

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПСИХОНЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ**РАЗВИТИЕ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ У САМЦОВ
КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ПРЕНАТАЛЬНОМУ
ВОЗДЕЙСТВИЮ М- И Н-ХОЛИНОЛИТИКОВ****АЛЕКБЕР Азизович БАЙРАМОВ**

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава, ведущий научный сотрудник, д-р мед. наук; Льва Толстого ул., 6/8, Санкт-Петербург, 197022, Россия, e-mail: alekber@mail.ru

Резюме

Установлено, что пренатальное введение Н-холинолитика ганглерона беременным самкам крыс в различные сроки гестации приводит к отдаленным поведенческим половым изменениям у половозрелых потомств: отмечена низкая динамика приобретения полового опыта и крайне низкая половая активность со значительным нарушением мотивационных и эякуляторных компонентов полового поведения. В экспериментальных группах количество самцов со сниженной половой активностью было значимо выше, чем в группах с контрольным потомством. Результаты исследования свидетельствуют, что нарушение половой функции взрослых потомств, вызванное пренатальным введением Н-холинолитика ганглерона на 9–11 и 12–14 сутки гестации и меньшей степени М-холинолитика метамизила на 9–11 сутки гестации, обусловлено нарушением центральных механизмов регуляции половой функции вследствие стойких изменений нейромедиаторной активности в гиппокампе и в гипоталамусе, а также значительным снижением уровня тестостерона в крови.

Байрамов А.А. Развитие половой функции у самцов крыс, подвергнутых пренатальному воздействию М- и Н-холинолитиков // Психофармакол. биол. наркол. 2009. Т. 9, № 1–2. С. 2530–2539

Ключевые слова

М- и Н-холинолитики; пренатальное воздействие; половая функция; нейромедиаторы; тестостерон; потомство крыс; отдаленные эффекты

ВВЕДЕНИЕ

Развитие половой функции в раннем онтогенезе зависит не только от последовательной экспрессии различных генов на половых хромосомах, но и в не меньшей степени определяется многочисленными факторами окружающей среды (физические, химические, биологические), воздействующие на развивающийся организм в пре- и постнатальном периоде жизни индивида.

Механизм действия многих химических факторов на развивающийся мозг плода в раннем онтогенезе в большинстве случаев опосредован нарушениями процессов формирования и функционирования нейромедиаторных систем мозга, в том числе холинергической системы (ХС), функция которой в пределах ЦНС сопряжена с процессами памяти, обучения и поведения [10, 18, 40]. Различные нейрохимические изменения в эмбриональном мозге, вызванные воздействием нейротропных соединений в пренатальном периоде, обуславливают развитие функциональных нарушений и поведенческих расстройств у взрослого потомства. В период нейронального развития воздействие на холинергические механизмы приводит к задержке клеточной дифференциации, которая коррелирует когнитивными и поведенческими дефицитами у фертильного потомства [5, 17, 40].

Пренатальное воздействие нейротоксинов (никотина, хлорорганических соединений (ХОС), барбитуратов), обладающих холинотропными свойствами, вызывает продолжительные изменения нейромедиаторных функций в раннем онтогенезе с последующим развитием нейроповеденческих аномалий и аффективных нарушений у половозрелых особей [4, 31, 34]. Так, эмбриональная экспозиция никотина приводит к нарушению пролиферации и дифференцировки нервных клеток, что вызывает отдаленные изменения в синаптической функции [19, 26]. Связываясь с Н-холинергическими рецепторами катехоламин-содержащих нейронов в мозге плода, никотин нарушает экспрессию этих медиаторов [8, 19]. Результатом пренатального воздействия никотина является повреждение холинергических, норадренергических и дофаминергических проекций в головном мозге в период постнатальной жизни и более поздние познавательные и поведенческие дисфункции у взрослого потомства [11, 25, 36].

Нейроповеденческое тератогенное действие барбитуратов также опосредовано нарушением функции септогиппокампальных холинергических проводящих путей, сопровождающееся дефектом синаптической передачи и сопутствующим гиппокамп-связанным поведенческим дефицитом [4, 5, 38]. Фенобарбитал, ранее применяемый для профилактики неонатальной гипербилирубинемии и кровотечения у недоношенных детей, является нейроповеденческим тератогенным фактором как у людей, так и у животных [38]. Экспериментальное воздействие ХОС, подобно другим нейротоксинам с холинотропными свойствами, повреждает холинергические проводящие пути и приводит к долговременной альтерации ХС [28, 33, 35]. Дисфункция холинергических нейронов играет значительную роль в поведенческих расстройствах, наблюдаемых у взрослых крыс, которые в пренатальном периоде были подвергнуты воздействию ХОС [31].

Поведенческие нарушения, как отдаленные последствия пренатального воздействия различных факторов, в большинстве случаев представляется затруднительным обнаружить из-за большой фенотипической вариабельности развивающегося организма [24]. Изучение полового поведения (ПП) в таких случаях вполне оправдано, поскольку половая функция является наиболее чувствительным и уязвимым аспектом репродуктивности самцов, и к тому же, как установлено, регулируется активностью нескольких нейромедиаторных систем, в том числе холинергической [6, 12, 15, 21, 29].

Кроме того, несмотря на большое число исследований веществ с холинотропными свойствами, оказывающими неблагоприятное воздействие на разви-

вающийся мозг в пренатальном периоде, в литературе отсутствуют сведения о поведенческих эффектах пренатального применения селективных холинолитиков.

В связи с вышеизложенным, целью данной работы являлось изучение отдаленных поведенческих последствий пренатального применения центральных М- и Н-холинолитиков метамизила и ганглера на половую функцию половозрелых потомств в связи с динамикой онтогенетического развития медиаторных систем мозга. Так как в реализации половой функции важное место принадлежит ПП, для изучения поведенческих последствий пренатального применения холинолитиков исследована динамика приобретения полового опыта у взрослого потомства в 4-х последовательных тестах на ПП и характер ПП самцов с приобретенным половым опытом.

МЕТОДИКА

Работа выполнена на крысах линии Wistar, полученных из питомника «Рапполово» РАМН, Ленинградская область. Исследования были проведены согласно методическим рекомендациям. Эксперимент состоял из нескольких серий опытов. Животных переводили в виварий, где размещали по 8 особей в стандартную клетку и содержали на общем пищевом рационе. В опыте были использованы нормально циклирующие самки крыс массой тела 200–220 г, которые содержались в комнате с реверсивным светом (12 ч : 12 ч — день/ночь цикл, свет от 22.00). Для получения самок-крыс с известной датой беременности, самок в стадии проэструс—эструс подсаживали к самцам с приобретенным половым опытом, в соотношении 1 : 2 на 14 ч. День обнаружения спермиев в вагинальных мазках считали первым днем беременности. Беременные самки до и после родов содержались в отдельной клетке, которым на разных сроках гестации (9–11, 12–14 и 17–19 сутки беременности) производили трехразовые внутримышечные инъекции (1 раз в день) Н-холиноблокатора ганглера (*gangleronum* — диэтиламино-1,2-диметилпропилового эфира пара-изобутоксibenзоат гидрохлорид) в дозе 10 мг/кг, а другой группе самок в эти же сроки вводили М-холиноблокатор метамизил (*methylbenactyzine* — хлоргидрат 1,2-диэтиламинопропилового эфира бензойной кислоты) в дозе 2 мг/кг. Дозы препаратов определялись селективностью их холинолитического действия, и отсутствием неспецифического действия данных пре-

паратов. Контрольные группы самок получали инъекции физиологического раствора. Потомство крыс в одномесячном возрасте переводили в виварий, где размещали по 8 штук в стандартную клетку и содержали на общем пищевом рационе. Для комплексной оценки влияния изучаемых факторов риска на потомство также учитывали общее количество новорожденных в помете, их вес и наличие видимых аномалий развития скелета, мягких тканей, ЦНС. Учитывая значительную сезонную вариабельность показателей развития потомства, эксперимент проводили с одномоментным началом для всех групп и с параллельным контролем. Опытные группы потомств (по 12–14 особей в группе) формировали по срокам пренатального введения ганглерона (соответственно группы Г-10, Г-13 и Г-18) и метамизила (соответственно группы М-10, М-13 и М-18). Потомства интактных крыс являлись группой контроля.

Поведенческое исследование

было выполнено на 3,5–4-месячных потомствах крыс. Оценка параметров половой активности проводили в стандартном 15-минутном тесте полового поведения (ПП) по Agmo (3). Тестируемый самец помещался в испытательную камеру (размером 40 × 40 × 30 см) за 5 минут до предъявления сексуально восприимчивой самки. Опыты на ПП проводили в течение темной фазы цикла и при тусклом красном освещении. Рецептивность у предварительно кастрированных самок вызывали последовательными введениями эстрадиол дипропионата (25 мг, за 48 часов до опыта) и прогестерона (500 мкг, за 4 часа до опыта). Компоненты половой активности регистрировали визуально в течение 15 минут. Измеряли латентные периоды и числа садок (ЛпС и САД соответственно), интромиссий (ЛпИ и ИМС), и эякуляций (ЛпЭ и ЭЯК), а также были рассчитаны два вторичных параметра: период восстановления (ПВ) — время от первой эякуляции до следующей интромиссии; межэякуляторный интервал (МЭИ) — время между первой и второй эякуляторной сессиями. Индексы, полученные у интактных крыс или контрольные значения до стресса для большей демонстративности изменений ПП в некоторых случаях принимали за 100 %.

Нейрохимия

Для нейрохимических исследований использовали структуры мозга от 2-месячных потомств крыс. Концентрацию нейромедиаторов дофамина (ДА) и серотонина (5-ГТ) и их метаболитов в тканях голов-

ного мозга определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC-ED) в системе Beckman System Gold с электрохимическим детектором LC-4С. У 2-х-месячного потомства в исследованиях использовали структуры головного мозга — гипоталамус, гиппокамп, миндаля, которые были выделены при -20°C и хранились в жидком азоте до хроматографического анализа. Выделенные структуры мозга гомогенизировали в охлажденной 0,1N хлорной кислоте, центрифугировали при 14 000 g в течение 7 минут при 4°C , далее фильтровали через 0,20 мм millipore фильтр. Часть супернатанта вводилась в систему HPLC-ED. Разделение пиков проходило в хроматографической колонке SphereClone 5 μ ODS 2 (250 × 4,60 mm) с предколонкой производства «Phenomenex». Аналитическое время пробега пробы в хроматографической колонке составляло 18 минут при изократической скорости 1,0 мл/мин. Подвижная фаза состояла из цитрат-фосфатного буфера (рН = 3,5), ацетонитрила (88 мл/л) и октансульфоновой кислоты (0,18 мМоль/л). Идентификацию хроматографических пиков, а также их количественную оценку осуществляли по отношению к пикам, полученным от внешних стандартов.

Определение половых гормонов

Уровень тестостерона (Тс), лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, используя стандартные биохимические наборы (фирма «Хема»), на ИФ-анализаторе «Униплан».

Статистический анализ

Результаты исследования сравнивали с данными контроля и статистически обрабатывали методом вариационного анализа ANOVA с помощью программы Origin 7.0. Различия признавались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты поведенческих исследований показали, что введение метамизила и ганглерона беременным самкам в различные сроки гестации вызывает отдаленные нарушения половой функции у половозрелых потомств. В 1 тесте на проявление первичной половой активности у потомства, подвергнутого пренатальному воздействию ганглерона (группы Г-10—

Г-18) отмечали значительное снижение половой функции (рис. 1). Среди самцов этой группы было выявлено наибольшее число особей, у которых полностью отсутствовали какие-либо элементы половой активности (далее «неактивные» самцы). У потомства группы М-10–М-18 количество

«неактивных» самцов было значительно меньше, а после приобретения полового опыта сокращалось до 1–2 особей как по копулятивной (рис. 1Б), так и по эякуляторной активности (рис. 1А).

Поскольку не все самцы проявляли половую активность с завершающим компонентом полового по-

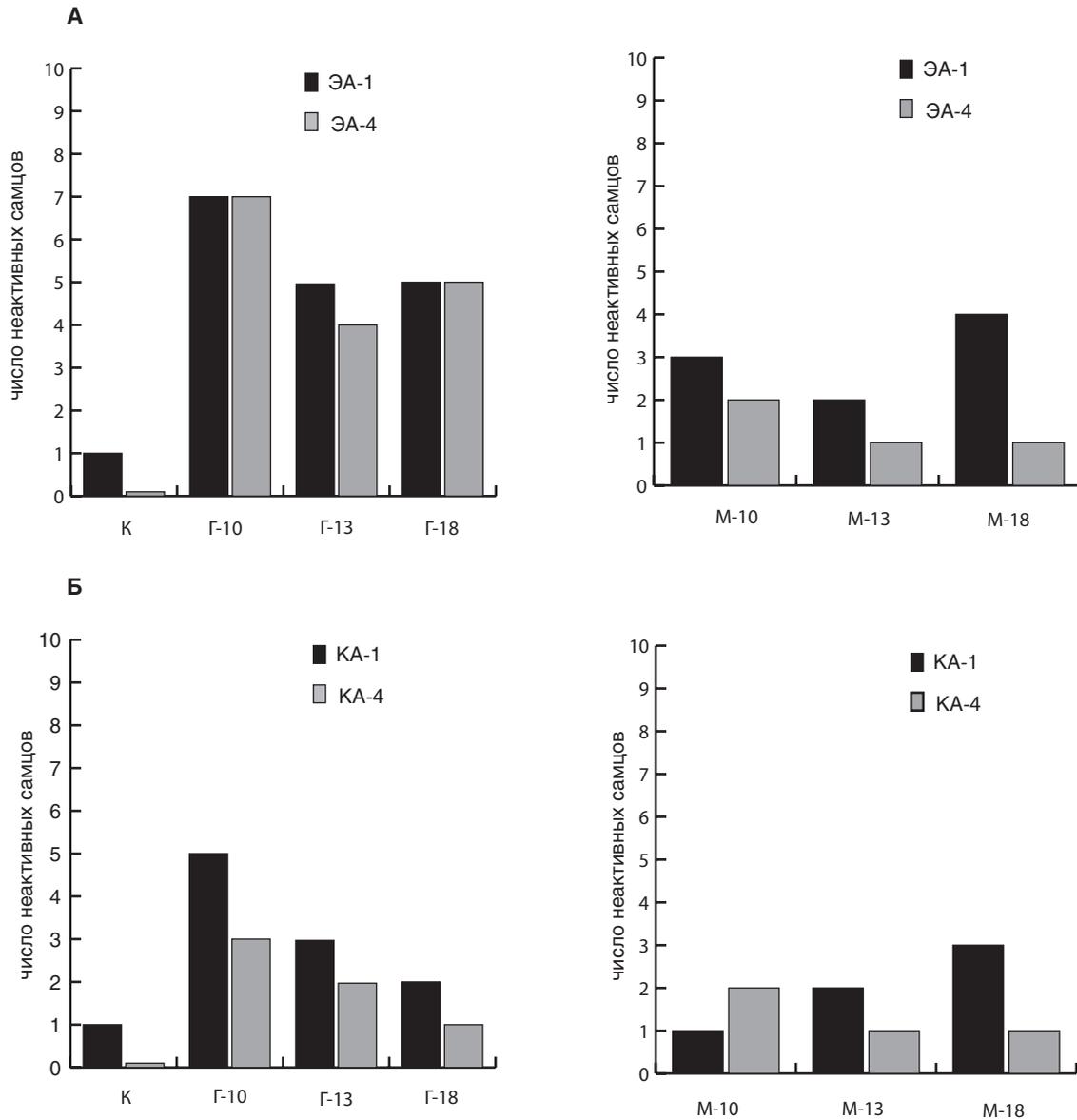


Рис. 1

Динамика приобретения половой активности у потомства по данным проявления эякуляторного и копуляторного (садки и интросмиссии) поведения в 4 последовательных теста на половое поведение (приведены данные 1 и 4 тестов):

темные столбики — число «неактивных» самцов в 1 тесте; заштрихованные столбики — число «неактивных» самцов в 4 тесте. **А** — число «неактивных» самцов по проявлению эякуляторной активности (ЭА), у потомств, подвергнутого на 9–11, 12–14 и 17–19 сутки беременности пренатальному воздействию ганглерона (соответственно группы Г10, Г13 и Г18) или метамизила (соответственно группы М10, М13 и М18) по сравнению с контрольным потомством (К); **Б** — число «неактивных» самцов по проявлению неполной копуляторной активности (КА) (садки и интросмиссии) у потомств этих же групп; количество крыс в каждой группе — 14

ведения — эякуляцией, то в процессе исследования среди потомства была выделена группа самцов, которые проявляли неполную копуляторную активность (садки и интросиссии, без эякуляции) (рис. 1Б).

Анализ элементов полового поведения в динамике (от 1 к 4 тесту) показывает, что наиболее выраженные различия в интенсивности приобретения полового опыта между потомством Г-10–Г-18 и М-10–М-18, наблюдались в завершающем элементе копуляции — в эякуляторной активности. У потомства Г-10–Г-18 позитивная динамика проявлялась только по копуляторной активности, а по количеству эякуляторной активности динамика роста полового опыта отсутствовала. Количество «неактивных» самцов по этому показателю в группах Г-10–Г-18 составляло приблизительно половину от их общего числа (от 4 до 7 особей), участвующих в тестировании на половое поведение (рис. 1). Изменение временных характеристик половой функции в 4-х сессиях полового поведения было аналогично динамике копуляторных компонентов. По мере приобретения полового опыта латентные периоды основных элементов полового поведения уменьшались, при этом, в большей степени у самцов группы М-10–М-18 по сравнению с потомством Г-10–Г-18 и были сравни-

мы с контрольными значениями (показано на примере латентности садок на рис. 2). Таким образом, больше всего «неактивных» самцов по тесту полового поведения, как до так и после приобретения полового опыта, отмечалось среди потомства Г-10–Г-18 (в большей степени, у самцов группы Г-10). Характерной особенностью полового поведения самцов этих групп являлось отсутствие выраженной динамики приобретения полового опыта к 4 тесту.

Изучение структуры полового поведения у самцов с приобретенным половым опытом выявило, что половая функция самцов группы Г-10–Г-18 характеризуется очень низкими значениями копуляторных компонентов полового поведения и их высокой латентностью. Уровень эякуляторной активности был крайне низким ($0,40 \pm 0,16$ эякуляций у потомства Г-10 против $1,90 \pm 0,18$ у контрольной группы).

Высокая латентность садок у самцов группы Г-10 и в меньшей степени Г-13 свидетельствует о значительной альтерации мотивационного компонента полового поведения (рис. 2). У самцов М-10–М-18 с приобретенным половым опытом, различие в половой активности по сравнению с контрольным потомством были менее выражены, за исключением груп-

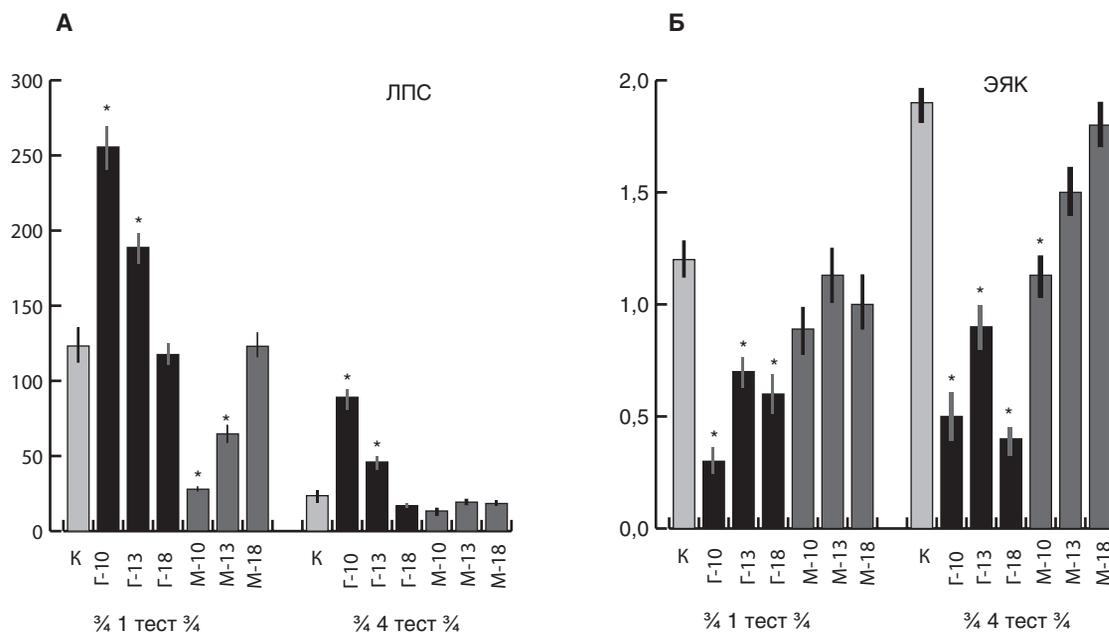


Рис. 2

Параметры полового поведения у потомств крыс, подвергнутых пренатальному воздействию метамизила (М) или ганглерона (Г) в 1 и 4 тесте:

А — латентный период садки, по оси ординат — время (с); **Б** — число эякуляций за весь период теста полового поведения от 0 до 3 единиц; n = 12 для каждой группы; *p < 0,05 по отношению к контрольной группе; остальные обозначения те же, что и на рис. 1

пы М-10, у которых отмечали достоверно низкое значение эякуляторного компонента без изменения времени латентности садки.

Анализ эффектов от пренатального введения веществ в различные сроки беременности показал, что половая функция потомства наиболее чувствительна к инъекции Н-холинолитика ганглера на 9–11 или 12–14 сутки гестации и М-холинолитика метамизила на 9–11 сутки гестации.

Таким образом, результаты исследований показывают, что введение беременным самкам ганглера (и в меньшей степени метамизила) в различные сроки гестации приводит к поведенческим нарушениям у потомства: отмечается значительное снижение половой функции и интенсивности приобретения полового опыта.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно А.И. Гладковой [1], интенсивность ПП самцов зависит от наличия соответствующего опыта. Как правило, в первом тесте даже с рецептивными самками, половая активность низкая, но она нарастает от теста к тесту и количественные значения сексуальности крыс-самцов становятся относительно стабильными после третьего контакта с самками. Введение Н-холинолитика беременным самкам на 9–11 и 12–14 сутки гестации способствовало появлению в потомстве достоверно большего числа «неактивных» самцов, характеризующихся крайне низкой динамикой приобретения полового опыта по сравнению с контрольным потомством. У этих же самцов (групп Г-10–Г-13) после приобретения полового опыта, половая функция характеризовалась значительной дисфункцией эякуляторной активности и центрального мотивационного элемента ПП. Полученные данные доказывают, что модуляция ганглерами Н-холинергической системы развивающегося мозга плода приводит к изменению количественной и качественной характеристики элементов ПП у половозрелых потомств.

В группах с пренатальным воздействием М-холинолитика изменение половой функции было отмечено лишь у потомства М-10 — достоверно низкое значение эякуляторного компонента по сравнению с контрольным потомством, которое не было сопряжено с изменением мотивационного аспекта ПП.

Полученные данные показали, что пренатальное изменение активности М-холинергической системы приводит к незначительным поведенческим последствиям у половозрелых потомств.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что пренатальное воздействие на Н-холинергическую, и в меньшей степени М-холинергическую системы, вызывает отдаленные половые нарушения у половозрелого потомства.

Половая дисфункция у взрослого потомства, вызванная пренатальным воздействием холинолитиков, по нашему мнению, обусловлена нарушением нейрональных и эндокринных механизмов.

Известно, что механизмы, регулирующие ПП, в значительной степени обеспечиваются нейрональными структурами, локализованными в преоптической зоне гипоталамуса и активирующимися различными нейромедиаторными системами, в том числе ХС [9]. Холинергическая активация преоптической области через M_1 -мускариновый рецептор является критической для нормального коитуса [13, 15, 29]. Отсутствие отдаленных половых дисфункций у потомства, подвергнутого пренатальному воздействию метамизилом, свидетельствует, что нарушение половой функции самцов не опосредовано М-холинергической системой мозга.

Участие Н-холинергических механизмов в поведенческих нарушениях у потомства самцов связано со свойствами Н-холинорецепторов, которые участвуют в регуляции катехоламинергической системы в ЦНС. Н-холинергические нейроны связаны с разными типами нейронов в головном мозге и активация Н-холинорецепторов эндогенным (ацетилхолин) или экзогенным (никотин) лигандами модулирует высвобождение медиаторов ДА, НА или 5-ГТ в зависимости от типа клеток [22, 39]. Никотиновые рецепторы особенно изобилуют в подкорковой области мозга в течение раннего развития плода [20]. Поэтому, при эмбриональном воздействии никотина повреждаются НА- и ДА-ергические синаптические передачи мозга [23, 30]. Отсюда следует, что механизм пренатального воздействия Н-холинолитика ганглера на половую функцию потомства может быть опосредован модуляцией медиаторных систем головного мозга, включая ДА, НА, 5-ГТ, которые непосредственно регулируют процессы мотивации и компоненты коитуса [6, 12, 21, 27].

Данный тезис подтверждается результатами нейрхимических исследований, которые показали, что введение Н-холинолитика беременным самкам в различные сроки гестации приводит к отдаленным изменениям в развитии нейромедиаторных систем мозга у 20-дневных эмбрионов и 2-х месячных потомств крыс (рис. 3 и табл. 1). Наиболее значительные изменения концентрации ДА, 5-ГТ, НА и их метаболитов в структурах мозга были отмечены при введении

Таблица 1

Содержание нейромедиаторов НА и 5-ГТ (нг/мг сырой ткани) в головном мозгу 20-дневных эмбрионов крыс, в гиппокампе и в гипоталамусе 2-месячных потомств крыс, подвергнутых воздействию ганглера или метамизила в разные сроки пренатального развития ($M \pm m$)

Группы	Мозг эмбриона		Гиппокамп, n = 14		Гипоталамус, n = 14	
	5-ГТ	n	НА	5-ГТ	НА	5-ГТ
контроль	0,097 ± 0,0017	63	0,030 ± 0,005	0,53 ± 0,029	1,83 ± 0,085	1,18 ± 0,041
Г-10	0,087 ± 0,0024*	33	0,010 ± 0,003*	0,43 ± 0,013*	1,28 ± 0,041*	0,89 ± 0,022*
Г-13	0,108 ± 0,0027*	26	0,009 ± 0,004*	0,43 ± 0,022*	1,59 ± 0,112*	0,87 ± 0,019*
Г-18	0,094 ± 0,0018	36	0,029 ± 0,004	0,40 ± 0,011*	1,34 ± 0,090*	0,76 ± 0,030*
М-10	0,087 ± 0,0017*	41	0,026 ± 0,006	0,41 ± 0,024*	1,92 ± 0,051	1,35 ± 0,041
М-18	0,086 ± 0,0029*	32	0,037 ± 0,007	0,36 ± 0,016*	1,62 ± 0,052*	1,22 ± 0,038

Примечание: *p < 0,05 по отношению к контрольной группе.

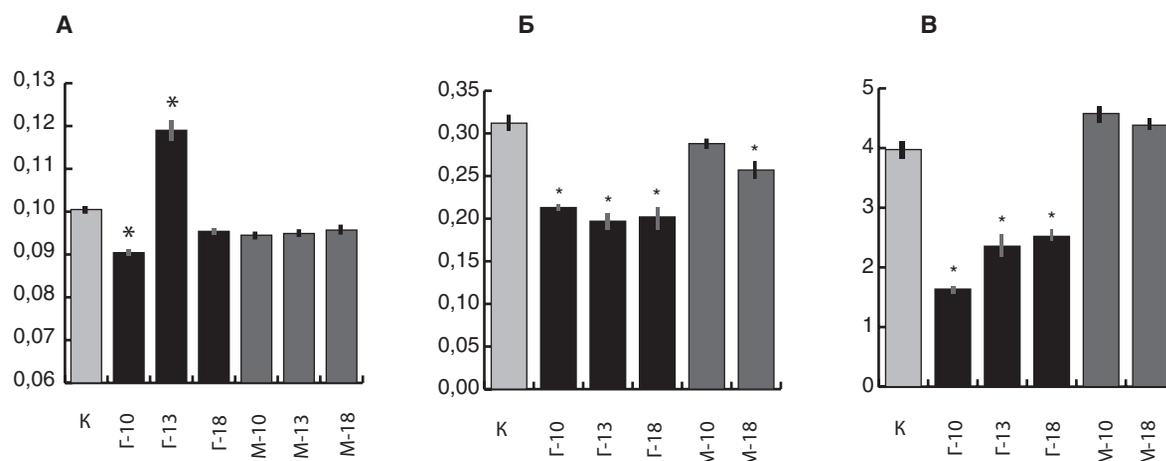


Рис. 3

Содержание дофамина (в нг/мг сырой ткани) в головном мозге 20-дневных эмбрионов крыс (А, n = 54), в гипоталамусе (Б, n = 14) и в гиппокампе (В, n = 14) 2-месячных потомств крыс, подвергнутых воздействию метамизила или ганглера в разные сроки пренатального развития:

*p < 0,05 по отношению к контрольной группе; остальные обозначения те же, что и на рис. 1

ганглера на 9–11 и 12–14 сутки гестации, что проявлялось снижением синаптической активности исследуемых медиаторных систем мозга, в большей степени дофаминергической активности в гиппокампе и гипоталамусе 2-месячных потомств крыс по сравнению с контролем. Хотя у 20-дневных эмбрионов отмечается увеличение содержания ДА при введение ганглера на 12–14 сутки гестации, но это требует дальнейшего исследования.

Можно предположить, что, подобно никотину, ганглерон посредством блокады Н-холинергичес-

ких рецепторов вызывал нарушение формирования и становления нейромедиаторных систем развивающегося мозга эмбриона, что способствовало стойкому снижению синаптической активности исследуемых медиаторных систем в гиппокампе и гипоталамусе 2-месячных потомств крыс по сравнению с контролем (рис. 3). Выявленный дисбаланс в нейромедиаторной активности лимбических структур мозга у 2-месячных потомств является отдаленным нейрохимическим эффектом пренатального введения ганглера, который, в свою очередь,

может способствовать поведенческой половой дисфункции у фертильных самцов.

Нейромедиатор ДА играет важную роль в активации ПП самцов крыс и его истощение в структурах мозга, вовлеченных в регулирование поведенческих состояний организма, способствует снижению половой активности [12, 21, 27]. Повреждение различных ДА-ергических проекций вызывает разные поведенческие синдромы в зависимости от поврежденной области ЦНС [7, 32], в частности, повреждение ДА-ергической проекции лимбических структур приводит к нарушению половой функции самцов [14].

Норадренергическая и серотонинергическая системы мозга также участвуют в регуляции гормон-зависимых поведенческих состояний, в том числе ПП [2, 16, 37]. Оказывая влияние на секрецию гонадолиберина в гипоталамических ядрах, НА и 5-ГТ посредством $\alpha_2\beta_2$ -адренорецепторов и 5HT_{1,2}-серотониновых рецепторов, участвуют в центральной регуляции эндокринной системы мужского организма и соответственно в регуляции мужской половой функции. Таким образом, пренатальная модуляция ганглероном Н-холинергических механизмов мозга может изменить деятельность медиаторных систем ДА, НА, 5-ГТ, которые непосредственно вовлечены в регуляцию мотивации и компонентов коитуса у половозрелых потомств. По нашему мнению, этот механизм является основной причиной отдаленных поведенческих нарушений у половозрелых потомств, подвергнутых пренатальному воздействию холинолитиками.

При этом в пренатальных эффектах холинолитиков на половую функцию потомств прослеживается определенный парадокс, который заключается в том, что в пределах холинергии половая активность зрелых самцов регулируется в основном М-холинергическими механизмами, а в пренатальном периоде она более зависима от активности Н-холинергической системы.

Другим механизмом, опосредующим отдаленное воздействие холинолитиков на половую функцию потомств, вероятно, является вовлеченность эндокринных факторов. Учитывая роль центральной и периферической нервной системы в регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы самцов, можно предположить, что пренатальное введение холинолитиков беременным самкам могло иметь и отсроченные последствия в эндокринной системе потомств.

Результаты эндокринных исследования подтвердили наличие гормональных нарушений у половозрелых потомств (рис. 4). Отмечали значительное снижение тестостерона (Тс) у потомств, подвергнутых пренатальному введению ганглерона в различ-

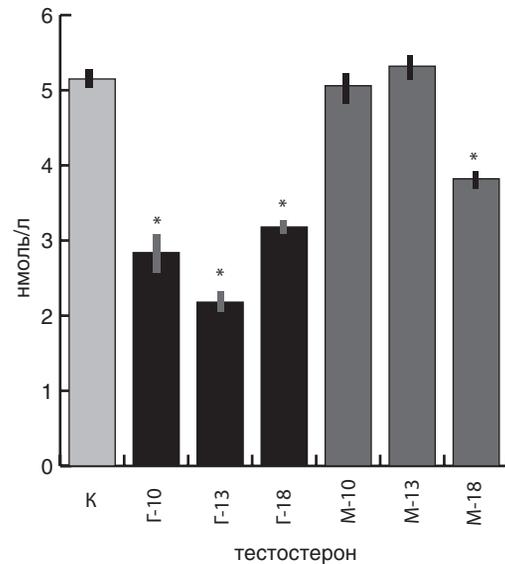


Рис. 4

Содержание тестостерона в сыворотке крови у 2-месячных потомств крыс, подвергнутых воздействию ганглерона или метамизила в разные сроки пренатального развития:

* $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе. $n = 12$ для каждой группы; остальные обозначения те же, что и на рис. 1

ные сроки гестации с максимально низким значением у потомства группы Г-13 (снижение в 2,4 раз). Обнаружено также достоверное снижение уровня Тс у потомства с пренатальным воздействием метамизила — в группе М-18.

Динамика содержания гонадотропных гормонов в крови у всех опытных групп несущественно изменялись по отношению к контролю, но отмечена тенденция к повышению гонадотропинов у потомства с пренатальным воздействием ганглерона по сравнению с контролем.

Известно, что гормонально мотивационный компонент сексуального поведения крыс-самцов регулируется на центральном уровне Тс, метаболизирующимся в эстрадиол, а эякуляционный — на периферическом уровне неароматизируемым дигидротестостероном и только частично Тс [20]. Поэтому, низкий уровень Тс у потомства Г-10–13 мог бы способствовать альтерации как центрального мотивационного, так и периферического эякуляторного компонентов ПП. Сниженный уровень Тс у потомства Г-10–18 коррелировал с низкой половой активностью и, наоборот, у более сексуально активных самцов группы М-10–18 определялся более высокий уровень Тс.

Таким образом, наряду с нейрональными факторами, изменение гормонального фона, вероятно, является одной из причин нарушения половой функции у потомств, подвергнутых пренатальному воздействию центральных холинолитиков. Репродуктивные нарушения, вызванные повреждениями нейроэндокринной и нейромедиаторных систем в течение плодного периода онтогенеза, как результат пренатального воздействия холинолитиков, в более позднем периоде жизни могут стать причиной нарушения способности самцов как к спариванию, так и к воспроизведению потомства.

ВЫВОДЫ

1. Пренатальное введение М- и Н-холинолитиков беременным самкам в наиболее уязвимые сроки гестации (ганглерона на 9–11 или 12–14 сутки и метамизила на 9–11 сутки гестации) приводит к отдаленным поведенческим половым нарушениям у половозрелых потомств, что выражается в значительном снижении половой активности и интенсивности приобретения ПО.

2. Эффекты пренатального введения холинотропных препаратов на половую активность потомства самцов обусловлено нарушением центральных нейрональных механизмов регуляции половой функции, вследствие стойких изменений активности основных медиаторных систем мозга, в большей степени ДА-ергической системы, а также значительным снижением уровня основного андрогена Тс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гладкова А.И. Половые различия инволюционных изменений сексуального поведения крыс // Пробл. старения и долголетия. 1994. Т. 4, № 3–4. С. 322–333.
2. Науменко Е.В., Осадчук А.В., Серова Л.И., Шишкина Г.Т. Генетико-физиологические механизмы регуляции функции семенников. Новосибирск: Наука, 1983.
3. Agmo A. Male rat sexual behavior // Brain Res. Protocols. 1997. Vol. 1. P. 203–209.
4. Azmitia E.C. Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis // Brain Res. Bull. 2001. Vol. 56. P. 413–424.
5. Beer A., Slotkin T.A., Seidler F.J. et al. Nicotine therapy in adulthood reverses the synaptic and behavioral deficits elicited by prenatal exposure to phenobarbital // Neuropsychopharmacology. 2005. Vol. 30. P. 156–165.

6. Bitran D., Hull E. Pharmacological analysis of male rat sexual behavior // Neurosci. Biobehav. Rev. 1987. Vol. 11. P. 365–389.
7. Carey R.J., Schwarting R. Spontaneous and drug induced locomotor activity after partial dopamine denervation of the ventral striatum // Neuropsychobiol. 1986. Vol. 16. P. 121–125.
8. Dani J.A., Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse // Neuron. 1996. Vol. 16. P. 905–908.
9. Dorner G. Hormone-dependent brain development and neuroendocrine prophylaxis // Exp. Clin. Endocrinol. 1989. Vol. 94, N 1/2. P. 4–22.
10. Everitt B.J., Robbins T.W. Central cholinergic systems and cognition // Ann. Rev. Psychol. 1997. Vol. 48. P. 649–684.
11. Fergusson D.M., Woodward L.J., Horwood L.J. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence // Arch. Gen. Psychiatry. 1998. Vol. 55. P. 721–727.
12. Gladkova A.I. Neuropharmacological modification of male sexual behavior in rats // Neurophysiology. 2000. Vol. 32, N 4. P. 322–326.
13. Hull E.M., Bitran D., Pehek E. et al. Brain localization of cholinergic influence on male sexual behavior in rats: agonists // Pharmacol. Biochem. Behav. 1988. Vol. 31. P. 169–174.
14. Hull E.M., Nishita J.K., Bitran D., Dalterio S. Perinatal dopamine-related drugs demasculinize rats // Science. 1984. Vol. 224, N 4652. P. 1011–1013.
15. Hull E.M., Pehek E., Bitran D. et al. Brain localization of cholinergic influence of male sexual behavior: antagonists // Pharmacol. Biochem. Behav. 1988. Vol. 31. P. 175–178.
16. Lenahan S.E., Siebel H.R., Jonson J.H. Evidence for multiple serotonergic influence on LH release in ovariectomized rats and for modulation of their relative effectiveness by estrogen // Neuroendocrinology. 1986. Vol. 44, N 1. P. 89–94.
17. Levin E.D., Simon B.B. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals // Psychopharmacology. 1998. Vol. 138. P. 217–230.
18. Levin E.D., Slotkin T.A. Developmental neurotoxicity of nicotine. Acad. Press: San Diego, 1998.
19. Lichtensteiger W., Ribary U., Schlumpf M. et al. Prenatal adverse effects of nicotine on the developing brain // Prog. Brain Res. 1988. Vol. 73. P. 137–157.
20. Lisk R.D., Greemvald D.P. Central plus peripheral stimulation by androgen is necessary for complete restoration of copulatory behavior in the male hamster // Neuroendocrinology. 1983. Vol. 36, N 3. P. 211–214.
21. Mas M., Rodriguez C., Guerra M. et al. Neurochemical correlates of male sexual behavior // Physiol. Behav. 1987. Vol. 41. P. 341–345.
22. McGehee D.S., Heath M.J., Gelber S. et al. Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors // Science. 1995. Vol. 269. P. 1692–1696.

23. Navarro H.A., Seidler F.J., Whitmore W.L., Slotkin T.A. Prenatal exposure to nicotine via maternal infusions: effects on development of catecholamine systems // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988. Vol. 244. P. 940–944.
24. Nicholls K. Psychotropics // *Prescribing in pregnancy* / Ed. by P. Rubin. London: BMJ Books, 2000.
25. Orlebeke J.F., Knol D.L., Verhulst F.C. Increase in child behavior problems resulting from maternal smoking during pregnancy // *Arch. Environ. Health.* 1997. Vol. 52. P. 317–321.
26. Peters D.A.V. Prenatal stress increases the behavioral response to serotonin agonists and alters open field behavior in the rat // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1986. Vol. 25. P. 873–877.
27. Pfaus J.G., Phillips A.G. Role of dopamine in anticipatory and consummatory aspects of sexual behavior in the male rat // *Behav. Neurosci.* 1991. Vol. 105. P. 727–743.
28. Qiao D., Seidler F.J., Padilla S., Slotkin T.A. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: what is the vulnerable period? // *Environ. Health Perspect.* 2002. Vol. 110. P. 1097–1103.
29. Retana S., Domínguez E., Velázquez-Moctezuma J. Muscarinic and nicotinic influences on masculine sexual behavior in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1993. Vol. 44. P. 913–917.
30. Seidler F.J., Levin E.D., Lappi S.E., Slotkin T.A. Fetal nicotine exposure ablates the ability of postnatal nicotine challenge to release norepinephrine from rat brain regions // *Dev. Brain Res.* 1992. Vol. 69. P. 288–291.
31. Sherman K.A., Kuster J.E., Dean R.L. et al. Presynaptic cholinergic mechanisms in brain of aged rats with cognitive impairment // *Neurobiol. Aging.* 1981. Vol. 2. P. 99–104.
32. Simon H., Taghzouti K., Le Moal M. Deficits in spatial-memory tasks following lesions of septal dopaminergic terminals in the rat // *Behav. Brain Res.* 1986. Vol. 19, N 1. P. 7–16.
33. Slotkin T.A. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004. Vol. 198. P. 132–151.
34. Slotkin T.A. Functional alterations in CNS catecholamine systems in adolescence and adulthood after neonatal chlorpyrifos exposure // *Dev. Brain Res.* 2002. Vol. 133. P. 163–173.
35. Slotkin T.A., Cousins M.L., Tate C.A., Seidler F.J. Persistent cholinergic presynaptic deficits after neonatal chlorpyrifos exposure // *Brain Res.* 2001. Vol. 902. P. 229–243.
36. Slotkin, T.A. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? // *J. Pharm. Exp. Ther.* 1998. Vol. 285. P. 931–945.
37. Smeets W.J., Reiner A. Catecholamines in the CNS of vertebrates: current concepts of evolution and functional significance. Cambridge: Univ. Press, 1994.
38. Yanai J. An animal model for the effects of barbiturate on the development of the central nervous system // *Neurobehav. Teratol.* 1984. Vol. 20. P. 111–132.
39. Yu Z.J., Wecker L. Chronic nicotine administration differentially affects neurotransmitter release from rat striatal slices // *J. Neurochem.* 1994. Vol. 63, N 1. P. 186–94.
40. Zoli M., Picciotto M.R., Ferrari R. et al. Increased neurodegeneration during ageing in mice lacking high-affinity nicotine receptors // *EMBO J.* 1999. Vol. 18. P. 1235–1244.

Bairamov AA.

[The Development of Male Sexual Function after Prenatal Modulation of Cholinergic System] in Russian

CITATION: PSYCHOPHARMACOL BIOL NARCOL. 2009; 9(1–2): 2530–2539.

State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Lev Tolstoy street, 6/8, alekber@mail.ru

SUMMARY: Prenatal exposure of N-cholinolytic ganglerson compared with M-cholinolytic methamyzil to pregnant rat females at 9–19 days of pregnancy produced the long-term behavioral changes in pubescent rat progenies. Pubescent rat progenies had got the low dynamics of gaining sexual experience and decreased sexual activity with equal disturbance of motivation and coitus. The quantity of males with reduced sexual activity was more compared with the control group. It is suggested that sexual dysfunction of adulthood offsprings is provoked by introduction of ganglerson (N-cholinolytic) which was injected at 9–11 and 12–14 days of gestation, and methamyzil (M-cholinolytic) injected at 9–11 days of gestation. We suppose that the regulation of neuronal mechanisms for sexual function is disturbed as a consequence of long-term changings in neurotransmitter activity (first of all in the dopaminergic activity) in the hippocampus and hypothalamus. Therefore, in brain limbic structures was mostly affected. The second reason of the reduced sexual activity in the offsprings is the decrease of the blood testosterone.

KEY WORDS: cholinolytics; prenatal exposure; sexual behavior; neurotransmitters; testosterone; rats' progeny; long-term effects