

**УДК [613.84-02:612.6]-092.9**

**DOI 10.29039/2413-1725-2025-11-2-27-36**

**ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ МОДУЛЯЦИИ ВОЗДЕЙСТВИЯ  
ПРЕНАТАЛЬНОГО ПАССИВНОГО ТАБАКОКУРЕНИЯ НА ОСОБЕННОСТИ  
СОМАТИЧЕСКОГО И СЕНСОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ КРЫС ЛИНИИ  
ВИСТАР В ГНЕЗДОВОМ ПЕРИОДЕ**

*Васильева Е. А., Пушкарева Л. А., Исенгулова А. А., Зинченко Е. А.,  
Смолягин А. И., Мирошниченко И. В.*

*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург, Россия  
E-mail: e.a.vasileva@orgma.ru*

Влияние различных факторов внешней среды в пренатальный период может оказывать существенное влияние на рост и развитие организма. В работе проведена оценка влияния пренатального пассивного табакокурения на соматическое и сенсомоторное развитие в гнездовом периоде потомства крыс линии Вистар. Дана оценка возможности профилактики этих эффектов с помощью тетрапептида КК1, обладающего антигипоксическими и антиоксидантными свойствами.

**Ключевые слова:** пренатальное пассивное табакокурение, сенсомоторное развитие, соматическое развитие, тетрапептид, крысы.

**ВВЕДЕНИЕ**

Пренатальный период характеризуется динамичным ростом и развитие организма, что определяет ход дальнейшего формирования фенотипа организма в постнатальном периоде. Организм матери может в значительной степени нивелировать негативное влияние различных факторов окружающей среды на плод. Несмотря на это комбинация факторов пассивного табакокурения, как показывают предшествующие исследования, может оказывать существенное влияние на развитие плода [1–3].

Согласно данным ВОЗ более 30% женщин во время беременности подвергаются действию факторов пассивного табакокурения. Поэтому проведено большое количество исследований по оценке негативного влияния факторов пассивного табакокурения на развития плода млекопитающих [4, 5]. В то же время практически отсутствуют данные о последствиях пренатального пассивного табакокурения на развитие организма млекопитающих в раннем постнатальном периоде и возможности использования как протекторов препаратов, обладающих антигипоксическими и антиоксидантными свойствами.

В данном исследовании была проведена оценка особенностей соматического и сенсомоторного развития в период молочного вскармливания у потомства крыс линии Вистар, подвергавшихся пассивному табакокурению на протяжении всего

периода беременности, а также протекторных возможностей тетрапептида КК1 обладающего антигипоксическими и антиоксидантными свойствами.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В эксперименте использовались 38 половозрелых самок крыс линии Вистар и их потомство (329 крысят) в возрасте от 0 до 21 дня. Животные были разделены на три группы наблюдений.

Первая группа включала подгруппы К1 и Н1. В подгруппу К1 вошли крысята из пометов крыс, которых в период беременности подвергали фумигации табачным дымом (ФТД). Процедура ФТД самки осуществлялась с 1 по 20 сутки беременности. Беременную самку содержали в герметичной камере ( $V = 0,374 \text{ м}^3$ ), которая вентилировалась атмосферным воздухом ( $95 \text{ м}^3/\text{час}$ ). Каждые 60 минут, с 9-00 до 17-00 местного времени, 5 дней в неделю, в поток воздуха, поступающего в камеру, помещалась тлеющая сигарета. Концентрация твёрдых взвешенных частиц в воздухе при фумигации составляла  $1 \text{ мг}/\text{м}^3$ . В плазме крови беременных самок на 20 сутки беременности уровень котинина составлял  $17 \text{ нг}/\text{мл}$ , что соответствует умеренному пассивному табакокурению. В подгруппу Н1 вошли крысята из пометов крыс, которых в аналогичный период также помещали в гермокамеру, вентилируемую атмосферным воздухом, но процедуру ФТД не проводили.

Вторая группа включала аналогичные подгруппы К и Н, получавших ФТД и, соответственно, не получавших. В подгруппы К2 и Н2 вошли крысята из пометов самок, которым начиная со 2-й недели беременности интраназально вводили физиологический раствор хлорида натрия ( $0,2 \text{ мл}$ ) с целью оценки влияния самой процедуры введения иммуномодулятора.

Третья группа включала аналогичные подгруппы К и Н, получавших ФТД и, соответственно, не получавших ФТД. В подгруппы К3 и Н3 вошли крысята из пометов самок, которым начиная со 2-й недели беременности интраназально вводили физраствор ( $0,2 \text{ мл}$ ) содержащий тетрапептид КК1 в дозе  $40 \text{ мкг}/\text{кг}$ .

В течение всего срока эксперимента животные получали стандартное питание, имели постоянный доступ к свежей воде.

В работе использовали набор тестов для оценки развивающегося поведенческого фенотипа крыс, разработанный в Институте нормальной физиологии им. П. К. Анохина [6].

Для оценки соматического развития использовались признаки: «масса тела» «выделение ушных раковин», «разделение пальцев», «появление шерсти» «появление резцов», «полное обшерствление», «прозревание».

Для оценки сенсомоторного развития использовались признаки: тест «переворачивание на горизонтальной поверхности» (с 1-х по 9-е сутки ПР); тест «рутинг» (сосательный рефлекс) (с 1-х по 9-е сутки ПР); тест «избегание наклонной плоскости» (негативный геотропизм) (с 1-х по 9-е сутки ПР); тест «избегание края (обрыв) плоскости» (с 1-х по 9-е сутки ПР); тест «сгибание (флексия) пальцев передних конечностей» (с 1-х по 5-е сутки ПР); тест «сгибание (флексия) пальцев задних конечностей» (с 6-х по 12-е сутки ПР); тест «разгибание (экстензия) задних

конечностей» (с 1-х по 9-е сутки ПР); тест «координация передних и задних конечностей» (с 7-х по 14-е сутки ПР); тест «удерживание на горизонтальном канате с помощью передних/задних конечностей» (с 5-х по 14-е сутки ПР); тест «подъем/спуск по вертикальному канату» (с 12-х по 18-е сутки ПР); тест «движение ушей» (с 8-х по 10-е сутки ПР); тест «вибриссный плейсинг» (с 10-х суток ПР до прозревания животных); тест «зрительный плейсинг» (с момента прозревания до 18-х суток ПР); тест «аудиторный стартл»; тест «класпинг».

Своевременность развития каждого признака оценивалась в баллах (2, 1 и 0 баллов, соответственно раннее, среднее и позднее время появления признака). Определялся суммарный индекс своевременности соматического или сенсомоторного развития (СИССР или СИССМР), которые рассчитывались путем сложения баллов всех исследуемых признаков.

Использованные в исследовании методики соответствуют положениям Федерального Закона Российской Федерации № 498 «Об ответственном обращении с животными» от 19.12.2018 г. и не представляют общественной опасности, что подтверждено заключением Локального Этического Комитета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, протокол № 72 от 27. 06. 2024 г.

Анализ полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.0. Нормальность распределения данных проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Распределение считалось стандартным при  $p > 0,05$ . Статистический анализ параметрических данных осуществляли, оценивая генеральные эффекты влияния пренатального пассивного табакокурения, процедуры введения физиологического раствора и иммуномодулятора (однофакторный анализ ANOVA). Вычисляли среднее значение  $M$ , ошибку среднего  $m$ . Достоверность различий в разных группах рассчитывали с использованием Post-hock анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение влияния фактора «пренатальное пассивное табакокурение» на формирование массы тела крысят в пренатальном периоде осуществлялось путем сравнения средних значений полученных при измерении этого показателя в первые сутки после рождения в подгруппах К1 и Н1, а также К2 и Н2. Выявлена достоверно более низкая средняя масса тела при рождении в подгруппе К1, по сравнению с группой Н1:  $5,83 \pm 0,12$  г и  $6,42 \pm 0,17$  г соответственно ( $p < 0,05$ ), а также в подгруппе К2, по сравнению с подгруппой Н2:  $3,63 \pm 0,07$  г и  $5,79 \pm 0,08$  г соответственно ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о негативном влиянии пренатального пассивного табакокурения на формирование массы плода в период внутриутробного развития.

При этом фактор «пренатальное пассивное табакокурение» влияет на формирование массы тела в раннем постнатальном периоде. Среднее значение массы тела в подгруппе Н1 на 21 сутки составила  $23,42 \pm 1,19$  г, а в подгруппе К1  $25,86 \pm 0,59$  г ( $p < 0,05$ ), это свидетельствует о том, что в гнездовом периоде крысята из помётов самок, подвергнутых ФТД, быстрее набирают вес. В то же время, сравнивая среднее значение массы тела крысят на 21 сутки в подгруппах Н2 и К2:

24,63±0,51 г и 21,06±0,53 г соответственно ( $p<0,05$ ) мы отмечаем принципиально другой характер влияния фактора «пренатальное пассивное табакокурение» на формирование массы тела в раннем постнатальном периоде. Учитывая, что крысята из подгрупп Н2 и К2 находились под влиянием фактора «интраназальная инъекция», можно предположить, что комбинация этого фактора с фактором «пренатальное пассивное табакокурение» замедляет формирование массы тела.

Оценка влияния фактора «пренатальное пассивное табакокурение» на своевременность соматического развития в раннем постнатальном периоде осуществлялось путем сравнения средних значений СИССР в подгруппах К1 (8,31±0,26 балла) и Н1(8,37±0,15 балла), а также К2(6,14±0,34 балла) и Н2(7,18±0,23 балла). Однако выявить существенных различий в средних значениях СИССР сравниваемых подгруппах не удалось. Следовательно «пренатальное пассивное табакокурение» не оказывает значимого влияния на формирование признаков, характеризующих соматическое развитие.

Проверка возможности фактора «пренатальное пассивное табакокурение» влиять на своевременность сенсомоторного развития в раннем постнатальном периоде осуществлялось путем сравнения средних значений СИССМР в подгруппах К1 и Н1, а также К2 и Н2. Установлено, что в подгруппе К1, по сравнению с подгруппой Н1 среднее значение СИССМР достоверно меньше: 17,11±0,52 и 18,52±0,35 балла соответственно ( $p<0,05$ ), такие же различия имеются и между подгруппами К2 и Н2: 9,95±1,15 и 15,42±0,51 балла соответственно ( $p<0,05$ ). Данные результаты наглядно доказывают негативное влияние фактора «пренатальное пассивное табакокурение» на своевременность формирования признаков сенсомоторного развития у новорожденных крысят в гнездовом периоде.

Процедура введения тетрапептида КК1 может быть самостоятельным фактором, влияющим как на пренатальное, так и раннее постнатальное развитие у млекопитающих в силу существенного стрессирования беременных самок крыс при интраназальной инъекции.

Проверка предположения значимости фактора «интраназальная инъекция» для формирования массы тела крысят в пренатальном периоде осуществлялось путем сравнения средних значений полученных при измерении этого показателя в первые сутки после рождения в подгруппах Н1 и Н2, а также К1 и К2. Выявлена достоверно более низкая средняя масса тела при рождении в подгруппе Н2, по сравнению с группой Н1: 5,79±0,08 г и 6,42±0,17 г соответственно ( $p<0,05$ ), а также в подгруппе К2, по сравнению с подгруппой К1: 3,63±0,07 г и 6,42±0,17 г соответственно ( $p<0,05$ ), что доказывает негативное влияние фактора «интраназальная инъекция» как пренатального стресса на формирование массы плода в период внутриутробного развития.

Несмотря на то, что в пренатальном периоде фактор «интраназальная инъекция» оказывает существенное влияние на формирование массы тела, в постнатальном периоде этого не наблюдается. Среднее значение массы тела крысят подгрупп Н1 и Н2 достоверно не различаются. Однако, комбинация факторов «пренатальное пассивное табакокурение» и «интраназальная инъекция» оказывают отрицательное влияние на формирование массы тела в раннем постнатальном

периоде. Об этом свидетельствует сравнение средних значений массы тела крысят из подгрупп К1 и К2:  $25,86 \pm 0,59$  г и  $21,06 \pm 0,53$  г соответственно ( $p < 0,05$ ).

Оценка влияния фактора «интраназальная инъекция» на своевременность соматического развития в раннем постнатальном периоде осуществлялось путем сравнения средних значений СИССР в подгруппах Н1 ( $8,37 \pm 0,15$ ) и Н2 ( $7,18 \pm 0,23$ ), а также К1 ( $8,31 \pm 0,26$ ) и К2 ( $6,14 \pm 0,34$ ). В обеих группах сравнения выявлены существенные различия в средних значениях СИССР. Учитывая, что в подгруппах, где действовал фактор «интраназальная инъекция» средние значения СИССР значимо меньше, то несомненно данный фактор критичен для формирования признаков, характеризующих соматическое развитие новорожденных крыс в гнездовом периоде.

Проверка возможности фактора «интраназальная инъекция» влиять на своевременность сенсомоторного развития в раннем постнатальном периоде осуществлялось путем сравнения средних значений СИССМР в подгруппах Н1 и Н2, а также К1 и К2. Установлено что в подгруппе К1, по сравнению с подгруппой Н1 среднее значение СИССМР достоверно меньше:  $17,11 \pm 0,52$  и  $18,52 \pm 0,35$  балла соответственно ( $p < 0,05$ ), такие же различия имеются и между подгруппами К2 и Н2:  $9,95 \pm 1,15$  и  $15,42 \pm 0,51$  балла соответственно ( $p < 0,05$ ). Следовательно, негативное влияние фактора «интраназальная инъекция» на своевременность формирования признаков сенсомоторного развития у новорожденных крысят в гнездовом периоде существует.

Тетрапептид КК1, согласно литературным данным, обладает антигипоксическими антиоксидантным действием [7, 8]. Следовательно фактор «тетрапептид КК1» может обладать самостоятельным влиянием на пренатальное развитие организма млекопитающих, а также и его раннее постнатальное развитие.

Предположения значимости фактора «тетрапептид КК1» для формирования массы тела крысят в пренатальном периоде осуществлялось путем сравнения средних значений, полученных при измерении этого показателя в первые сутки после рождения в подгруппах Н2 и Н3. Установлено, что достоверно более низкая средняя масса тела при рождении была в подгруппе Н3:  $5,79 \pm 0,08$  г и  $4,01 \pm 0,16$  г соответственно ( $p < 0,05$ ). Следовательно, фактор «тетрапептид КК1» замедляет формирование массы плода в период внутриутробного развития.

Анализ средних значений массы тела в подгруппах Н2 и Н3 значимых различий не выявил, что свидетельствует об отсутствии влияния фактора «тетрапептид КК1» на формирование массы тела в раннем постнатальном периоде.

Оценка влияния фактора «тетрапептид КК1» на своевременность соматического развития в раннем постнатальном периоде осуществлялось путем сравнения средних значений СИССР в подгруппах Н2 ( $7,18 \pm 0,23$  балла) и Н3 ( $6,55 \pm 0,43$  балла). Существенных различий в средних значениях СИССР в этих подгруппах не выявлено, что доказывает не критичность данного фактора для формирования признаков, характеризующих соматическое развитие новорожденных крыс в гнездовом периоде.

Сравнением средних значений СИССМР в подгруппах Н2 и Н3 проверялась по возможности фактора «тетрапептид КК1» влиять на своевременность

сенсомоторного развития в раннем постнатальном периоде. Установлено, что в подгруппе Н3 среднее значение СИССМР достоверно больше, чем в подгруппе Н2:  $16,95 \pm 1,18$  г и  $15,42 \pm 0,51$  г соответственно ( $p < 0,05$ ), что демонстрирует позитивное влияние фактора «тетрапептид КК1» на своевременность формирования признаков сенсомоторного развития у новорожденных крысят в гнездовом периоде.

Возможность тетрапептида КК1 снижать негативное влияние фактора «пренатальное пассивное табакокурение» на пренатальное и раннее постнатальное развитие у млекопитающих проверялось путем сравнения их показателей в подгруппах К2 и К3. Установлено, что достоверно более высокая средняя масса тела при рождении была в подгруппе К3:  $5,79 \pm 0,12$  г ( $p < 0,05$ ), нет существенных различий в средних значениях СИССР в этих подгруппах, а также достоверно более высокие средние значения СИССР в подгруппе К3:  $12,69 \pm 0,37$  баллов. Из представленных данных следует, что тетрапептид КК1 обладает способностью снижать негативное влияние фактора «пренатальное пассивное табакокурение» на пренатальное формирование массы тела новорожденных крыс и их постнатальное сенсомоторное развитие.

Хорошо известный феномен негативного влияния пассивного табакокурения во время беременности на формирование массы плода, доказанный как клиническими исследованиями, так и экспериментами с использованием животных, получил подтверждение и в нашей работе. Многие исследователи связывают задержку развития плода с негативным влиянием никотина и других компонентов табачного дыма на плаценту [9–11]. Не смотря на значительное замедление развития плода, вызванное пренатальным табакокурением, соматическое развитие новорожденных существенно не трансформируется, о чем свидетельствует отсутствие значимой разницы ИССР в подгруппах Н1 и К1. При этом нами было установлено, что набор массы тела в позднем молочном периоде жизни у особей, подвергавшихся фактору «пренатальное пассивное табакокурение», значительно опережает таковой в контрольной группе. Подобная тенденция отмечалась в работе Е. Jaupiaux и соавт. (2007). Увеличение ежесуточной прибавки массы тела приходится на тот период, когда крысята начинают, наряду с материнским молоком, употреблять твердую пищу. Ранее было показано, что пренатальное табакокурение может изменять экспрессию рецепторов различных нейромедиаторов у нейронов ЦНС [14], это, вероятнее всего, может отразиться на формировании механизмов пищевого поведения, и, как следствие, на последующем сенсомоторном развитии организма млекопитающих, что подтверждается в данном исследовании.

Пренатальный стресс, как показывает целый ряд исследователей, может оказывать существенное влияние не только на развитие организма млекопитающего в пренатальном периоде, но и в раннем постнатальном периоде. Это может выражаться в замедлении как соматического, так и сенсомоторного развития [15, 16]. Сопоставляя литературные данные с результатами, полученными в данном исследовании о негативном влиянии процедуры «интраназальная инъекция» на соматическое и сенсомоторное развитие, можно сделать заключение, что эта процедура является значимым стрессирующим фактором.

Одним из вероятных негативных факторов пренатального пассивного табакокурения является гемическая гипоксия плода, связанная с образованием СО-гемоглобина в крови матери плода. Как известно, гипоксия плода негативно сказывается на его соматическом и сенсомоторном развитии в постнатальном периоде [10]. Выявленные в нашем исследовании возможности тетрапептида КК1 снижать негативное влияние факторов пренатального табакокурения показывают перспективность поиска фармацевтических протекторов из групп антигипоксантов и антиоксидантов для профилактики пассивного табакокурения у беременных.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании было доказано значительное замедление развития плода, вызванное влиянием пренатального пассивного табакокурения. Также установлено, что набор массы тела в позднем молочном периоде у особей, подвергшихся влиянию фактора «пренатальное пассивное табакокурение», существенно выше.

Было выявлено, что процедура «интраназальная инъекция» оказывает негативное влияние на соматическое и сенсомоторное развитие и является значимым стрессирующим фактором.

В исследовании выявлена возможность тетрапептида КК1 уменьшать негативное влияние фактора «пренатальное пассивное табакокурение» на развитие организма во внутриутробном и раннем постнатальном периоде.

### Список литературы

1. Hammond D. Effectiveness of cigarette warning labels in informing smokers about the risks of smoking: findings from International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey / D. Hammond, G. T. Fong, A. McNeill, R. Borland, K. M. Cummings / Tobacco Control. – 2006. – V. 15, № 3. – P. 19–25.
2. Larcombe A. N. In utero cigarette smoke exposure impairs somatic and lung growth in BALB/c mice / A. N. Larcombe, R. E. Foong, L. J. Berry, G. R. Zosky, P. D. Sly // European Respiratory Journal. – 2011. – V. 38, № 4. – P. 932–938.
3. Исенгулова, А. А. Влияние пренатального пассивного табакокурения на динамику соматического развития у крысят линии Вистар в гнездовом периоде / А. А. Исенгулова, Е. А. Васильева, О. В. Ширшов, В. В. Тихонов, И. В. Мирошниченко // Оренбургский медицинский вестник. – 2016. – Т. IV. – № 2(14).
4. Левшин В. Ф. Исследование распространения табачного дыма в общественных помещениях / Левшин В. Ф., Горячева А. Н. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2009. – № 1. – С. 29–31.
5. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. / Cnattingius S. // Nicotine Tob Res. – 2004. – 6. – S125–40.
6. Зарайская И. Ю. Развительная батарея тестов как метод исследования особенностей развития поведения в гнездовом периоде у грызунов / И. Ю. Зарайская, Е. А. Александрова, К. В. Анохин // «Поведение и поведенческая экология млекопитающих»: Материалы научной конференции. – Москва, 2005. – С. 260–261.
7. Пат. № 2537560 Российская Федерация, № 2013119051/04. Тетрапептид и средство, обладающее церебропротекторной и антиамнестической активностью (варианты) / В. М. Шпень [и др.]; опубл. 27.10.2014, Бюл. № 30. – 13 с.
8. Влияние потенциального нейропротектора acetyl-(d-lys)-lys-arg-arg-amide (кк-1) на нейродеструкцию и нейроапоптоз у крыс при остром нарушении мозгового кровообращения // Вестник российской военно-медицинской академии – 2016. – 2 (54) – С. 131–136.

9. Savitz, D. A. Behavioral influences on preterm birth: a review / D. A. Savitz, P. Murnane // *Epidemiology*. – 2010. – V. 21, № 3. – P. 291–299.
10. Семенова Т. В. Особенности течения беременности и исходов родов при табакокурении / Т. В. Семенова, О. Н. Аржанова, О. Н. Беспалова, Ю. П. Милюткина, А. В. Арутюнян // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2014. – Т. LXIII, № 2. – С. 50–58.
11. Лизурчик Л. В. Влияние табачной интоксикации на функциональное состояние лабораторных животных и элементный гомеостаз в системе мать-плацента-плод: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 03.03.01 / Лизурчик Людмила Владиславовна; [Место защиты: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»]. – Москва, 2022. – 20 с.
12. Jauniaux E. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the fetoplacental unit / E. Jauniaux, G. J. Burton // *Early Human Development*. – 2007. – V. 83, № 11. – P.699–706.
13. Nelson E. Maternal passive smoking during pregnancy and fetal developmental toxicity. Part 1: gross morphological effects / E. Nelson, K. Jodscheit, Y. Guo // *Human and Experimental Toxicology*. – 1999. – Vol. 18. – P. 252–256.
14. Shea A. K. Cigarette smoking during pregnancy / A. K. Shea, M. Steiner // *Nicotine & Tobacco Research*. – 2008. – V. 10, № 2. – P. 267–278.
15. Яковлева О. В. Влияние умеренного хронического стресса самок крыс до и во время беременности на сенсомоторное развитие, уровень тревожности и когнитивные функции потомства / О. В. Яковлева, К. С. Богатова, В. В. Скрипникова, Г. Ф. Ситдикова. // *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. – 2021. – Т. 71, № 3. – С. 400–414.
16. Amugongo S. K. Impact of maternal prenatal stress on growth of the offspring / Amugongo S. K., Hlusko L. J. // *Aging Dis*. – 2014. – 5 (1) – P. 1–16.

#### **ASSESSMENT OF THE POSSIBILITY OF MODULATING THE EFFECT OF PRENATAL PASSIVE TOBACCO SMOKING ON THE SOMATIC AND SENSORIMOTOR DEVELOPMENT OF WISTAR RATS IN THE NESTING PERIOD**

***Vasilyeva E. A., Pushkareva L. A., Isengulova A. A., Zinchenko E. A., Smolyagin A. I.,  
Miroshnichenko I. V.***

***Orenburg State Medical University (OrSMU), Orenburg, Russia  
E-mail: e.a.vasileva@orgma.ru***

The influence of various environmental factors in the prenatal period can have a significant impact on the growth and development of the body. The study evaluated the effect of prenatal passive smoking on somatic and sensorimotor development in the nesting period of the offspring of Wistar rats. Possibility of prevention of these effects with the help of KK1 tetrapeptide possessing antihypoxic and antioxidant properties is evaluated.

**Method.** The experiment was used 38 mature female Wistar rats and their offspring (329 rats) aged 0 to 21 days. The animals were divided into three observation groups. Passive smoking was simulated by fumigation of tobacco smoke. To test the offspring, a set of tests was used to assess the developing behavioral phenotype of rats, developed at the Institute of Normal Physiology P.K. Anokhin. The second group included pups from litters of females who, starting from the 2nd week of pregnancy, was

administered intranasally sodium chloride saline (0.2 mL) to assess the effect of the immunomodulator administration procedure.

The third group included pups from litters of females who, starting from the 2nd week of pregnancy, were injected intranasally with saline (0.2 ml) containing tetrapeptide KK1 at a dose of 40 mg/kg.

**Results.** The phenomenon of the negative effect of passive smoking during pregnancy on the formation of fetal weight, added earlier in the literature, has been confirmed in our work. Despite a significant slowdown in fetal development caused by prenatal smoking, the somatic development of newborns is not significantly transformed, as evidenced by the absence of a significant difference in ISR in the N1 and K1 subgroups. At the same time, we found that the gain of body weight in the late milk period of life in individuals subjected to the factor "prenatal passive tobacco smoking" is significantly ahead of this indicator in the control group.

The negative influence of the factor "intranasal injection" as prenatal stress on the formation of fetal weight during the period of intrauterine development was revealed.

Tetrapeptide KK1 has the ability to reduce the negative effect of the factor "prenatal passive tobacco smoking" on the prenatal formation of the body weight of newborn rats and their postnatal sensorimotor development.

**Keywords:** prenatal passive smoking, sensorimotor development, somatic development, tetrapeptide, rats.

#### References

1. Hammond D., Fong G. T., McNeill A., Borland R., Cummings K. M. Effectiveness of cigarette warning labels in informing smokers about the risks of smoking: findings from International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey, *Tobacco Control*, **15**, 3, 19 (2006).
2. Larcombe A. N., Foong R. E., Berry L. J., Zosky G. R., Sly P. D. In utero cigarette smoke exposure impairs somatic and lung growth in BALB/c mice, *European Respiratory Journal*, **38**, 4, 932 (2011).
3. Isengulova A. A., Vasilyeva E. A., Shirshov O. V., Tikhonov V. V., Miroshnichenko I. V. Influence of prenatal passive smoking on the dynamics of somatic development in rats of the Wistar line in the nesting period, *Orenburg Medical Bulletin*, **IV**, 2 (14) (2016).
4. Levshin V. F., Goryacheva A. N. Study of the spread of tobacco smoke in public premises, *Disease prevention and health promotion*, **1**, 29 (2009).
5. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res.*, **6**, 125 (2004).
6. Zarayskaya I. Yu., Alexandrova E. A., Anokhin K. V. Development battery of tests as a method for studying the features of the development of behavior in the nesting period in rodents, "Behavior and behavioral ecology of mammals": Materials of the scientific conference, p. 260 (Moscow, 2005).
7. Pat. No. 2537560, Russian Federation, No. 2013119051/04. Tetrapeptide and agent possessing cerebroprotective and anti-amnesic activity (versions), V. M. Spen [et al.]; publ. 27.10.2014, Bul. № 30, 13 p.
8. Effect of potential neuroprotector acetyl- (d-lys) -lys-arg-arg-amide (kk-1) on neurodestruction and neuroapoptosis in rats with acute cerebrovascular accident, *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, **2** (54), 131 (2016).
9. Savitz D. A., Murnane P. Behavioral influences on preterm birth: a review, *Epidemiology*, **21**, 3, 291 (2010).
10. Semenova T. V., Arzhanova O. N., Bupalova O. N., Milyutina Yu. P., Harutyunyan A. V. Peculiarities of the course of pregnancy and birth outcomes during smoking, *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, **LXW**, 2, 50 (2014).

11. Lizurchik L. V. *Effect of tobacco intoxication on the functional state of laboratory animals and elemental homeostasis in the mother-placenta-fetus system*: abstract dis. Candidate of Medical Sciences: 03.03.01/ Lizurchik Lyudmila Vladislavovna, 20 p. (Moscow, 2022).
12. Jauniaux E., Burton G. J. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the fetoplacental unit, *Early Human Development*, **83**, **11**, 699 (2007).
13. Nelson E., Jodscheit K., Guo Y. Maternal passive smoking during pregnancy and fetal developmental toxicity. Part 1: gross morphological effects, *Human and Experimental Toxicology*, **18**, 252 (1999).
14. Shea A. K., Steiner M. Cigarette smoking during pregnancy, *Nicotine & Tobacco Research*, **10**, **2**, 267 (2008).
15. Yakovleva O. V., Bogatova K. S., Skripnikov V. V., Sitdikova G. F. The effect of moderate chronic stress of female rats before and during pregnancy on sensorimotor development, anxiety level and cognitive functions of offspring, *Journal of Higher Brain Functions named by I.P. Pavlov*, **71**, **3**, 400 (2021).
16. Amugongo S. K., Hlusko L. J. Impact of maternal prenatal stress on growth of the offspring. *Aging Dis.*, **5** (1), 1 (2014).