

ИЗМЕНЕНИЕ МОТИВАЦИОННОГО КОМПОНЕНТА ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ У ПОТОМСТВ КРЫС ПОСЛЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ХОЛИНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

УДК 615.322

<https://doi.org/10.7816/RCF18129-36>© **Е.В. Сташина, А.О. Зеленер, А.А. Байрамов, П.Д. Шабанов**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Сташина Е.В., Зеленер А.О., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Изменение мотивационного компонента половой функции у потомств крыс после пренатального воздействия холинотропных препаратов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т. 18. – № 1. – С. 29–36. <https://doi.org/10.7816/RCF18129-36>

Поступила: 14.01.2020

Одобрена: 20.02.2020

Принята: 19.03.2020

Пренатальное воздействие N-холиноблокатором ганглероном и в меньшей степени M-холиноблокатором метамизилом приводит к значительным нарушениям мотивационного компонента половой функции у половозрелых потомств самцов, выражающихся низкими значениями проявления первичной половой активности, увеличением латентности подхода и половой дисфункцией после приобретения полового опыта. Среди причин нарушения половой функции у потом-

ства можно отметить изменение гормонального фона у самцов крыс в виде значительного снижения уровня основного андрогена тестостерона, а также повреждение дофаминергических систем мозга, проявляющееся в снижении уровня дофамина.

◆ **Ключевые слова:** пренатальное воздействие; M- и N-холиноблокаторы; потомства крыс; половое поведение; отдаленные эффекты.

CHANGES IN THE MOTIVATIONAL COMPONENT OF SEXUAL FUNCTION IN THE OFFSPRING OF RATS AFTER PRENATAL EXPOSURE TO CHOLINOTROPIC DRUGS

© *E.V. Stashina, A.O. Zelener, A.A. Bayramov, P.D. Shabanov*

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Stashina EV, Zelener AO, Bayramov AA, Shabanov PD. Changes in the motivational component of sexual function in the offspring of rats after prenatal exposure to cholinotropic drugs. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(1):29-36. <https://doi.org/10.17816/RCF18129-36>

Received: 14.01.2020

Revised: 20.02.2020

Accepted: 19.03.2020

Prenatal exposure to N-cholinoblocker gangleron and in lesser degree to M-cholinoblocker metamisil leads to significant violations of the motivational component of sexual function in sexually mature offspring of males, expressed in low values of primary sexual activity, and increased latency of the approach and sexual dysfunction after the acquisition of sexual experience. Among the causes of sexual dysfunction in the offspring, it can be

noted a change in the hormonal background in male rats, in the form of a significant decrease in the level of the main androgen testosterone, as well as damage in the dopaminergic systems of the brain, manifested by a decrease in dopamine levels.

◆ **Keywords:** prenatal exposure; M- and N-cholinergic blockers; rat offspring; sexual behavior; long-term effects.

ВВЕДЕНИЕ

Важную роль в этиопатогенетических механизмах и закономерностях формирования половой функции и исследовании особенностей ее мотивационных аспектов (либидо) играет изучение нейрофизиологических детерминант и мозговых коррелятов этих нарушений, взаимодействия функциональных систем центральной нервной системы, которые в сумме определяют характер реализации полового поведения как часть репродуктивной функции. Начиная уже

с самых ранних этапов индивидуального развития организма, прослеживается тесное и сложное взаимодействие эндокринных систем и головного мозга. Мозговые структуры, прежде всего гипоталамус, не только дифференцируются под влиянием фетальных гормонов, но и сами могут непосредственно воздействовать как на эндокринную, так и на половую дифференцировку поведения [9, 10, 17, 18].

Главным аспектом, представляющим большой интерес, является вопрос о воздействии препаратов нейромедиаторного типа действия на организм

матери и плода, образующих во время беременности единую биологическую систему, крайне важную для реализации генетической программы развития мозга [6, 8, 18]. Любые нарушения в этой системе, возникающие во время беременности, могут вызывать ту или иную патологию, либо формировать у потомков новые функциональные системы с изменением адаптивного поведения и социальных взаимоотношений [7, 14, 15, 18].

Пренатальный период развития является ключевым периодом для состояния здоровья организма в течение не только раннего онтогенеза, но и всей последующей жизни. Естественное нормальное течение эмбриогенеза может быть нарушено под влиянием многих факторов внешней среды, которые оказывают воздействие как на дифференцировку нейронов, так и на созревание в них нейромедиаторных систем для связи с другими нейронами [3, 12, 16, 20, 21]. Головной мозг плода в критические периоды своего развития проявляет высокую чувствительность к воздействию экологических токсикантов и препаратов с холинотропными свойствами (никотина, хлорорганических соединений, барбитуратов и др.) [1, 5, 13, 25, 30]. Большинство факторов, воздействующих на развивающийся мозг в этот период, нарушают нормальный онтогенез нейромедиаторных систем норадреналина, серотонина, дофамина и ацетилхолина, которые оказывают наибольшее влияние на формирование и реализацию поведенческой деятельности в фертильном периоде [4, 5, 17, 24, 23].

Холинергическая система, в частности холинорецепторы, широко представлены в структурах мозга, связанных с процессами обучения, памяти и рядом других поведенческих актов [11, 18, 20, 21]. Холинотропные вещества (лекарственные препараты, никотин, наркотики, алкоголь), действуя на нейроны мозга в эмбриональном периоде, приводят к формированию в этих клетках стойких изменений, сохраняющихся и после рождения. Это связано с тем, что некоторые свойства нейронов, определяющие их функциональные особенности после рождения, могут необратимо программироваться в эмбриогенезе [21, 26–29].

Известно, что у самцов крыс мотивационный компонент полового поведения (ПП) на центральном уровне, помимо нейрональных факторов, регулируется тестостероном (Тс), метаболизирующимся в E_2 , а эякуляционный — на периферическом уровне неароматизируемым дигидротестостероном и лишь частично Тс [22]. Поэтому низкий уровень Тс у потомства мог бы способствовать альтерации как центрального мотивационного, так и периферического эякуляторного компонентов ПП.

Целью настоящей работы, в связи с изложенным, явилось изучение закономерностей изменения аппетита (мотивационного) компонента полового поведения у половозрелых самцов крыс в зависимости от гормонального статуса животных, подвер-

гнутых пренатальному воздействию центральных М- и Н-холиноблокаторов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе было использовано потомство от 42 первородящих самок крыс линии Вистар. Все животные содержались в одинаковых условиях в виварии при свободном доступе к воде и стандартному корму. Все исследования проводились в утренние часы (10.00–13.00). Эксперименты осуществляли в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Введение холинотропных препаратов беременным самкам ($n = 42$) осуществляли трехкратно на 9–11, 12–14 и 17–19-й дни гестации. Метамизил, используемый как М-холиноблокатор (хлоргидрат 1,2-диэтиламиноизопропилового эфира бензойной кислоты) и ганглерон в качестве Н-холиноблокатора (γ -диэтиламино-1,2-диметилпропил пара-изобутоксибензойной кислоты гидрохлорид) растворяли в 0,9 % растворе NaCl и вводили внутримышечно в дозах 2 мг/кг и 10 мг/кг соответственно. Применяемые вещества вводили в объеме 0,1 мл каждой особи. Контрольным крысам вводили эквивалентное количество растворителя.

Формирование опытных групп проводили на основании срока пренатального воздействия препарата: 1-я группа — контрольные самцы (контроль 1), 2-я группа — самцы, родившиеся от матерей, получавших метамизил на 9–11-й дни гестации (М-10), 3-я группа — самцы, родившиеся от матерей, получавших метамизил на 12–14-й дни гестации (М-13), 4-я группа — самцы, родившиеся от матерей, получавших метамизил на 17–19-й дни гестации (М-18), 5-я группа — самцы, родившиеся от матерей, получавших ганглерон на 9–11-й дни гестации (Г-8), 6-я группа — самцы, родившиеся от матерей, получавших ганглерон на 12–14-й дни гестации (Г-13), 7-я группа — самцы, родившиеся от матерей, получавших ганглерон на 17–19-й дни гестации (Г-18). Сокращенные буквенные обозначения опытных групп были составлены по следующей схеме: название препарата и обозначение второго дня в ходе их трехкратного введения.

У самцов, подвергшихся пренатальному введению М- и Н-холиноблокаторов, по достижению ими 3,5–4-месячного половозрелого возраста производили исследование мотивационного поведения в тесте ПП. Животные содержались в комнате с реверсивным светом (12 ч: 12 ч, день/ночь, свет от 22.00). Учитывали активность крыс в течение суток, опыты ставили между 14.00 и 17.00 ч.

Параметры мотивационного компонента ПП (по Agmo, 1997) регистрировали до основного опыта с целью определения контрольных параметров половой активности каждой крысы и каждой опытной

группы. Опыты на ПП проводили в течение темной фазы суточного цикла и при тусклом красном освещении. Рецептивность у предварительно кастрированных самцов вызывали последовательными введениями эстрадиол-дипропионата и прогестерона. Проявление рецептивности у самцов определяли непосредственно перед тестом по наличию лордозной реакции. Компоненты половой активности у самцов регистрировали визуально в течение 15 мин. Измеряли латентные периоды подхода самцов к рецептивной самке, если этот подход завершался садкой.

Оценку гормонального фона у самцов, подвергшихся пренатальному введению М- и Н-холиноблокаторов, проводили по достижению ими 3,5–4-месячного половозрелого возраста. Определение концентрации Тс, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в плазме крови осуществляли методом иммуноферментного анализа при помощи тест-наборов (Access, Германия, и «Хема», Россия) на иммуноферментном анализаторе Synergy 2 (BioTek, USA).

Нейромедиаторный статус оценивали по определению уровня дофамина и его метаболита у самцов, подвергшихся пренатальному введению М- и Н-холиноблокаторов, в суммарном мозге у 20-суточных зародышей крыс и в структурах мозга (гипоталамус, гиппокамп, амигдала) у 2-месячных потомств крыс методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Beckman System Gold, Германия) с электрохимическим детектором (LC-4С, США).

Выделенные структуры мозга гомогенизировали в охлажденной 0,1 N хлорной кислоте, центрифугировали при 14 000 g в течение 7 мин при 4 °С. Каждая структура из мозга крыс хранилась в отдельной пробирке объемом 0,2 мл и после взвешивания ее содержимое переносили в пробирку объемом 0,5 мл, гомогенизировали в течение 45–60 с на ледяной подложке с помощью микрогомогенизатора с накопником из стальной проволоки. Далее, гомогенат

центрифугировали в этой же пробирке в микроцентрифуге (Baskmap, Германия). Слой супернатанта фильтровали через 0,20-мм Millipore фильтр. Часть супернатанта в объеме 20 мкл вводили в систему HPLC-ED. Аналитическое время пробега пробы в хроматографической колонке составляло 18 мин в изократическом режиме при скорости 1,0 мл/мин. Идентификацию и чистоту хроматографических пиков, а также их количественную оценку осуществляли по отношению к пикам, полученным от внешних стандартов. Стандарты для контроля вводили в систему в начале и в конце работы хроматографа. Для оценки оборота дофамин (ДА) в структурах мозга были рассчитаны отношения 3,4-дигидроксифенилуксусная кислота (ДОФУК) / ДА от измеренных концентраций этих нейрхимических веществ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием дисперсионного анализа ANOVA с помощью пакета программ ORIGIN7.0. При статистической обработке определяли среднюю арифметическую ошибку ($M \pm m$) и 95 % доверительный интервал. Различия между значениями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование исходной половой активности и динамики приобретения полового опыта у 3,5–4-месячных самцов крыс показало, что введение метамизила и ганглерона беременным самкам в различные сроки гестации вызывает отдаленные нарушения половой функции у половозрелых потомств (рис. 1).

В первом тесте на проявление первичной половой активности отмечали значительное снижение мотивационного компонента ПП у потомства, подвергнутого пренатальному воздействию ганглерона (группы Г-10, Г-18). Среди самцов этих групп было

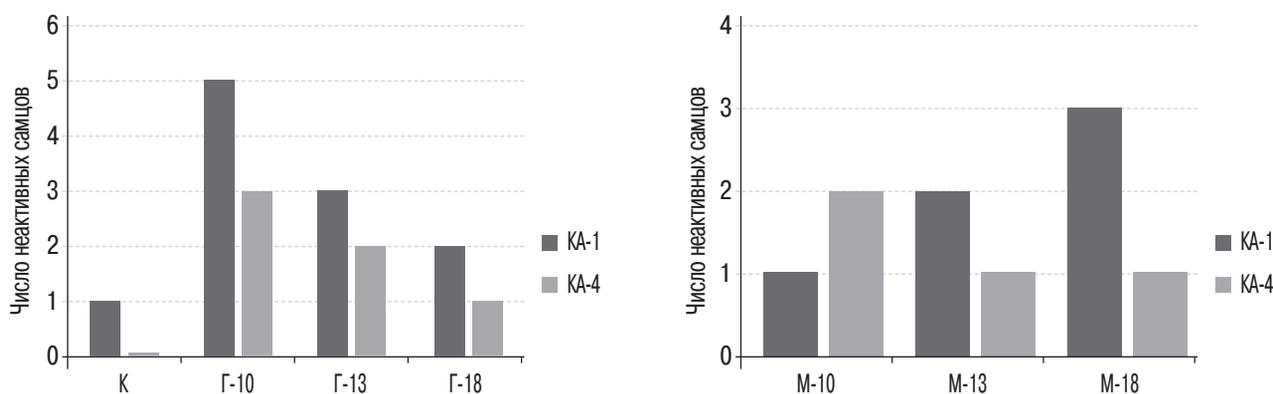


Рис. 1. Динамика проявления половой активности (аппетентного поведения) у половозрелых потомств самцов, подвергнутых пренатальному воздействию М- и Н-холинолитиков метамизила и ганглерона, в 4 последовательных тестах на половое поведение. К — контрольная группа, Г-10, Г-13, Г-18 — группы с воздействием ганглерона в 10, 13 и 18-е сутки гестации соответственно, М-10, М-13, М-18 — группы с воздействием метамизила на 10, 13 и 18-е сутки гестации соответственно; КА — копуляторная активность. Темные столбцы — число неактивных самцов в 1-м тесте, светлые столбцы — число неактивных самцов в 4-м тесте

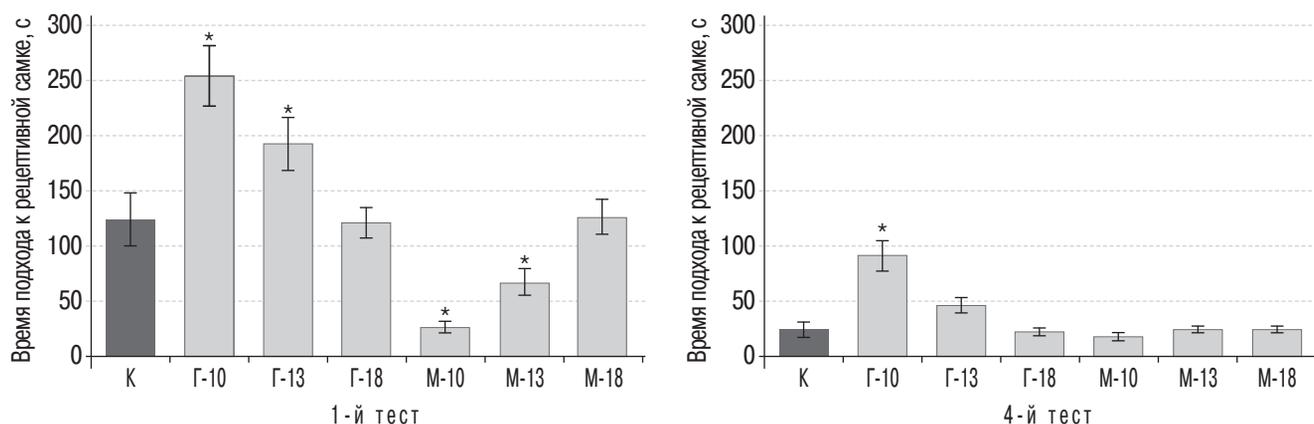


Рис. 2. Временные параметры мотивационного компонента полового поведения у взрослых потомств крыс, подвергнутых пренатальному воздействию М- и Н-холинотропных препаратов ($M \pm m$). К — контрольная группа, Г-10, Г-13, Г-18 — группы с воздействием ганглера в 10, 13 и 18-е сутки гестации соответственно, М-10, М-18 — группы с воздействием метамизила на 10, 13 и 18-е сутки гестации соответственно. * $p < 0,05$ — изменения достоверны по отношению к контрольной группе

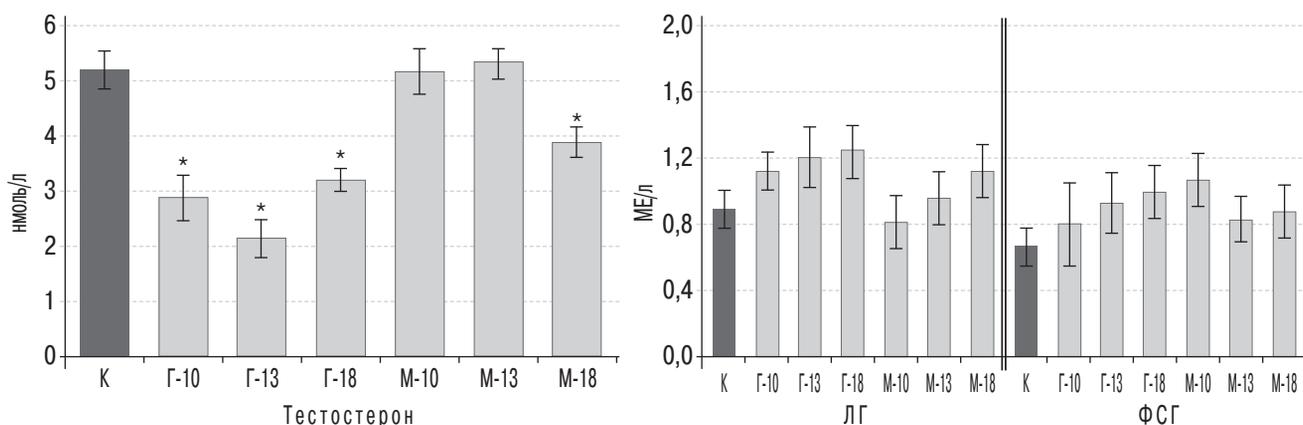


Рис. 3. Уровень гормонов в крови у контрольных (К), подвергнутых пренатальному воздействию метамизила (М) и ганглера (Г) 2-месячных потомств. ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон. * $p < 0,05$ — изменения достоверны по отношению к контрольной группе

выявлено наибольшее число особей, у которых полностью отсутствовали какие-либо элементы половой активности, проявления элементов appetentного поведения и консуммации (далее «неактивные» самцы). Сравнительный анализ половой активности у самцов в группах с ганглероном свидетельствует, что наиболее значительное снижение половой функции отмечается у самцов, пренатально подвергнутых воздействию ганглера в 10–13-е сутки беременности по сравнению с контрольным потомством.

У потомства, подвергнутого воздействию метамизила в пренатальном периоде (группы М-10, М-18), количество «неактивных» самцов было значительно меньше, а после приобретения полового опыта сокращалось до 1–2 особей, как по копулятивной, так и по эякуляторной активности (рис. 2).

Динамика приобретения полового опыта в 4 последовательных тестах с рецептивными самками показывала значительное улучшение характеристики мотивационного компонента ПП для групп с метамизилом. Тогда как в группах с пренатальным воз-

действием ганглера ситуация мало изменялась. Позитивную динамику можно отметить только у самцов группы Г-18.

Полученные данные свидетельствуют, что введение беременным самкам ганглера и в меньшей степени метамизила приводит к стойким нарушениям мотивационного компонента половой функции. Данный факт объясняется тем, что воздействие метамизила и ганглера в пренатальном периоде вызывает значимые отдаленные эндокринные нарушения и изменение нейромедиаторной активности в структурах мозга.

Было выявлено значительное и достоверное снижение Тс у потомств, подвергнутых пренатальному воздействию ганглера в 10–18-е сутки гестации (рис. 3). Максимально низкое значение Тс отмечается у потомства группы Г-13 (снижение в 2,36 раза). Обнаружено также достоверное снижение уровня Тс у группы М-18 с пренатальным воздействием метамизила. Повышенная динамика фолликулостимулирующего гормона у всех опытных групп была недостоверной

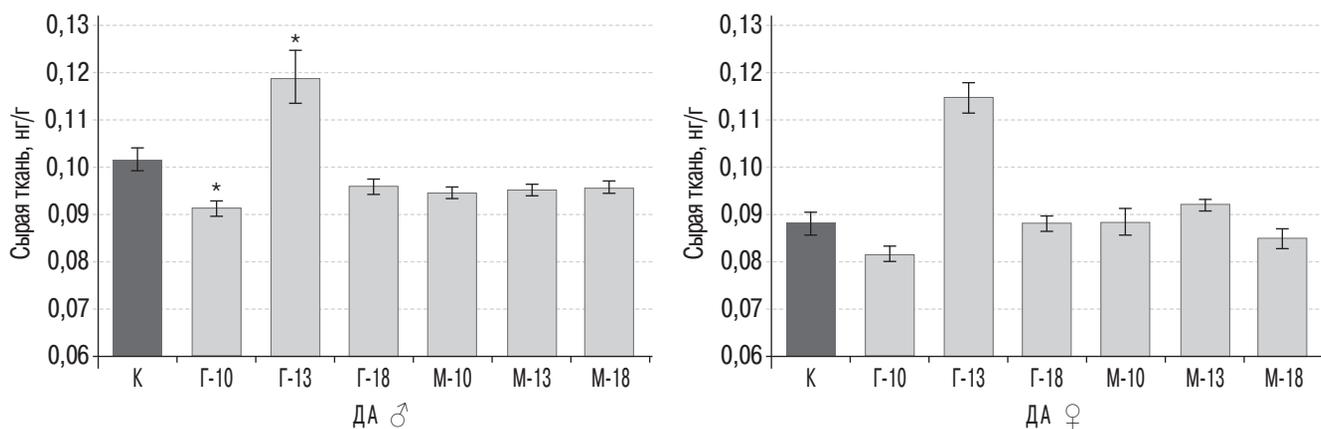


Рис. 4. Содержание и оборот дофамина (ДА) в головном мозге 20-дневных эмбрионов крыс. Обозначения групп, как на рис. 1. ♂ — самцы, ♀ — самки. * $p < 0,05$ — изменения достоверны по отношению к контрольной группе

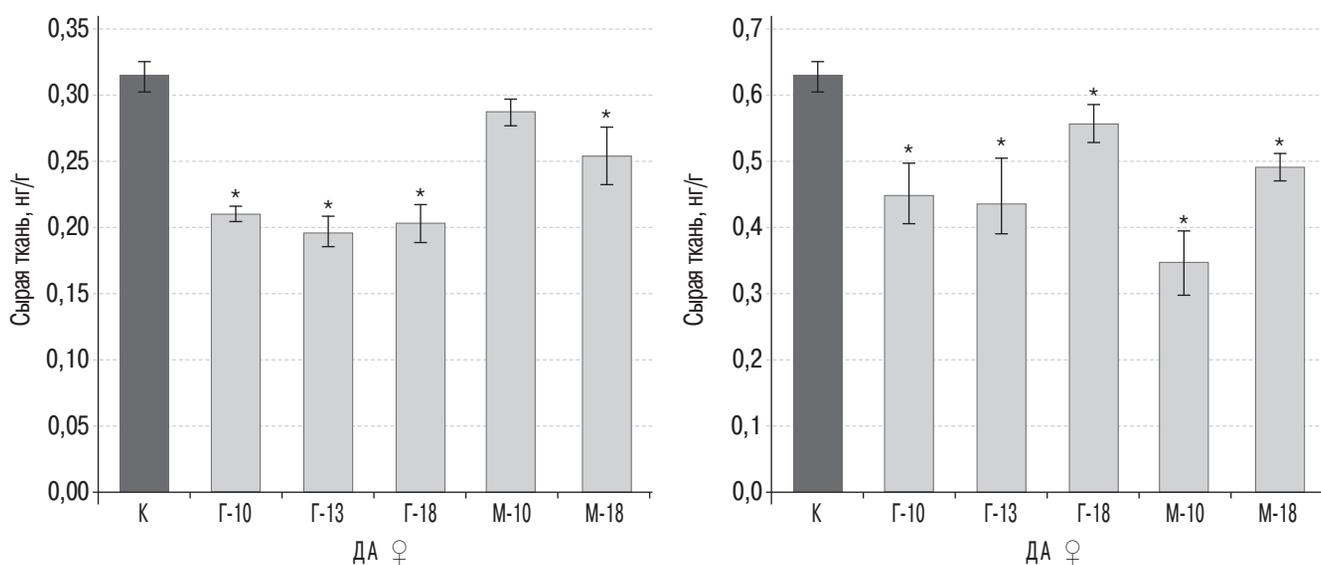


Рис. 5. Содержание и оборот дофамина в гипоталамусе у 2-месячных потомств крыс. Обозначения групп, как на рис. 1. ♂ — самцы, ♀ — самки. * $p < 0,05$ — изменения достоверны по отношению к контрольной группе

по отношению к контролю. Уровень лютеинизирующего гормона у потомств с пренатальным воздействием ганглерона был также недостоверно повышен.

Изменение гормонального фона может быть одной из причин сниженной половой функции у потомств, подвергнутых пренатальному воздействию ганглерона, поскольку Тс является основным гормоном для осуществления половой функции. Сниженный уровень Тс коррелировал с низкой половой активностью и количеством сексуально неактивных самцов у этих же групп. Можно сказать также, что у более сексуально активных самцов потомств, подвергнутых пренатальному воздействию метамизила, определили более высокий уровень Тс.

Изучение нейромедиаторной активности в суммарном мозге у 20-дневных эмбрионов мужского пола с пренатальной экспозицией ганглерона, показало достоверное снижение концентрации ДА при воздействии на 10-е сутки гестации и его значительное увеличение — на 29,9 % ($p \leq 0,01$) — в 13-е сутки гестации. В группе Г-10 снижение уровня ДА сопро-

вождалось увеличением его оборота, тогда как увеличение уровня ДА в группе Г-13 не сопровождалось изменением его оборота. Это свидетельствует, что увеличение уровня ДА является следствием увеличения его синтеза (рис. 1–3).

Результаты нейрохимических исследований показали, что пренатальная экспозиция метамизила не оказала существенного влияния на содержание ДА в головном мозге эмбрионов (рис. 4). Таким образом, динамика содержания нейромедиатора ДА показывает, что в ранние сроки (10-е и 13-е сутки) гестационного периода развитие дофаминергической системы в тканях мозга оказалось более чувствительной к воздействию Н-холинотропного препарата ганглерона и менее чувствительной к воздействию М-холинотропного препарата метамизила.

У 2-месячного потомства самцов уровень дофамина в гипоталамусе был значительно снижен во всех группах ганглерона Г-10, Г-13 и Г-18 в пределах 31,7–36,9 % ($p \leq 0,001$) с максимальным падением в группе Г-13 (рис. 5). Среди потомств с пренаталь-

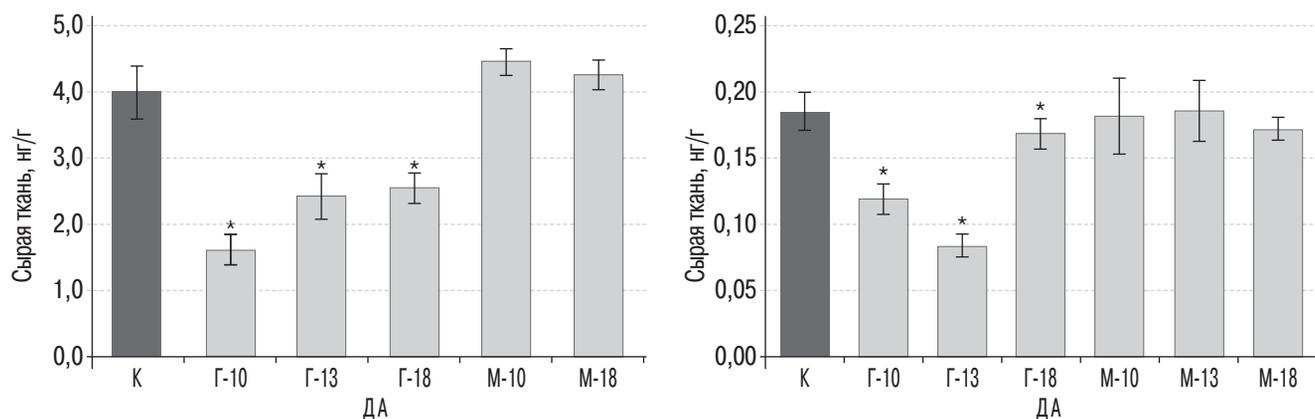


Рис. 6. Содержание дофамина в гиппокампе и амигдале у 2-месячных потомств самцов крыс. Обозначения групп, как на рис. 1. * $p < 0,05$ — изменения достоверны по отношению к контрольной группе

ной экспозицией метамизила достоверное снижение отмечали лишь в группе М-18 (17,6 %, $p \leq 0,05$). Динамика изменения концентрации ДОФУК в группах по отношению к группе контроля была аналогична концентрации ДА — отмечали значительное падение ДОФУК во всех группах в пределах 1,5–2 раз. Этот факт является следствием того, что снижение уровня медиатора происходит при увеличении интенсивности его катаболизма — процессов распада нейромедиатора.

В гиппокампе и амигдале отмечены аналогичные изменения: снижение уровня дофамина в группах с ганглероном, с максимально низким уровнем в группе Г-10 в гипоталамусе, и группе Г-13 — в амигдале. Регистрировали также отсутствие изменений в группах с пренатальным воздействием метамизила.

Таким образом, пренатальное воздействие ганглероном и в меньшей степени метамизилом приводит к значительным нарушениям мотивационного компонента половой функции у половозрелых потомств самцов, выражающихся низкими значениями проявления первичной половой активности, увеличением латентности подхода и половой дисфункцией после приобретения полового опыта. Основными причинами в патогенезе нарушения половой функции у потомства можно отметить значительное снижение уровня основного андрогена Тс, а также повреждение дофаминергических систем мозга, проявляющееся в снижении уровня ДА.

ВЫВОДЫ

1. Пренатальное воздействие ганглероном и в меньшей степени метамизилом приводит к значительным нарушениям мотивационного компонента половой функции у половозрелых потомств самцов, которые выражаются низкими значениями проявления первичной половой активности, увеличением латентности подхода и половой дисфункцией после приобретения полового опыта.

2. Результаты эндокринных исследований свидетельствуют об изменении гормонального фона у самцов крыс в виде значительного снижения уровня основного андрогена тестостерона, что является одной из причин нарушения половой функции у потомств, подвергнутых пренатальному воздействию М- и Н-холинолитиков.

3. Пренатальная экспозиция холинотропными препаратами завершается альтерациями дофаминергических систем мозга у 20-дневных плодов крыс и у 2-месячных потомств, которые вовлечены в этиопатогенез поведенческих нарушений в пубертатном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байрамов А.А. Сапронов Н.С. Влияние М- и Н-холинолитиков на пренатальное развитие моноаминергической системы головного мозга // Медицинский академический журнал. – 2007. – Т. 7. – № 4. – С. 52–59. [Bairamov AA, Sapronov NS. Effect of M- and N-cholinolytics on the brain prenatal monoaminergic system development. *Med Akad Z.* 2007;7(4):52-59. (In Russ.)]
2. Байрамов А.А. Холинергические механизмы в нервной и эндокринной регуляции половой функции. В кн.: Психонейроэндокринология / Под ред. П.Д. Шабанова, Н.С. Сапронова. – СПб.: Информ-Навигатор, 2010. – С. 305–360. [Bairamov AA. Kholinergicheskie mekhanizmy v nervnoy i endokrinnoy regulyatsii polovoy funktsii. In: *Psikhoneyroendokrinologiya*. Ed. by P.D. Shabanov, N.S. Sapronov. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2010. P. 305-360. (In Russ.)]
3. Байрамов А.А., Новикова Е.Н., Комяков Б.К., Прошин С.Н. Влияние пренатального стресса на половое поведение // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2008. – № 2. – С. 48–53. [Bairamov AA, Novikova EN, Komyakov BK, Proshin SN. The influence of prenatal stress on experimental gender behavior. *Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations*. 2008;(2):48-53. (In Russ.)]

4. Байрамов А.А., Полетаева А.О., Юкина Г.Ю., Богданова Л.А. Отдаленные нейрхимические эффекты пренатального воздействия селективных М- и Н-холинолитиков // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2008. – Т. 9. – С. 90–100. [Bairamov AA, Poletaeva AO, Yukina GY, Bogdanova LA. The long-term neurochemical effects of prenatal exposure to selective M- and N-cholinolytics. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2008;9:90-100. (In Russ.)]
5. Байрамов А.А., Прошин С.Н., Гаврилов Н.А., и др. Нейрхимические эффекты пренатального введения холинергических средств на постнатальное развитие моноаминергической системы головного мозга // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10. – № 1. – С. 31–38. [Bairamov AA, Proshin SN, Gavrilov NA, et al. The neurochemical effects of prenatal exposure of cholinergic drugs on the brain postnatal monoaminergic system development. *Med Akad Z*. 2010;10(1):31-38. (In Russ.)]
6. Батуев А.С., Соколова Л.В. Учение о доминанте как теоретическая основа формирования системы «мать–дитя» // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология. – 1994. – № 10. – С. 85–102. [Batuev AS, Sokolova LV. Uchenie o dominante kak teoreticheskaya osnova formirovaniya sistemy “mat”–ditya”. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3, Biologiya*. 1994;(10):85-102. (In Russ.)]
7. Безрукова О.Н. Родительский статус будущей матери и факторы, влияющие на позицию в воспитании ребенка. В кн.: Психофизиологические основы социальной адаптации ребенка. – СПб., 1999. – С. 28–36. [Bezrukova ON. Roditel'skiy status budushchey materi i faktory, vliyayushchie na pozitsiyu v vospitanii rebenka. In: *Psikhofiziologicheskie osnovy sotsial'noy adaptatsii rebenka*. Saint Petersburg; 1999. P. 28-36. (In Russ.)]
8. Науменко Е.В., Дыгало Н.Н., Маслова Л.Н. Длительная модификация стрессорной реактивности воздействиями в пренатальном онтогенезе. В кн.: Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. – Новосибирск: Наука, 1990. – С. 28–40. [Naumenko EV, Dygalo NN, Maslova LN. Dlitel'naya modifikatsiya stressornoj reaktivnosti vozdeystviyami v prenatal'nom ontogeneze. In: *Ontogeneticheskie i genetiko-evolyutsionnye aspekty neuroendokinnoy regulyatsii stressa*. Novosibirsk: Nauka; 1990. P. 28-40. (In Russ.)]
9. Никитина И.Л., Байрамов А.А. Формирование пола и репродуктивной системы человека: прошлое, настоящее, будущее // Лечение и профилактика. – 2014. – № 2. – С. 76–85. [Nikitina IL, Bayramov AA. The formation of gender and human reproductive system: past, present and future. *Lechenie i profilaktika*. 2014;(2):76-85. (In Russ.)]
10. Сапронов Н.С., Байрамов А.А. Холинергические механизмы регуляции мужской половой функции. – СПб.: Арт-Экспресс, 2013. – 272 с. [Sapronov NS, Bairamov AA. Kholinergicheskie mekhanizmy regulyatsii muzhskoy polovoy funktsii. Saint Petersburg: Art-Express; 2013. 272 p. (In Russ.)]
11. Сташина Е.В., Полетаева А.О., Гаврилов Н.А., и др. Отдаленные эффекты пренатального воздействия центральных М- и Н-холиноблокаторов на процессы обучения и памяти у крыс // Психическое здоровье. – 2016. – Т. 14. – № 12. – С. 25–29. [Stashina EV, Poletaeva AO, Gavrilov NA, et al. Long-term effects of prenatal exposure to central M- and N-cholinblockers on the learning and memory of rats. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2016;14(12):25-29. (In Russ.)]
12. Торкунова О.В., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Холинергическая модуляция и нейрхимические аспекты врожденного поведения крыс при действии низкочастотных акустических колебаний // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № 1. – С. 32–40. [Torkunova OV, Bayramov AA, Shabanov PD. Cholinergic modulation and neurochemical aspects of rat behavior after action of infraslow acoustic waves. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(1):32-40. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF13132-40>.
13. Azmitia EC. Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis. *Brain Res Bull*. 2001;56(5):413-424. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(01\)00614-1](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(01)00614-1).
14. Bairamov AA, Babenko AY, Yukina GY, et al. Development of Male Sexual Function after Prenatal Modulation of Cholinergic System. In: *Sexual Dysfunctions – Special Issues*. Ed. by A. Goshtasebi. Rijeka: IntechOpen; 2011. p. 93-117.
15. Bairamov AA, Poletaeva AO, Proshin SN, et al. Sexual Function in Adult Male Rats after Prenatal Modulation of the Cholinergic System. *Neurosci Behav Physiol*. 2009;39(5):463-470. <https://doi.org/10.1007/s11055-009-9156-0>.
16. Beer A, Slotkin TA, Seidler FJ, et al. Nicotine therapy in adulthood reverses the synaptic and behavioral deficits elicited by prenatal exposure to phenobarbital. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(1):156-165. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300582>.
17. Bitran D, Hull EM. Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 1987;11(4):365-389. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(87\)80008-8](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(87)80008-8).
18. Dorner G. Hormone-dependent brain development and neuroendocrine prophylaxis. *Exp Clin Endocrinol*. 1989;94(1-2):4-22. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1210876>.
19. Dunnett SB. Comparative effects of cholinergic drugs and lesions of nucleus basalis or fimbria-fornix on delayed matching in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985;87(3):357-363. <https://doi.org/10.1007/bf00432721>.
20. Everitt BJ, Robbins TW. Central cholinergic systems and cognition. *Annu Rev Psychol*. 1997;48:649-684. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.649>.
21. Levin ED, Simon BB. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;138(3-4):217-230. <https://doi.org/10.1007/s002130050667>.
22. Lisk R, Greenwald D. Central Plus Peripheral Stimulation by Androgen Is Necessary for Complete Restoration of Copulatory Behavior in the Male Hamster. *Neuroendocrinology*. 1983;36(3):211-217. <https://doi.org/10.1159/000123458>.

23. McGehee DS, Heath MJ, Gelber S, et al. Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors. *Science*. 1995;269(5231):1692-1696. <https://doi.org/10.1126/science.7569895>.
24. Pfaus JG, Phillips AG. Role of dopamine in anticipatory and consummatory aspects of sexual behavior in the male rat. *Behav Neurosci*. 1991;105(5):727-743. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.105.5.727>.
25. Sherman KA, Kuster JE, Dean RL, et al. Presynaptic cholinergic mechanisms in brain of aged rats with memory impairments. *Neurobiol Aging*. 1981;2(2):99-104. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(81\)90006-3](https://doi.org/10.1016/0197-4580(81)90006-3).
26. Slotkin TA. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxins: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;198(2):132-151. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.06.001>.
27. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;285(3):931-945.
28. Slotkin TA. If nicotine is a developmental neurotoxicant in animal studies, dare we recommend nicotine replacement therapy in pregnant women and adolescents? *Neurotoxicol Teratol*. 2008;30(1):1-19. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2007.09.002>.
29. Slotkin TA, Lappi SE, Seidler FJ. Impact of fetal nicotine exposure on development of rat brain regions: Critical sensitive periods or effects of withdrawal? *Brain Res Bull*. 1993;31(3-4):319-328. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(93\)90224-y](https://doi.org/10.1016/0361-9230(93)90224-y).
30. Slotkin TA, Tate CA, Cousins MM, Seidler FJ. Functional alterations in CNS catecholamine systems in adolescence and adulthood after neonatal chlorpyrifos exposure. *Dev Brain Res*. 2002;133(2):163-173. [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(02\)00284-5](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(02)00284-5).

♦ Информация об авторах

Елена Владимировна Сташина — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: lena-stashina@mail.ru.

Артур Олегович Зеленер — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: artur_z-93@mail.ru.

Алекбер Азизович Байрамов — д-р мед. наук, вед. научн. сотр. отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: alekber@mail.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

♦ Information about the authors

Elena V. Stashina — Post-graduate Fellow, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lena-stashina@mail.ru.

Artur O. Zelener — Post-graduate Fellow, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: artur_z-93@mail.ru.

Alekber A. Bairamov — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Leading Researcher, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alekber@mail.ru.

Petr D. Shabanov — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.