). Таким образом, 30-суточные животные, перенесшие ЭБВ в периоде новорожденности, демонстрировали увеличение горизонтальной двигательной активности («двигательную расторможенность») и вегетативный дисбаланс. Полученные нами данные сходны с опубликованными ранее [8, 7].

Таблица 1 – Поведение 30-суточных белых крыс исследуемых групп в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»

	Контроль (n=37)	ЭБВ (n=15)	ВУГ (n=14)	ВУГ+НАЛЭ (n=20)	ВУГ+G (n=18)	ВУГ+НАЛЭ+L-NAME (n=16)
Время нахождения в центре лабиринта, с	2,28 [0; 10]	2,47 [0,81; 5,34]	4,5 [2,8; 5,16]	7,5 * [2,385; 13] (p=0,048)	14,5* [3,14; 19] (p=0,0006)	7 [1,5; 17,915]
Время нахождения в закрытых рукавах, с	148 [90; 176]	166,07 [58; 178,99]	151 [101,63; 173]	125,5 [78; 159,5]	141,5 [97; 163]	134 [73,945; 167]
Время нахождения в открытых рукавах, с	16 [0; 76]	9,8 [0; 104]	22,755 [0; 51,86]	20 [5; 60,12]	19 [7; 56,4]	44 [17,955; 91,5]
Количество входов в открытые рукава	1 [0; 2]	1 [0; 2]	2 [0; 2]	1 [1; 2]	2* [1; 3] (p=0,04)	2 [1; 3,5]
Количество входов в закрытые рукава	1 [1; 2]	1 [1; 2]	2 [1; 3]	2 [1; 4]	2 [1; 4]	2 [1; 3,5]
Общая двигательная активность	2 [1; 4]	2 [1; 3]	3,5 [1; 5]	3 [2; 5,5]	4 [3; 8]	4,5* [2; 8] (p=0,03)
Время бездействия, с	35 [15; 52,23]	30 [14,04; 60,82]	21 [8; 126,33]	11,5 [3,5; 95,04]	12 [5; 92]	9,5 [5,5; 59,5]
Время движения, с	145 [127,77; 165]	150 [119,18; 65,96]	156,5 [53,67; 172]	168,5 [84,96; 176,5]	168 [88; 175]	170,5 [120,5; 174,5]
Время груминга, с	7 [3; 18]	10,73 [7; 23,57]	8,73 [6; 17]	5 [0; 13]	7,715 [2; 17,33]	6,66 [0; 15,5]
Количество грумингов	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [0; 2]	1 [1; 2]	1 [0; 2]
Количество свешиваний	1 [0; 3]	0 [0; 2]	1,5 [1; 4]	1 [0; 3]	1,5 [0; 4]	2 [0; 6,5]
Количество стоек	5 [3; 9,5]	8 [3; 18]	5 [4; 9]	6 [4,5; 11]	8,5 [5; 12]	6 [4; 10,5]
Количество дефекаций	0 [0; 1]	1* [0; 2] (p=0,04)	0,5 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1]

Примечание. \* – статистическое значимое отличие ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы.



Таблица 2 – Поведение 30-суточных белых крыс исследуемых групп в тесте «Открытое поле»

	Контроль (n=37)	ЭБВ (n=15)	ВУГ (n=14)	ВУГ+НАЛЭ (n=20)	ВУГ+G (n=18)	ВУГ+НАЛЭ+L-NAME (n=16)
Время движения, с	145 [124; 165]	147 [125; 160]	131,5 [110; 160]	128 [91; 160]	135 [119; 162]	139 [132; 169]
Время бездействия, с	35 [15; 56]	33 [20; 55]	48,5 [20; 70]	52 [20; 89]	45 [18; 61]	41 [11; 48]
Количество стоек	5 [2; 6]	6 [3; 8]	4 [3; 6]	7 [3; 8]	6 [4; 8]	6 [4; 10]
Количество пересеченных секторов	56 [35; 90]	81,5 [47; 100]	65,5 [56; 93]	81 [50; 98]	98* [75; 121] (p=0,001)	118,5* [96; 128] (p=0,0004)
Количество пересеченных периферических секторов	53 [32; 89]	80 [46; 92]	62,5 [54; 83]	79 [48; 96]	96* [72; 120] (p=0,001)	116* [94; 126] (p=0,0004)
Количество пересеченных центральных секторов	2 [1; 3]	3 [2; 4]	3 [2; 5]	2 [2; 3]	3 [2; 7]	2 [2; 3]
Количество грумингов	1 [1; 2]	1 [1; 2]	2,5* [2; 3] (p=0,003)	1 [1; 3]	2* [1; 3] (p=0,007)	1,5 [1; 3]
Количество дефекаций	1 [0; 2]	1,5 [0; 4]	2 [0; 3]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0,5 [0; 1]
Количество принохований	22 [15; 31]	26 [16; 31]	22,5 [18; 32]	22 [16; 33]	29* [26; 39] (p=0,019)	29,5 [21; 34]

Примечание. \* – статистически значимое отличие (p<0,05) от показателя контрольной группы.

Последствия неонатального стресса были значительно более выраженными у животных, перенесших ВУГ в сочетании с неонатальным введением физиологического раствора (группа «ВУГ»). В тесте «Отрицательный геотропизм» у животных этой группы отмечалось достоверное (на 65 %) увеличение времени разворота по сравнению с контрольной группой ( $Me_{\text{контроль}}=7,7$  [4,8; 13,03];  $Me_{\text{ВУГ}}=12,8$  [9,57; 17];  $p<0,05$ ). У 30-суточных животных группы «ВУГ» в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» не было получено статистически достоверных отличий по сравнению с контрольной группой (табл. 1). При этом следует отметить следующие изменения: возрастание общей двигательной активности (на 75 %) и времени груминга (на 25 %). В тесте «Открытое поле» достоверно увеличилось количество грумингов (в 2,5 раза); значимо повысилось количество дефекаций (в два раза) (табл. 2). Повышение количества и времени груминга в литературе описываются термином «смещенная двигательная активность», которая отражает уровень тревожности у животных [5]. Подобные изменения описывают и другие авторы, работы которых посвящены реакциям экспериментальных животных на стрессовые воздействия [1]. Полученные результаты свидетельствуют, что 30-суточные животные, подвергнутые ВУГ и неонатальному эмоционально-болевному стрессу, демонстрируют усиленную тревожность и «двигательную расторможенность».

У 7-суточных крыс, получавших инъекции пептида НАЛЭ после ВУГ (группа «ВУГ+НАЛЭ»), мы наблюдали нормализацию времени разворота в тесте «Отрицательный геотропизм»: по этому показателю данная группа животных не отличалась достоверно от контрольной группы ( $Me_{\text{контроль}}=7,7$  [4,8; 13,03];  $Me_{\text{ВУГ+НАЛЭ}}=9,3$  [7,92; 13,84];  $p>0,05$ ). У 30-суточных животных группы «ВУГ+НАЛЭ» в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» время нахождения в центре лабиринта было достоверно больше по срав-

нению с контролем (табл. 1). При анализе результатов теста «Открытое поле» была выявлена статистическая тенденция к увеличенному количеству стоек (табл. 2). По остальным показателям не было выявлено статистически значимых различий с контрольной группой: не наблюдалось существенных изменений двигательной активности, времени груминга и количества дефекаций. Таким образом, можно сделать вывод, что неонатальное введение пептида НАЛЭ способно нормализовать ранние и отдаленные поведенческие отклонения у крыс, перенесших ВУГ и ранний постнатальный стресс.

Нейропротективный эффект пептида НАЛЭ может быть обусловлен содержанием в его структуре аминокислоты аргинин [14, 11]. Для проверки роли аминокислоты аргинин в эффектах неопиатного аналога лей-энкефалина, мы провели исследование оригинального пептида G, отличающегося от НАЛЭ замещенной С-концевой аминокислоты аргинин на глицин. При анализе поведенческих тестов, проведенных на 7 сутки жизни у крыс, получавших инъекции пептида G после ВУГ (группа «ВУГ+G»), мы наблюдали отсутствие достоверного отличия времени разворота в тесте «Отрицательный геотропизм» от контрольного показателя ( $Me_{\text{контроль}}=7,7$  [4,8; 13,03];  $Me_{\text{ВУГ+G}}=11,7$  [6,94; 22,7];  $p>0,05$ ). Вместе с тем, следует отметить, что в этой группе показатель времени поворота был на 51 % выше контроля и на 25,4 % выше аналогичного показателя группы «ВУГ+НАЛЭ». При анализе поведенческих тестов у 30-суточных животных группы «ВУГ+G» мы получили следующие результаты. В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» существенно увеличилось время нахождения в центре лабиринта – в 6,4 раза по сравнению с контрольной группой и в 3,2 раза по сравнению с группой ВУГ (табл. 1). Также достоверно (в 2 раза) увеличилось количество входов в открытые рукава по сравнению с контрольной группой. В тесте «Открытое



поле» у животных этой группы мы наблюдали достоверное увеличение количества пересеченных секторов, количество грумингов и приноживаний (табл. 2). Отмечалась статистическая тенденция к увеличению количества стоек и посещений центральных секторов. Эти изменения можно расценивать как проявление «двигательной расторможенности». В целом, можно отметить, что замена С-концевой аминокислоты в структуре неопиатного аналога лей-энкефалина существенно модифицирует влияние неонатального введения пептида на поведенческие реакции животных.

Чтобы проверить гипотезу о вовлечении системы оксида азота в реализацию эффектов пептида НАЛЭ, мы включили в исследование группу животных, которым, после воздействия ВУГ, вместе с пептидом НАЛЭ вводили неселективный ингибитор NO-синтетазы L-NAME (группа «ВУГ+НАЛЭ+L-NAME»). У 7-суточных животных этой экспериментальной серии мы наблюдали достоверное увеличение времени поворота в тесте «Отрицательный геотропизм» ( $Me_{\text{контроль}}=7,7$  [4,8; 13,03];  $Me_{\text{ВУГ+НАЛЭ+L-NAME}}=13,7$  [10,16; 20,66];  $p<0,05$ ). Следует отметить, что показатель группы «ВУГ+НАЛЭ+L-NAME» также достоверно превышал аналогичный параметр групп «ЭБВ» ( $Me_{\text{ЭБВ}}=10,7$  [7,43; 14,53];  $Me_{\text{ВУГ+НАЛЭ+L-NAME}}=13,7$  [10,16; 20,66];  $p<0,05$ ) и «ВУГ+НАЛЭ» ( $Me_{\text{ВУГ+НАЛЭ}}=9,3$  [7,92; 13,84];  $Me_{\text{ВУГ+НАЛЭ+L-NAME}}=13,7$  [10,16; 20,66];  $p<0,05$ ).

У 30-суточных животных группы «ВУГ+НАЛЭ+L-NAME» в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» выявлено достоверное увеличение общей двигательной активности, по сравнению с контролем (таблица 1). В тесте «Открытое поле» зарегистрировано достоверное возрастание (почти в два раза) количества посещений периферических секторов и общего количества пересеченных секторов (таблица 2). Таким образом, блокада оксида азота препятствует реализации как ранних (у 7-суточных животных), так и отдаленных (у 30-суточных животных) нейропротективных эффектов пептида НАЛЭ.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о выраженном нейропротективном влиянии неонатального введения пептида НАЛЭ у животных, подвергнутых неблагоприятному воздействию в ранние периоды онтогенеза. В механизмах реализации эффектов пептида НАЛЭ значимую роль играет С-концевая аминокислота аргинин, поскольку модифицированный неопиатный аналог лей-энкефалина с заменой С-концевой аминокислоты аргинин на аминокислоту глицин давал значительно менее выраженный корректирующий эффект. Полное нивелирование позитивных эффектов пептида НАЛЭ сопутствующей блокадой NO-синтазы свидетельствует о значимой роли системы оксида азота в нейропротективном действии пептида.

#### Список источников

1. Гостюхина А.А., Самошина Т.А., Светлик М.В. и др. Поведенческая активность крыс в «открытом поле» после световой или темновой деприваций и физического переутомления // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – № 15 (3). – С. 16-23.
2. Григорьев Н.Р., Баталова Т.А., Кириченко Е.Ф., Сергиевич А.А., Чербилова Г.Е. Типологические особенности поведения крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т. 93, № 8. – С. 817-826.
3. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 31-48.
4. Карасёв А.В., Лебедев С.В., Гарац Т.В., Шаримбжанова А.В., Макаров А.М., Володин Н.Н., Чехонин В.П. Мониторинг двигательных нарушений при тяжелом гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга крыс 7-дневного возраста // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 149, № 6. – С. 614-618.
5. Мамылина Н.В. Анализ поведенческой активности экспериментальных животных, перенесших эмоционально-болевого стресс // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 5.
6. Маткеева А.Т., Ашералиев М.Е., Маймерова Г.Ш. Факторы риска у детей с СДВГ в сочетании с соматической патологией // Бюллетень науки и практики. – 2020. – № 5. – С. 120-127. DOI: 10.33619/2414-2948/54/15.
7. Сазонова Е.Н., Симанкова А.А., Лебедево О.А., Тимошин С.С. Влияние антенатальной гипоксии на поведенческие реакции половозрелых белых крыс // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 89-92.
8. Симанкова А.А. Влияние антенатальной гипоксии на некоторые структурно-функциональные показатели головного мозга новорожденных белых крыс // Успехи науки и естествознания. – 2011. – № 8. – С. 132-133.
9. Allen K.M., Fung S.J., Shannon Weickert C. Cell proliferation is reduced in the hippocampus in schizophrenia // Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. – 2016. – Vol. 50 (5). – P. 473-480. DOI: 10.1177/0004867415589793.
10. Cao B., Passos I.C., Mwangi B., Bauer I.E., Zunta-Soares G.B., Kapczynski F., Soares J.C. Hippocampal volume and verbal memory performance in late-stage bipolar disorder // Journal of Psychiatric research. – 2016. – Vol. 73. – P. 102-107. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.12.012.
11. Edwards A.B., Anderton R.S., Knuckey N.W., Meloni B.P. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Neuroprotective Peptide Therapies: A Case for Cationic Arginine-Rich Peptides (CARPs) // Brain Sciences. – 2018 Aug. – Vol. 8 (8). – P. 147. DOI: 10.3390/brainsci8080147.



12. Frontiñán-Rubio J., Sancho-Bielsa F.J., Peinado J.R., LaFerla F.M., Giménez-Llort L., Durán-Prado M., Alcain FJ. Sex-dependent co-occurrence of hypoxia and  $\beta$ -amyloid plaques in hippocampus and entorhinal cortex is reversed by long-term treatment with ubiquinol and ascorbic acid in the 3  $\times$  Tg-AD mouse model of Alzheimer's disease // *Molecular and Cell Neuroscience*. – 2018 Oct. – Vol. 92. – P. 67-81. DOI: 10.1016/j.mcn.2018.06.005.
13. Koneru A., Satyanarayana S., Rizwan Sh. Endogenous Opioids: Their Physiological Role and Receptors // *Global Journal of Pharmacology*. – 2009. – Vol. 3 (3). – P. 149-153.
14. Meloni B.P., Milani D., Edwards A.B., et al. Neuroprotective peptides fused to arginine-rich cell penetrating peptides: Neuroprotective mechanism likely mediated by peptide endocytic properties // *Pharmacology and Therapeutics*. – 2015 Sep. – Vol. 153. – P. 36-54. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.06.002.
15. Wang B., Zeng H., Liu J., Sun M. Effects of Prenatal Hypoxia on Nervous System Development and Related Diseases // *Frontiers in Neuroscience*. – 2021 Oct. – Vol. 15. – Art. 755554. DOI: 10.3389/fnins.2021.755554.

### References

1. Gostuykhina A.A., Zamoshchina T.A., Svetlik M.V., et al. Behavioral activity of rats in the «open field» after light or dark deprivation and physical exhaustion // *Bulletin of Siberian Medicine*. – 2016. – № 15 (3). – P. 16-23.
2. Grigoryev N.R., Batalova T.A., Kirichenko E.F., Sergievich A.A., Cherbikova G.E. Typological features of the rats' behavior // *Russian Journal of Physiology named after I.M. Sechenov*. – 2007. – Vol. 93, № 8. – P. 817-826.
3. Zarubina I.V. Modern view on pathogenesis of hypoxia and its pharmacological correction // *Clinical Pharmacology and Drug Therapy Reviews*. – 2011. – Vol. 9, № 3. – P. 31-48.
4. Karasev A.V., Lebedev S.V., Garats T.V., Sharimbzhanova A.V., Makarov A.M., Volodin N.N., Chekhonin V.P. Monitoring of movement disorders in severe hypoxic-ischemic brain damage in 7-day-old rats // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2010. – Vol. 149, № 6. – P. 614-618.
5. Mamylyna N.V. Analysis of the behavioral activity of experimental animals exposed to emotional and pain stress // *Modern Problems of Science and Education*. – 2011. – № 5.
6. Matkeeva A.T., Asheraliev M.E., Maymerova G.Sh. Risk factors in children with ADHD in combination with somatic pathology // *Bulletin of Science and Practice*. – 2020. – № 5. – P. 120-127. DOI: 10.33619/2414-2948/54/15.
7. Sazonova E.N., Simankova A.A., Lebedko O.A., Timoshin S.S. Influence of antenatal hypoxia on the behavioral responses of sexually mature white rats // *Far Eastern Medical Journal*. – 2011. – № 4. – P. 89-92.
8. Simankova A.A. Influence of antenatal hypoxia on some structural and functional parameters of the brain of newborn white rats // *Advances in Current Natural Sciences*. – 2011. – № 8. – P. 132-133.
9. Allen K.M., Fung S.J., Shannon Weickert C. Cell proliferation is reduced in the hippocampus in schizophrenia // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 50 (5). – P. 473-480. DOI: 10.1177/0004867415589793.
10. Cao B., Passos I.C., Mwangi B., Bauer I.E., Zunta-Soares G.B., Kapczinski F., Soares J.C. Hippocampal volume and verbal memory performance in late-stage bipolar disorder // *Journal of Psychiatric Research*. – 2016. – Vol. 73. – P. 102-107. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.12.012.
11. Edwards A.B., Anderton R.S., Knuckey N. W., Meloni B.P. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Neuroprotective Peptide Therapies: A Case for Cationic Arginine-Rich Peptides (CARPs) // *Brain Sciences*. – 2018 Aug. – Vol. 8 (8). – P. 147. DOI: 10.3390/brainsci8080147.
12. Frontiñán-Rubio J., Sancho-Bielsa F.J., Peinado J.R., LaFerla F.M., Giménez-Llort L., Durán-Prado M., Alcain FJ. Sex-dependent co-occurrence of hypoxia and  $\beta$ -amyloid plaques in hippocampus and entorhinal cortex is reversed by long-term treatment with ubiquinol and ascorbic acid in the 3  $\times$  Tg-AD mouse model of Alzheimer's disease // *Molecular and Cell Neuroscience*. – 2018 Oct. – Vol. 92. – P. 67-81. DOI: 10.1016/j.mcn.2018.06.005.
13. Koneru A., Satyanarayana S., Rizwan Sh. Endogenous Opioids: Their Physiological Role and Receptors // *Global Journal of Pharmacology*. – 2009. – Vol. 3 (3). – P. 149-153.
14. Meloni B.P., Milani D., Edwards A.B., et al. Neuroprotective peptides fused to arginine-rich cell penetrating peptides: Neuroprotective mechanism likely mediated by peptide endocytic properties // *Pharmacology and Therapeutics*. – 2015 Sep. – Vol. 153. – P. 36-54. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.06.002.
15. Wang B., Zeng H., Liu J., Sun M. Effects of Prenatal Hypoxia on Nervous System Development and Related Diseases // *Frontiers in Neuroscience*. – 2021 Oct. – Vol. 15. – Art. 755554. DOI: 10.3389/fnins.2021.755554.

**Вклад авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 31.07.2022.

The article was accepted for publication 31.07.2022.