

НЕЙРОПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

УДК 612.6:612.018
DOI: 10.17816/RCF1535-21

© **Е.В. Сташина¹, Н.А. Гаврилов¹, П.Д. Шабанов^{1,2}**

¹ФГБН «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Сташина Е.В., Гаврилов Н.А., Шабанов П.Д. Нейроповеденческие эффекты холинергических веществ в пренатальном периоде // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2017. – Т. 15. – № 3. – С. 5–21. doi: 10.17816/RCF1535-21

Поступила в редакцию 04.08.2017

Принята к печати 11.09.2017

Ключевые слова:

холинотропные вещества; никотин; хлорперифос; пренатальное воздействие; потомство крыс; нейромедиаторы; отдаленные эффекты.

Резюме

Экологические токсиканты, химические вещества, проявляющие холинотропные свойства, и лекарственные препараты — агонисты и антагонисты М- и Н-холинорецепторов, воздействуя на развивающийся мозг плода в эмбриональном периоде онтогенеза, вызывают изменение активности холинергических механизмов головного мозга в критические сроки пренатального развития с последующим нарушением

формирования различных систем мозга, в первую очередь онтогенеза нервных клеток и нейромедиаторных систем мозга. Эти изменения в отдаленном периоде коррелируют с нейроповеденческими дефицитами у взрослых особей и дисфункцией репродуктивной системы у взрослого потомства. Актуальность исследования пренатальных эффектов холинергических факторов на центральные механизмы репродуктивной функции, процессы памяти и обучения в ходе онтогенетического развития организма обусловлена необходимостью профилактики и лечения последующих психических, поведенческих и половых дисфункций, аномального полового поведения, а также бесплодия.

NEUROBEHAVIORAL EFFECTS OF CHONINERGIC DRUGS IN PRENATAL PERIOD

© **E.V. Stashina¹, N.A. Gavrilov¹, P.D. Shabanov^{1,2}**

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

²Almazov North-West Federal Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Stashina EV, Gavrilov NA, Shabanov PD. Neurobehavioral effects of choninergetic drugs in prenatal period. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2017;15(3):5-21. doi: 10.17816/RCF1535-21

Received: 04.08.2017

Accepted: 11.09.2017

◆ **Keywords:** cholinotropic substances; nicotine; chlorpyrifos; prenatal exposure; rat offspring; neurotransmitters; delayed effects.

◆ **Abstract.** Environmental toxicants, chemicals exhibiting with cholinotropics properties, and drugs – agonists and antagonists of M- and N-cholinergic receptors by acting on the developing brain of the fetus in the embryonic period of ontogenesis, cause a change the activity of the cholinergic mechanisms of the brain during critical periods of prenatal development with the subsequent disruption of

the formation of different brain systems, primarily the ontogeny of nerve cells and brain neurotransmitter systems. These changes in the long term is correlated with neurobehavioral deficits from adult individuals, dysfunction of the reproductive system of adult offspring. The relevance of the study of prenatal effects of cholinergic factors on the central mechanisms of reproductive function, memory processes and learning during ontogenetic development of the organism due to the need of prevention and treatment of subsequent mental, behavioral, and sexual dysfunctions, and abnormal sexual behavior, infertility.

ВВЕДЕНИЕ

Снижение фертильного потенциала населения нашей планеты отмечается многими авторами

[16, 23, 40, 200, 201]. Наиболее частой причиной этого становятся нарушения репродуктивной системы, обусловленные поллютантами окружающей среды. Для исследователей представляет большой

интерес 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 [10, 14, 67]. 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 [11, 65, 96, 155].

Эмбриональный период онтогенеза играет исключительно важную роль в развитии головного мозга. Большинство факторов внешней среды, воздействующих на развивающийся мозг в этот период, нарушают нормальный онтогенез нейромедиаторных систем мозга, изменения активности которых могут коррелировать с поведенческими дефицитами во взрослом состоянии [2–9, 17, 18, 20, 82, 156, 168, 197].

Перинатальные манипуляции активностью некоторых медиаторных систем, в частности холинергической системы, приводят к различным структурно-функциональным изменениям в развивающемся головном мозге [46, 48, 62, 94, 97, 141, 168]. Ацетилхолин (АХ) — один из главных нейромедиаторов в мозге, необходимый для корковой активации, памяти и обучения. Неблагоприятное воздействие многих химических факторов (никотин, фенотал, хлорорганические соединения и др.) на развивающийся мозг опосредованы изменением прежде всего активности холинергической системы [43, 53, 100, 126, 136, 203]. Характерным для них является то, что пренатальное воздействие этих факторов обуславливает отдаленные поведенческие и когнитивные нарушения у взрослых индивидов [22, 43, 180, 204].

Холинергические афференты играют важную роль в дифференцировке коры мозга, хотя холинергическая иннервация коры мозга возникает несколько позже, чем моноаминергическая. Но в продолговатом мозге холинергические маркеры появляются рано, вероятно, из-за более раннего развития нервной клетки в филогенетически древней части мозга [46, 93, 159]. При значительном сокращении холинергической иннервации происходит задержка клеточной дифференцировки коры мозга [46, 114]. Эти изменения могут коррелировать с когнитивным и поведенческим дефицитом в постнатальном периоде [22, 43, 180, 204]. Химические вещества и экологические токсиканты, проявляющие холинотропные свойства, оказывают влияние и на другие медиаторные системы, однако они в значительной мере опосредованы через изменение активности холинергической системы [42, 43, 53, 100, 126, 136, 203].

Среди холинотропных веществ, оказывающих действие на организм матери и плода, можно выделить следующие по значимости группы: никотин, хлорорганические соединения (эндокринные диз-

рапторы, фосфорорганические соединения) и собственно лекарственные препараты. Из этого ряда никотин — один из наиболее сильных и опасных нейротоксинов. Эмбриональная экспозиция никотина приводит к гибели нервных клеток, к нарушениям их пролиферации и дифференцирования [22, 69, 96, 108, 168]. Тератогенное действие феноталита в период беременности также связано с нарушением холинергической синаптической передачи [43, 60, 179, 190, 204]. Холинергическая система мозга в период нейронального развития представляет собой главную мишень для воздействия никотина и хлорорганических соединений через системное торможение активности фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и последующую холинергическую гиперстимуляцию [42, 53, 177]. Хлорорганические соединения повреждают и проводящие пути холинергической системы [48, 62, 94, 141].

Таким образом, химические вещества и экологические токсиканты, проявляющие холинотропные свойства и воздействующие на развивающийся мозг в эмбриональном периоде онтогенеза, нарушают нормальный онтогенез нервных клеток и нейромедиаторных систем мозга с последующим развитием поведенческих и когнитивных нарушений во взрослом состоянии.

1. ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ НИКОТИНА НА ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ У ПОЛОВОЗРЕЛОГО ПОТОМСТВА

Основной причиной активного исследования влияния никотина на организм человека является тот факт, что он входит в состав табачного дыма и считается опасным нейротоксином [96, 110]. Никотин — конкурентный селективный агонист N-холинорецепторов, легко проникает через гематоэнцефалический барьер [113] и абсорбируется в грудном молоке [41, 61]. Наряду с всеобщей проблемой курения особое место занимает проблема курения беременных и кормящих женщин. Эпидемиологические данные показывают, что курение беременных женщин — главный фактор риска синдрома внезапной детской смерти [88, 209]. С курением во время беременности связаны проблемы в обучении, поведении, общих когнитивных функциях, а также изменения, касающиеся функционирования слуховой зоны мозга у детей [41, 82, 123], вследствие воздействия никотина повышается риск развития множественных пороков развития у плода [104]. Пассивное курение, как низкодозовое воздействие никотина, также приводит к нейроповеденческим, когнитивным нарушениям и увеличению риска респираторного дистресс-синдрома у новорожденных [33, 69, 82, 212].

Курение во время беременности обуславливает снижение качества спермы у потомства мужского пола [191]. Увеличение содержания митохондриального ДНК-метилирования отдельных локусов мтДНК и метилирование гена *CYP1A1* в плацентарной ткани могут служить молекулярными маркерами воздействия табачного дыма, по-видимому являясь причиной низкого веса при рождении [91]. В некоторых работах приводятся данные о развитии никотиновой зависимости у людей, подвергнутых пренатальному воздействию табачного дыма [161].

Пренатальное воздействие никотина приводит к возникновению психопатологий у потомства [54], заболеваний, связанных с нарушением зрения [70]. Введение никотина беременным крысам в течение всей беременности в дозе 3 мг/кг/сутки воспроизводило плазменные уровни типичных курильщиков; а в последующем у потомства повышалась восприимчивость к низким дозам хлорпирифоса (1 мг/кг) в 1–4-й дни гестации. Оценка норадренергической активности в проекции мозжечка и сопоставление следствий в коре головного мозга указывают на способность никотина при внутриутробном воздействии повышать чувствительность к экологическим нейротоксикантам [176].

Центральное действие никотина опосредуется через Н-холинергические рецепторы (Н-ХР) клеток мозга. Н-холинергические нейроны связаны с разными типами нейронов в нервной системе млекопитающих [122]. В нервной ткани Н-ХР присутствуют в значительной степени в пресинаптической мембране нервных окончаний возбуждающих нейронов. Активация Н-ХР эндогенным лигандом АХ, никотином или другим холинергическим агонистом приводит к стимуляции выброса дофамина (ДА), норадреналина (НА) или серотонина (Сер) в зависимости от типа клеток [210]. Однако активация рецепторов никотином более продолжительна, чем АХ, и это связано с относительно низкой скоростью его инактивации. Например, однократная системная инъекция никотина крысе может увеличить никотин-стимулируемый выброс НА до четырех недель после воздействия [124]. Прямое центральное действие алкалоида непосредственно на пресинаптически расположенные Н-ХР и модуляцию выброса нейромедиатора показано авторами ряда исследований [53, 55, 149, 171]. Ранняя экспрессия Н-ХР мРНК и белка в развитии ЦНС млекопитающего указывает на возможное прямое действие никотина [53, 131, 198]. Повреждающее действие никотина на ЦНС возможно и посредством активации периферических Н-ХР, что приводит к эпизодической гипоксии и ишемии [117, 132].

Хотя сам никотин рассматривают как нейротрофоген [168, 199], он имеет и положительный нейротрофический, нейропротективный эффекты во взрослом мозге [44]. Эти свойства никотина позволяют нивелировать вредный эффект пренатального воздействия фенотарбиталя [43, 44]. Никотин ра-

нее использовался для улучшения познавательной функции в различных ситуациях холинергического дефицита у больных с нейродегенеративными болезнями, при шизофрении и в ситуациях, протекающих с познавательными дефицитами [133, 195]. Кроме того, острое назначение никотина временно возмещало познавательные дефициты, вызванные пренатальным воздействием свинца [168, 211], что показывает терапевтические возможности никотина в устранении последствий нейроповеденческого тератогенеза. В исследовании R.H. Liu et al. [112] отметили, что долгосрочное пероральное введение никотина снижает инсулинорезистентность у тучных крыс. В клинических исследованиях найдено, что никотин оказывает благотворное влияние на пациентов с гипoinsулинизмом [85]. Хотя курение сигарет ассоциируется с повышенной резистентностью к инсулину, этот эффект вряд ли встречается у здоровых людей [202].

1.1. Действие никотина на ДА-ергическую систему мозга

Катехоламины (КА) играют важную роль на этапе развития мозга, поэтому альтерации нейромедиаторных систем в эмбриональном мозге могут вызвать отдаленные изменения в поведении в течение взрослой жизни [31, 135]. Введение беременным крысам лекарств, повреждающих ДА- или НА-ергическую нейротрансмиссию, вызывает дефицит синтеза ДА или НА в эмбриональном мозге [31, 157]. Действие никотина может значительно стимулировать мозговой выброс ДА в мезолимбической [64, 67, 118], nigrostriatной [46, 90] и мезокортикальной системах [187]. Никотин может стимулировать выброс ДА от nigrostriatных синаптических терминалов в комплекс хвостатое тело — покрывка и от мезолимбических синаптических терминалов в прилежащее ядро, что было продемонстрировано *in vitro* анализами на мозговых срезах [77, 147]. Никотин может также стимулировать выброс ДА, действуя на пресинаптические Н-холинорецепторы на нервных окончаниях в полосатом теле [80, 142, 147]. Chen et al. [53] показали связь пренатального действия никотина с потерей Н-холинорецептор-опосредованного контроля над процессами долговременной потенциации и возбудимости ЦНС, с последующим когнитивным расстройством.

Назначение никотина потенцирует двигательную реакцию других ДА-ергических лекарств (например, амфетамина и апоморфина), указывая, что стимуляция никотином увеличивает ДА-ергическую активность мезолимбических проводящих путей [90, 130, 180]. Никотин выступает как положительный подкрепитель, как показано в модели самовведения [78, 84]. Произвольное самовведение никотина блокировалось как селективными антагонистами ДА, так и введением 6-гидроксидофамина с повреждением восходящих мезолимбических проекций от вентральной тегментальной области (ВТО), что сви-

детельствует о зависимости подкрепления от мезолимбического ДА [56, 57].

McGehee et al. [122] показали, что при *in vitro* внутриклеточной регистрации потенциалов никотин в значительной степени действует через косвенный, пресинаптический механизм. Предполагается, что вызванное никотином увеличение нигростриатной возбудимости является непрямым эффектом никотина на ДА-ергические аксоны. Скорее никотин стимулирует глутаматный выброс, который активизирует глутаматные гетерорецепторы на ДА-содержащих терминалях [76]. С этими данными согласуется исследование, где показано вызванное никотином одновременное увеличение ДА и глутамата в стриатуме [187]. Также антагонист рецептора NMDA может значительно уменьшить вызванный никотином обильный выброс ДА [187]. Выброс ДА в прилежащем ядре, вызванный системным или внутритегментальным введением никотина, зависит от сопутствующего возбуждения NMDA- и ГАМК-рецепторов в ВТО [153, 155]. Предполагается, что некоторые эффекты никотина опосредованы активацией рецепторов NMDA и ГАМК.

1.2. Воздействие никотина связано с полом

Существуют данные, что различные реакции на пренатальное воздействие никотина связаны с полом [109, 160, 173]. Особая чувствительность женского пола к никотину может быть обусловлена центральными эффектами половых стероидных гормонов, прежде всего опосредованной ими половой дифференцировкой мозга и глубоким организующим эффектом половых гормонов на нейрональные структуры, функции и нейрохимию мозга [30, 151]. В эксперименте хроническое воздействие никотина на беременных самок крыс приводило к повышению уровня метаболитов ДА — дофамин-β-гидроксилазы (ДА-βГ) и гомованилиновой кислоты (ГВК) в переднем мозге зародышей [143]. При этом хроническое воздействие никотина приводило к повышению уровня ДА-βГ в переднем мозге у зародышей мужского пола, тогда как у зародышей женского пола этот показатель оставался на уровне контроля [143]. Кроме того, было показано снижение уровня ДА и ДА-βГ в хвостатом ядре у взрослых животных [50]. Однако в экспериментах Fung и Lau [73] воздействие никотином на 14-й день внутриутробного развития не показало значительного изменения уровня ДА и ДА-βГ в стриатуме. В постпубертатном периоде (2,5 месяца) были уменьшены уровни ДОФУК, ГВК переднего мозга у самцов и уровни ГВК переднего мозга у самок, а также оборот ДА у обоих полов во взрослом состоянии [128, 143].

Пренатальная экспозиция никотина может изменять нормальное развитие стриатных ДА-ергических нейронов. Одним из самых существенных признаков нарушения базальных ганглиев (включая стриатум) является расстройство движения. Самцы и самки крыс, подвергнутые пренатальному воздействию

никотином на 14-й день гестации, были спонтанно гиперактивными [72]. Плоды мыши, пренатально подвергнутые воздействию никотина, были также гиперактивными, что указывало на длительный эффект пренатального действия никотина [24]. Однако Schlumpf et al. [154] установили, что самцы, подвергнутые пренатальному воздействию никотином на 15-й день гестации, были первоначально гипоактивными и лишь затем стали гиперактивными. Точно так же Shacka et al. [160] предположили, что центральный контроль моторной функции у самцов может быть более уязвимым для пренатального никотина, так как пренатально леченные самцы на 14-й день гестации не показывали гиперактивности после стимуляции никотином. Действие никотина во время беременности значительно нарушает структуры субпопуляций нейронов ДА в ВТО и другие структуры мезолимбической системы, что может вызвать тяжелые эффекты на нейронных сетях, вовлеченных в процессы привыкания и подкрепления, целенаправленного поведения и спонтанной и вызванной гиперреактивности у молодых крыс [67, 82, 99].

1.3. Действие никотина на НА-ергическую систему мозга

В настоящий момент данные о воздействии никотина на НА-ергическую систему фрагментарны. Однако известно, что НА-ергические нейроны в развивающемся мозге особо чувствительны к пренатальному воздействию никотина [173, 193] в связи с ранней активацией этой нейромедиаторной системы [105] в мозге развивающегося организма. Хотя однократное воздействие никотина на самку значительно увеличивает НА-ергическую активность [173], более значимые эффекты наблюдаются после хронического воздействия [143, 173]. Поэтому было выдвинуто предложение, что стимулирующие эффекты никотина связаны с гипоксией [170]. Предположение о косвенном действии никотина выдвинуто теми исследователями, которым не удалось выявить никотин-индуцируемую активацию НА-ергической системы в течение перинатального периода [126, 156]. При этом выявлено, что взрослые потомства (2,5 месяца), подвергнутые действию никотина на 15-е сутки пренатального развития, демонстрировали спонтанную гиперактивность [154].

Различные исследования *in vivo* показывают, что эффект никотина на НА в развивающемся мозге следует рассматривать как косвенный [171, 172, 174]. Например, у взрослых особей острое назначение никотина служит причиной нарушения секреции НА и ДА в нервной системе, подобно тому как эмбриональная экспозиция никотина приводит к дефицитам этих нейромедиаторов в тех же самых ядрах мозга в постнатальном периоде [156]. Не вызывает сомнения и то, что никотин обуславливает преждевременное дифференцирование развивающейся нервной ткани, функциональные нарушения НА-ергических и ДА-ергических проводящих путей в ЦНС [132, 156, 172].

Ряд исследований показал вызванную никотином прямую активацию нейронов в *locus coeruleus* (LC), которая обеспечивает большую часть переднего мозга НА-ергической иннервацией [34, 184, 188]. Внутриклеточная регистрация *in vitro* в мозговых срезах и микродиализ *in vivo* показали прямую никотиновую активацию клеток LC [68, 125]. Также идентифицировано инициируемое никотином высвобождение НА от гипоталамических и гиппокампальных синапсом гиппокампальных срезов [55, 149].

Никотинсвязывающие сайты изобилуют в головном мозге, в областях развивающихся КА-ергических нервных клеток, в которых есть высокая плотность наложения клеток КА и никотиновых связывающих сайтов, как, например, в черной субстанции [110]. Восходящие и нисходящие проекции КА непрерывно формируются от 15-го гестационного дня и в течение раннего послеродового периода [110]. Таким образом, в зависимости от того, когда применится никотин, эффект на развивающуюся нейронную схему будет отличаться. Например, есть ранняя иннервация многих мозговых областей терминалами LC, и развивающиеся нейроны НА особенно чувствительны к пренатальной экспозиции никотина [173]. Для развития мозга такая чувствительность является критической, потому что НА оказывает значительное воздействие на клеточное развитие [105].

2. ПОСЛЕДСТВИЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ХЛОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Воздействие токсикантов из ряда хлорорганических соединений (ХОС), присутствующих в окружающей среде, особенно так называемых эндокринных дизрапторов, связано со снижением качества спермы и увеличением аномалий мужских половых органов за последние десятилетия [25, 164, 186, 212]. При исследовании воздействия хлорпирифоса на личинок осетра и синтез половых гормонов у взрослых особей установлено его ингибирующее влияние на синтез половых гормонов в тестикулах и яичках [49, 150, 164, 196]. Исследование взрослых животных, подвергнутых пренатальному воздействию ХОС, привело также к снижению познавательной активности, специфично связанной с септогиппокампальной холинергической функцией, а также к нарушениям долговременной памяти [79, 106]. В ряде исследований показано, что ХОС связываются с холинергическими рецепторами и вызывают нарушения холинергической активности, сохраняющейся в пубертатном и взрослом возрасте [62, 107, 158].

Выяснено, что механизм воздействия ХОС на развивающийся организм зависит от продолжительного изменения биохимии пресинаптической области холинергической нервной системы [137, 145, 146, 170]. Хотя механизм сокращения деятельности АХ-системы неясен, дисфункция пресинаптических

холинергических нейронов может играть важную роль в поведенческих отклонениях, наблюдаемых после воздействия ХОС [51, 52, 63, 106, 107]. Действительно, в ряде исследований показано, что дисфункция пресинаптических холинергических нейронов связана с поведенческими дефицитами у взрослых крыс [52, 106, 162].

Одним из важных представителей ХОС является хлорперифос (ХПФ), широко используемый в сельском хозяйстве и домашних условиях инсектицид. Недавно стали высказываться беспокойства по поводу его возможной токсичности и необходимости запрета его использования в сельском хозяйстве и домашних условиях [186, 196, 212]. Развивающийся организм наиболее восприимчив к токсическому действию ХПФ [33, 176]. У животных, пренатально подвергнутых воздействию ХПФ, в половозрелом возрасте наблюдали отдаленные нейрохимические и поведенческие нарушения [51, 62, 158, 170, 177].

Воздействие ХПФ на зародышей крыс на 18–21-й день внутриутробного развития оказало большее влияние на активность АХЭ [101, 102], чем воздействие на более ранних сроках [119]. Исследование эффекта больших доз ХПФ на 12-й день гестации показало снижение активности АХ-трансферазы и снижение числа М-холинергических рецепторов (М-ХР) [52]. Аналогичные результаты были получены при исследовании воздействия ХПФ на 12–19-й день гестации [52], на 17–20-й день гестации [140] и с 6–20-го дня гестации [145]. Однако снижение активности везикулярного транспорта АХ в этих случаях носило временный характер [146]. Исследование системы активного захвата АХ (САЗ-АХ), развивающейся параллельно с увеличением активности АХ-системы [59] и ограничивающей скорость синтеза АХ [164], показало снижение активности САЗ-АХ в ответ на снижение активности АХЭ [185]. В некоторых работах САЗ-АХ использовалась для картирования холинергических нейронов [76, 98]. Однако при исследовании крысят, пренатально подвергнутых воздействию ХПФ, не была обнаружена гибель нейронов [120, 146].

Особенностью ХПФ является его способность вызывать нейротоксичность в дозах ниже порога системной токсичности, такой, что разрушительные воздействия у беременных женщин и детей могут быть не обнаружены из-за невыраженности симптомов [136, 167, 168, 194]. ХПФ оказывает неблагоприятные эффекты на развитие мозга через системную токсичность — торможение АХЭ и через нехолинергические механизмы, которые участвуют в его долговременной нейротоксичности [42, 81, 111, 136, 167, 168, 177]. При воздействиях ниже порога торможения АХЭ ХПФ нарушает процесс репликации ДНК и дифференцирование нервных клеток, аксоногенез и синаптогенез, а также функциональное развитие нейромедиаторной и нейротрофной систем и в конечном счете — поведенческую деятельность [21, 42, 81, 136, 138, 140, 208].

Следовательно, ХПФ-вызванное повреждение выходит за рамки холинергических проводящих путей, включая другие нейромедиаторные системы, особенно моноамины (НА, ДА и СЕР), и, как показывают недавние исследования, СЕР-ергическая система особенно чувствительна к действию ХПФ [42, 81, 136, 140, 176, 208].

В течение критического перинатального периода онтогенеза ХПФ оказывает прямые и постоянные эффекты на экспрессию СЕР-рецепторов и СЕР-транспорта, синаптическое развитие и целостность биомаркеров для СЕР-систем [26, 28, 29, 141]. ХПФ изменяет уровень СЕР, его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) и обмен СЕР, как меру его синаптической активности, во взрослом состоянии после пренатального воздействия [174, 175, 203]. Области мозга с СЕР-иннервацией являются мишенью для ХПФ, и эти области мозга показывают высокую восприимчивость при воздействии ХПФ на 17–20-й день гестации и на 1–4-й и 11–14-й постнатальные дни у крыс [27–29, 141].

Пренатальное воздействие ХПФ приводит к потере СЕР-запаса стриатума, точно так же как гиппокамп показал потерю 40–50 % ДА [81, 94, 139]. Некоторые авторы считают, что в механизмах нейроповеденческой тератогенности действия ХПФ в перинатальном периоде особенно важное место занимает повреждение именно СЕР-системы [42, 81, 136, 138, 140, 208]. ХПФ влияет на половое дифференцирование мозга, которое достигает максимума в течение уязвимого перинатального периода [115, 116, 121]. Показан выраженный половой диморфизм в эффектах ХПФ на поведение и экспрессию СЕР-рецепторов [26, 29, 176]. Таким образом, эволюционно нейротератогенность ХПФ связана с действием на нейромедиаторные системы, включая АХ, ДА и СЕР, которые, вероятно, вносят свой вклад в появление поведенческих альтераций в пубертатном периоде и во взрослом состоянии [21, 26, 51, 63, 106, 107, 144].

В механизмах действия ХОС большое значение имеет развитие компенсационных процессов. Эти гомеостатические механизмы вовлекают изменения и пресинаптические и постсинаптические компоненты холинергической системы, включая высокое сродство к транспортеру холина, АХ-трансферазе и mACh [58, 148]. Многие из вышеупомянутых компенсационных механизмов участвуют в процессе нервного развития и могут привести к нейроповеденческим отклонениям у развивающихся животных [51, 63, 103, 106, 107].

3. ВЛИЯНИЕ НА ПЛОД ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ХОЛИНОТРОПНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Фенобарбитал — нейроповеденческий тератогенный фактор у людей и животных [179, 192, 204],

который прежде использовался во время беременности для профилактики неонатальной гипербилирубинемии [191], эпилепсии [134] и для профилактики кровотечений у недоношенных детей [32]. Как и множество других нейротератогенов [180, 182], нейроповеденческие тератогенные действия фенобарбитала сходятся на функционировании септогиппокампальных холинергических проводящих путей, вызывая дефект синаптической передачи и сопутствующие гиппокампсвязанные нарушения поведения [71, 180, 182, 205]. Было показано, что пренатальное воздействие фенобарбиталом вызывает трансляцию протеинкиназы С холинергического рецептора, приводящую к снижению мускариновой активности в гиппокампе и вследствие этого к нарушению поведения [43].

Как фенобарбитал, так и героин разрушают региональную архитектуру проекций АХ-ергической системы в гиппокампе, приводя к параллельному увеличению холинергических рецепторов, выброса АХ и экспрессии пресинаптического транспортера холина, сопровождаемому поведенческими дефектами, которые не исправляются комбинированной пресинаптической/постсинаптической сверхрегуляцией [181, 190, 206]. В других исследованиях ХПФ в гиппокампальной области вызвал клеточное повреждение и аналогичные дефекты в холинергических проекциях [137, 140, 170], потерю гиппокампального ДА даже в дозе 1 мг/кг, которая не оказывает материнской или эмбриональной токсичности или торможения АХЭ [74, 138, 178]. Хотя гиппокампальные уровни ДА были ниже, чем в других областях, вероятно, это может играть значительную роль в поведенческих альтерациях. ДА-ергические проекции обеспечивают важные регулирующие входы к гиппокампальным холинергическим синапсам с последовательными эффектами на процессы обучения и памяти [207].

В работе I. Kivalo et al. [95] показано, что холинотропные препараты, в частности атропина сульфат, быстро проникают через плаценту. Введение препарата матери в первой половине беременности и накануне родов приводит к увеличению концентрации этого препарата в крови плода на 50 и 93 % соответственно от уровня концентрации в сыворотке крови беременной, что указывает на высокий индекс проницаемости плаценты для атропина. Аналогичные изменения установлены в эксперименте при внутривенном введении атропина сульфата беременным овцам, когда его концентрация в сыворотке крови плода и сыворотке крови материнского организма была на одном уровне [129]. Имеются и другие исследования, в которых продемонстрирована чресплацентарная диффузия холинергических средств. Внутривенное введение АХ при сроке беременности 2 месяца сопровождается снижением частоты сердечных сокращений у плодов [163]. При внутривенном введении атропина сульфата женщинам со сроком беременности 33–42 недели у плодов возникала

тахикардия, а на ЭКГ регистрировали увеличение амплитуды зубца S и укорочение интервала R-S [92]. Клинические наблюдения также подтверждают существенное влияние атропина сульфата на сердечную деятельность плода. Внутривенное введение беременным 2 мг препарата вызывало у плода значительное учащение сердечных сокращений — в ряде случаев до 160 уд/мин [152]. Нельзя исключить и возможность отрицательного влияния атропина сульфата на детей при назначении препарата женщинам во время лактации. Следует подчеркнуть, что влияние холинергических средств на сердечно-сосудистую систему плода зависит от наличия специфических холинорецепторов. Как известно, их формирование в антенатальном периоде развития не совпадает с периодом интенсивного органогенеза, а происходит в более поздние сроки, причем функциональная зрелость наступает в раннем постнатальном онтогенезе [83]. Это обстоятельство, по-видимому, обуславливает различную выраженность тахикардии в ответ на введение атропина сульфата у плодов овец различного гестационного возраста. У плодов в возрасте 100 дней учащение ритма сердца отмечали в среднем на 9,7 уд/мин; у плодов более старшего возраста и новорожденных оно составляло в среднем 24 уд/мин [163].

В эксперименте с пренатальным введением холинотропных препаратов показано, что отдаленные долговременные эффекты пренатального введения метамизила и ганглерона беременным самкам в различные периоды гестации могут быть следствием как стойких изменений нейромедиаторной активности [2, 3, 15, 17, 39], так и изменением чувствительности М-ХР или Н-ХР в структурах головного мозга, что приводит к нарушениям процессов обучения и памяти [15, 18].

Селективная блокада холинорецепторов М- и Н-холинотропными препаратами в период пренатального развития плода вызывает отдаленные изменения нейромедиаторной активности в гиппокампе, гипоталамусе и миндалине, участвующих в регуляции поведенческих и нейроэндокринных функций у двухмесячного потомства [4, 7–9, 17, 18]. Введение беременным самкам крыс Н-холиноблокатора ганглерона на 10–13-й день гестации и М-холиноблокатора метамизила на 18-й день гестации вызывало изменение нейромедиаторной активности в структурах лимбической системы — миндалине, гиппокампе и гипоталамусе. Кроме того, отмечали снижение ДА-ергической активности, дисбаланс уровня медиатора, его обмена, а также содержание метаболитов ДОФУК и ГВА у 20-дневных плодов крыс, у двухмесячного и у половозрелого потомства. В дополнение отмечали половой диморфизм в содержании ДА и СЕР в лимбических структурах головного мозга [3, 8, 35–37]. Необходимо отметить, что ДА выступает основным регулятором полового поведения и половой мотивации в пределах лимбической системы [47, 86, 87].

У половозрелого потомства самцов проявлялись и другие поведенческие дисфункции и нейрокогнитивные дефициты [15, 17, 18, 20]. Половая дисфункция у потомства является следствием как нейрональных, так и эндокринных факторов [1, 8, 35, 38]. Показано значительное снижение половой активности, так же как и снижение уровня тестостерона у потомства, подвергнутого пренатальному введению ганглерона в ранние сроки гестации [1, 2, 35, 38, 39].

Г.А. Бузниковым [12] в эксперименте на оплодотворенных яйцеклетках морского ежа установлено, что на ранних этапах эмбриогенеза, когда у зародыша еще не сформировались холинорецепторы, препараты холинотропного ряда могут нарушать процессы клеточного деления. Подобное действие холинергических средств, проявляющееся на самых ранних этапах антенатального развития, может привести, по-видимому, к эмбриолетальному эффекту. Эмбриолетальный эффект ганглиоблокаторов обнаружен и в опытах на беременных беспородных белых крысах [19]. Введение им бензогексония в различные сроки беременности сопровождалось повышенной частотой резорбции плодов и высокой мертворождаемостью [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ацетилхолин — один из главных нейромедиаторов в мозге, необходимый для корковой активации, памяти и обучения. Неблагоприятное воздействие многих химических факторов (никотин, фенобарбитал, хлорорганические соединения и др.) на развивающийся мозг опосредовано изменением активности холинергической системы. Их характерное свойство заключается в том, что пренатальное воздействие этих факторов обуславливает отдаленные поведенческие и когнитивные нарушения у взрослых индивидов.

Таким образом, экологические токсиканты, химические вещества и лекарственные препараты, проявляющие холинотропные свойства, воздействуя на развивающийся мозг плода в эмбриональном периоде онтогенеза, нарушают нормальный онтогенез нервных клеток и нейромедиаторных систем мозга, и эти изменения в отдаленном периоде коррелируют с поведенческими дефицитами во взрослом состоянии.

Экспозиция как селективных агонистов и антагонистов М- и Н-холинорецепторов, так и нейротоксикантов с холинотропными свойствами вызывает изменение активности холинергических механизмов головного мозга в критические сроки пренатального развития с последующим нарушением формирования различных систем мозга, в первую очередь нейромедиаторных систем, на этапах онтогенеза, дисфункцию репродуктивной и половой функции и другие нейроповеденческие изменения у взрослого потомства. Нарушение дифференцирующего эф-

фекта гонадных гормонов на развивающийся мозг проявляется также нарушением фертильной активности и адекватного полу сексуального поведения у взрослого потомства.

Актуальность исследования пренатальных эффектов холинергических факторов на центральные механизмы репродуктивной функции и гормональный статус в процессе развития обусловлена необходимостью профилактики и лечения последующих психических, поведенческих и репродуктивных дисфункций, аномального полового поведения и бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байрамов А.А., Прошин С.Н., Поletaeva А.О., и др. Половая функция взрослых самцов крыс после пренатальной модуляции холинергической системы // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2008. – Т. 94. – № 5. – С. 581–591. [Bairamov AA, Proshin SN, Poletaeva AO, et al. The reproductive function of adult male rats after prenatal modulation of cholinergic system. *Russian journal of physiology*. 2008;94(5):581-591. (In Russ.)]
2. Байрамов А.А. Развитие половой функции у самцов крыс, подвергнутых пренатальному воздействию М- и Н-холинолитиков // Психофармакология и биологическая наркологи. – 2009. – Т. 9. – № 1–2. – С. 2530–2539. [Bairamov AA. The development of the sexual function in male rats subjected to prenatal influence M- and N-cholinergic antagonists. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2009;9(1-2):2530-2539. (In Russ.)]
3. 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. 52–58. [Bairamov AA, Saproнов NS. The effect of M- and N-holinolitics in the prenatal development of brain monoaminergic system. *Medical academic journal*. 2007;7(4):52-58. (In Russ.)]
4. Байрамов А.А. Центральные холинергические механизмы регуляции половой функции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2008. – 41 с. [Bairamov AA. Central cholinergic mechanisms of regulation of sexual function. [dissertation] Saint Petersburg; 2008. 41 p. (In Russ.)]
5. Байрамов А.А., Мещеров Ш.К. Нейрохимические последствия пренатального воздействия селективных М- и Н-холинолитиков // Психофарм. и биол. наркологи. – 2008. – Т. 8. – № 1–2. – С. 2367–2373. [Bairamov AA, Meshеров SK. Neurochemical effects of prenatal exposure to selective M- and N-cholinergic antagonists. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2008;8(1-2):2367-2373. (In Russ.)]
6. Байрамов А.А., Поletaeva А.О., Юкина Г.Ю., Богданова Л.А. Отдаленные нейрохимические эффекты пренатального воздействия селективных М- и Н-холинолитиков // Российский биомед. журнал-medline.ru. – 2008. – № 9. – С. 90–100. [Bairamov AA, Poletaeva OA, et al. A long-term neurochemical effects of prenatal exposure to selective M- and N-cholinergic antagonists. *Russian Biomed. Journal-medline.ru*. 2008;9:90-100. (In Russ.)]
7. Байрамов А.А., Прошин С.Н., Гаврилов Н.А., и др. Нейрохимические эффекты пренатального введения холинергических средств на постнатальное развитие моноаминергической системы головного мозга // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10. – № 1. – С. 31–40. [Bairamov AA, Proshin SN, Gavrillov N, et al. Neurochemical effects of prenatal introduction of cholinergic agents on postnatal development of monoaminergic system in the brain. *Medical academic journal*. 2010;10(1):31-40. (In Russ.)]
8. Байрамов А.А. Холинергические механизмы в нервной и эндокринной регуляции половой функции // Психонейроэндокринология / Под ред. П.Д. Шабанова, Н.С. Сапронова. – СПб., 2010. – С. 305–360. [Bairamov AA. Cholinergic mechanisms in the nervous and endocrine regulation of sexual function. In: *Psychoneuroendocrinology*. Ed by P.D. Shabanov, N.S. Saproнов. Saint Petersburg; 2010. P. 305-360. (In Russ.)]
9. Байрамов А.А., Юкина Г.Ю., Сташина Е.В., Шабанов П.Д. Пренатальное воздействие селективных М- и Н-холиноблокаторов нарушает обмен нейромедиаторов в головном мозге и половую дифференцировку у крыс // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2010. – Т. 8. – № 1. – С. 31. [Bairamov AA, Yukina GYu, Stashina EV, Shabanov PD. Prenatal exposure of selective M- and N-holinoblocers violates the exchange of neurotransmitters in the brain and sexual differentiation in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2010;8(1):31. (In Russ.)]
10. Батуев А.С., Соколова Л.В. Учение о доминанте как теоретическая основа формирования системы мать–дитя // Вестник СПбГУ. – 1994. – Т. 2. – № 10. – С. 85–102. [Batuev AS, Sokolova LV. The doctrine of the dominant theoretical basis for formation of system mother-child. *Vestnik of St Petersburg University*. 1994;2(10):85-102. (In Russ.)]
11. Безрукова О.Н. Родительский статус будущей матери и факторы, влияющие на позицию в воспитании ребенка. Психофизиологические основы социальной адаптации ребенка. – СПб., 1999. – С. 28–36. [Bezrukova ON. Parental status of the mother and factors that affect the position in the child's upbringing. *Psychophysiological bases of social adaptation of the child*. Saint Petersburg; 1999. P. 28-36. (In Russ.)]
12. Бузников Г.А. Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития. – М.: Наука, 1967. – 265 с. [Buznikov GA. Low-molecular regulators of embryonic development. Moscow: Nauka; 1967. 265 p. (In Russ.)]
13. Кирющенков А.П., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств на плод. – М.: Медицина, 1990. – 272 с. [Kiryushenkov AP, Tarachovskaya ML. Influence of drugs on the fetus. Moscow: Medicine; 1990. 272 p. (In Russ.)]
14. Науменко Е.В., Дыгало Н.Н., Маслова Л.Н. Длительная модификация стрессорной реактивности воздействии-

- ями в пренатальном онтогенезе. Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. – Новосибирск: Наука, 1990. – С. 28–40. [Naumenko EV, Dygalo NN, Maslova LN. Long-term modification of stress reactivity is the work process in the prenatal ontogenesis. Ontogenetic and genetical-evolutionary aspects neuroendocrinology and the regulation of stress. Novosibirsk: Nauka; 1990. P. 28-40. (In Russ.)]
15. Полетаева А.О., Жарова Л.Т., Байрамов А.А. Изменение врожденного поведения в «открытом поле» у самцов крыс с пренатально модифицированной активностью холинергической системы // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 8. – № 1–2–2. – С. 2373–2374. [Poletaeva OA, Zharova LT, Bairamov AA. Change an innate behavior in "open field" in male rats with prenatal modified activity of the cholinergic system. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2008;8(1-2-2):2373-2374. (In Russ.)]
 16. Резников А.Г. Репродуктивные мишени эндокринных дизрапторов // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – Т. 17. – № 3. – С. 14–21. [Reznikov AG. Reproductive targets of endocrine disruptors. *Reproductive endocrinology*. 2014;17(3):14-21. (In Russ.)]
 17. Сапронов Н.С., Байрамов А.А. Холинергические механизмы регуляции мужской половой функции. – СПб.: Арт-Экспресс, 2013. – 272 с. [Sapronov NS, Bairamov AA. Cholinergic mechanisms of regulation of male sexual function. Saint Petersburg: Art Express; 2013. 272 p. (In Russ.)]
 18. 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. 127. – № 12. – С. 25–29. [Stashina EV, Poletaeva OA, Gavrilov NA, et al. Delayed effects of prenatal exposure to the central M- and N-choline blockers on learning and memory in rats. *Mental health*. 2016;127(12):25-29. (In Russ.)]
 19. Тараховский М. Л. Фармакологическая характеристика ганглиолитиков — производных моно- и бисчетвертичных аммониевых оснований: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л.: 1967. – 33 с. [Tarachovskiy ML. Pharmacological characteristics of gangliocytoma — derived mono- and bis-Quaternary ammonium bases. [dissertation] Leningrad; 1967. 33 p. (In Russ.)]
 20. Торкунова О.В., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Холинергическая модуляция и нейрохимические 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, Bairamov AA, Shabanov PD. Cholinergic modulation and neurochemical aspects of innate behavior of rats under the action of low frequency acoustic oscillations. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(1):32-40. (In Russ.)]
 21. Abou-Donia MB, Khan WA, Dechkovskaia AM, et al. In utero exposure to nicotine and chlorpyrifos alone, and in combination produces persistent sensorimotor deficits and Purkinje neuron loss in the cerebellum of adult offspring rats. *Arch Toxicol*. 2006;80(9):620-631. doi: 10.1007/s00204-006-0077-1.
 22. Abreu S, Shaikh SA. Effect of Enolosulfan, achlorinated hydrocarbon on the reproductive organs of the rabbit. *Proc Pak Congr Zool*. 2005;25:1-18.
 23. Aitken RJ. Falling sperm counts twenty years on: where are we now? *Asian J Androl*. 2013;15:204-207. doi: 10.1038/aja.2012.167
 24. Ajarem JS, Ahmad M. Prenatal nicotine exposure modifies behavior of mice through early development. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;59:313-318.
 25. Alaa-Eldin EA, El-Shafei DA, Abouhashem NS. Individual and combined effect of chlorpyrifos and cypermethrin on reproductive system of adult male albino rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2017;24(2):1532-1543. doi: 10.1007/s11356-016-7912-6.
 26. Aldridge JE, Levin ED, Seidler FJ, Slotkin TA. Developmental exposure of rats to chlorpyrifos leads to behavioral alterations in adulthood, involving serotonergic mechanisms and resembling animal models of depression. *Environ Health Perspect*. 2005a;113:527-531. doi: 10.1289/ehp.7867.
 27. Aldridge JE, Meyer A, Seidler FJ, Slotkin TA. Developmental exposure to terbutaline and chlorpyrifos: pharmacotherapy of preterm labor and an environmental neurotoxicant converge on serotonergic systems in neonatal rat brain regions. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005b;203:132-144. doi: 10.1016/j.taap.2004.08.002.
 28. Aldridge JE, Seidler FJ, Meyer A, et al. Serotonergic systems targeted by developmental exposure to chlorpyrifos: effects during different critical periods. *Environ Health Perspect*. 2003;111:1736-1743. doi: 10.1289/ehp.6489.
 29. Aldridge JE, Seidler FJ, Slotkin TA. Developmental exposure to chlorpyrifos elicits sex-selective alterations of serotonergic synaptic function in adulthood: critical periods and regional selectivity for effects on the serotonin transporter, receptor subtypes, and cell signaling. *Environ Health Perspect*. 2004;112:148-155. doi: 10.1289/ehp.6713. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=14754568.
 30. Allen AM, Lunos S, Heishman SJ, et al. Subjective Response to Nicotine by Menstrual Phase. *Addict Behav*. 2015;43:50-53. doi: 10.1016/j.addbeh.2014.12.008.
 31. Arevalo R, Castro R, Palarea MD, Rodriguez M. Tyrosine administration to pregnant rats induces persistent behavioral modifications in the male offspring. *Physiol Behav*. 1987;39:477-481.
 32. Arroyo-Cabrales LM, Garza-Morales S, Hernández-Peláez G. Use of prenatal phenobarbital in the prevention of subependymal/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Arch Med Res*. 1998;29(3):247-51.
 33. Ashford KB, Hahn E, Hall L, et al. The effects of prenatal secondhand smoke exposure on preterm birth and neonatal outcomes. *J Obstet Gynecol Neonat*

- tal Nurs.* 2010;39(5):525-535. doi: 10.1111/j.1552-6909.2010.01169.x.
34. Atterberry TT, Burnett WT, Chambers JE. Age-related differences in parathion and chlorpyrifos toxicity in male rats: target and nontarget esterase sensitivity and cytochrome P450-mediated metabolism. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997;147:411-418. doi: 10.1006/taap.1997.8303.
 35. Bairamov AA, Poletaeva AO, Proshin SN, et al. Sexual Function in Adult Male Rats after Prenatal Modulation of the Cholinergic System. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2009;39(5):463-470. doi: 10.1007/s11055-009-9156-0.
 36. Bairamov AA, Poletaeva AO, Yukina GY, et al. Neurochemical effects of prenatal exposure of selective M- and N-cholinoblockers in early ontogeny. *European Neuropsychopharmacology.* 2009;19(S2):138-139. doi: 10.1016/S0924-977X(09)70147-6.
 37. Bairamov AA, Poletaeva AO, Yukina GY, Shabanov PD. Sexual dimorphism in emotional reactions and brain neurochemistry in rats after prenatal exposure to cholinoreceptor antagonist(s). *European Neuropsychopharmacology.* 2012;22(S2):S188. doi: 10.1016/S0924-977X(12)70270-5.
 38. Bairamov AA, Yukina GYu, Shabanov PD, et al. Development of Male Sexual Function after Prenatal Modulation of Cholinergic System. In book: *Sexual Dysfunctions – Special Issues.* EU, Croatia: InTech; 2011. 250 p. P. 93-117. ISBN: 978-953-307-859-5.
 39. Bairamov AA, Yukina GYu, Mamina NS, Shabanov PD. Prenatal exposure of selective cholinoblockers disturbs brain neurotransmitter systems and sexual function in rats. *European Neuropsychopharmacology.* 2009;19(S3):286-287. doi: 10.1016/S0924-977X(09)70422-5.
 40. Balabanic D, Rupnik M, Klemencic AK. Negative impact of endocrine-disrupting compounds on human reproductive health. *Reprod Fertil Devel.* 2011;23:403-416. doi: 10.1071/RD09300.
 41. Banderali G, Martelli A, Landi M, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *J Transl Med.* 2015;15(13):327. doi: 10.1186/s12967-015-0690-y.
 42. Barone S, Das KP, Lassiter TL, White LD. Vulnerable processes of nervous system development: a review of markers and methods. *Neurotoxicology.* 2000;21:15-36. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=10794382
 43. 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):156-65. doi: 10.1038/sj.npp.1300582.
 44. Belluardo N, Mudo G, Blum M, Fuxe K. Central nicotinic receptors, neurotrophic factors and neuroprotection. *Behav Brain Res.* 2000;113:21-34. doi: 10.1016/S0166-4328(00)00197-2.
 45. Benwell MM, Balfour DJ. Comparison of the effects of constant nicotine infusion on nucleus accumbens and striatal dopamine responses to acute nicotine, in the effects of nicotine on biological systems II. P.B.S. Clarke, M. Quik, K. Thurau, F. Aldkofer, editors. Basel: Birkhauser Verlag; 1994.
 46. Berger-Sweeney J, Hohmann CF. Behavioral consequences of abnormal cortical development: insights into developmental disabilities. *Behav Brain Res.* 1997;86(2):121-142. doi: 10.1016/S0166-4328(96)02251-6.
 47. Bitran D, Hull E. Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 1987;11:365-389. doi: 10.1016/S0149-7634(87)80008-8.
 48. Bloomquist JR, Barlow RL, Gillette JS, et al. Selective effects of insecticides on nigrostriatal dopaminergic nerve pathways. *Neurotoxicology.* 2002;23:537-544. doi: 10.1016/S0161-813X(02)00031-1.
 49. Brandt C, Burnett D, Arcinas L, et al. Effects of chlorpyrifos on *in vitro* sex steroid production and thyroid follicular development in adult and larval Lake Sturgeon, *Acipenser fulvescens.* *Chemosphere.* 2015;132:179-87. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.03.031.
 50. Carr LA, Walters DE, Meyer DC. Postnatal development in the rat following pre- or postnatal exposure to nicotine. *Res Commun Subst Abuse.* 1985;6:151-164.
 51. Carr RL, Chambers HW, Guarisco JA, et al. Effects of repeated oral postnatal exposure to chlorpyrifos on open-field behavior in juvenile rats. *Toxicol Sci.* 2001;59:260-267. doi: 10.1093/toxsci/59.2.260. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=11158719.
 52. Chanda SM, Pope CN. Neurochemical and neurobehavioral effects of repeated gestational exposure to chlorpyrifos in maternal and developing rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996;53(4):771-776. doi: 10.1016/0091-3057(95)02105-1.
 53. Chen K, Nakauchi S, Su H, et al. Early postnatal nicotine exposure disrupts the $\alpha 2^*$ nicotinic acetylcholine receptor-mediated control of oriens-lacunosum moleculare cells during adolescence in rats. *Neuropharmacology.* 2016;101:57-67. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.09.022.
 54. Chudal R, Brown A, Gissler M, et al. Is maternal smoking during pregnancy associated with bipolar disorder in offspring? *J Affect Disord.* 2015;15(171):132-6. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.030.
 55. Clarke PB, Reuben M. Release of (3H)-noradrenaline from rat hippocampal synaptosomes by nicotine: mediation by different nicotinic receptor subtypes from striatal (3H)-dopamine release. *Br J Pharmacol.* 1996;117:595-606. doi: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb15232.x.
 56. Corrigall WA, Coen KM. Selective dopamine antagonists reduce nicotine self-administration. *Psychopharmacol.* 1991;104:171-176. doi: 10.1007/BF02244174.
 57. Corrigall WA, Franklin KB, Coen KM, Clarke PB. The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinfor-

- cing effects of nicotine. *Psychopharmacology*. 1992;107:285-289. doi: 10.1007/BF02245149.
58. Costa LG, Schwab BW, Murphy SD. Tolerance to anticholinesterase compounds in mammals. *Toxicology*. 1982;25:79-97. doi: 10.1016/0300-483X(82)90021-X.
 59. Coyle JT, Yamamura HI. Neurochemical aspects of the ontogenesis of cholinergic neurons in the rat. *Brain Res*. 1976;118:429-440. doi: 10.1016/0006-8993(76)90310-3.
 60. Cruz ME, Flores A, Domínguez R. The cholinergic system of the preoptic-anterior hypothalamic areas regulates the ovarian follicular population in an asymmetric way. *Endocrine*. 2014;47(3):913-922. doi: 10.1007/s12020-014-0266-2.
 61. Dahlstrom A, Lundell B. Nicotine and cotinine concentrations in the nursing mother and her infant. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1990;79:142-147. doi: 10.1111/j.1651-2227.1990.tb11430.x.
 62. Dam K, Garcia SJ, Seidler FJ, Slotkin TA. Neonatal chlorpyrifos exposure alters synaptic development and neuronal activity in cholinergic and catecholaminergic pathways. *Dev Brain Res*. 1999;116:9-20. doi: 10.1016/S0165-3806(99)00067-X.
 63. Dam K, Seidler FJ, Slotkin TA. Chlorpyrifos exposure during a critical neonatal period elicits gender-selective deficits in the development of coordination skills and locomotor activity. *Dev Brain Res*. 2000;121:179-187. doi: 10.1016/S0165-3806(00)00044-4. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=10876030.
 64. Damsma G, Day J, Fibiger HC. Lack of tolerance to nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol*. 1989;186:363-368. doi: 10.1016/0014-2999(89)90798-X.
 65. Dorner G. Hormones, brain development and fundamental processes of life. In: *Hormones and brain development*. Amsterdam: Elsevier; 1978. P. 13-25.
 66. Dorner G. Hormone-dependent brain development and neuroendocrine prophylaxis. *Exp Clin Endocrinol*. 1989;94(1/2):4-22. doi: 10.1055/s-0029-1210876.
 67. Dragomir A, Akay YM, Zhang D, Akay M. Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons Firing Model Reveals Prenatal Nicotine Induced Alterations. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2016. doi: 10.1109/TNSRE.2016.2636133.
 68. Egan TM, North RA. Actions of acetylcholine and nicotine on rat locus coeruleus neurons *in vitro*. *Neuroscience*. 1986;19(2):565-71. doi: 10.1016/0306-4522(86)90281-2.
 69. Ekblad M, Korkeila J, Lehtonen L. Smoking during pregnancy affects foetal brain development. *Acta Paediatrica*. 2015;104(1):12-18. doi: 10.1111/apa.12791.
 70. Fernandes M, Yang X, Li J, et al. Smoking during pregnancy and vision difficulties in children: a systematic review. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(3):213-23. doi: 10.1111/aos.12627.
 71. Frankel S, Medvedeva N, Gutherz S, et al. Comparison of the long-term behavioral effects of neonatal exposure to retigabine or phenobarbital in rats. *Epilepsy Behav*. 2016;57(Pt A):34-40. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.01.018.
 72. Fung YK. Postnatal behavioural effects of maternal nicotine exposure in rats. *J Pharm Pharmacol*. 1988;40:870-2. doi: 10.1111/j.2042-7158.1988.tb06290.x.
 73. Fung YK, Lau YS. Effects of prenatal nicotine exposure on rat striatal dopaminergic and nicotinic systems. *Pharmacol Biochem Behav*. 1989;33:1-6. doi: 10.1016/0091-3057(89)90419-X.
 74. Garcia SJ, Seidler FJ, Slotkin TA. Developmental neurotoxicity elicited by prenatal or postnatal chlorpyrifos exposure: effects on neurospecific proteins indicate changing vulnerabilities. *Environ Health Perspect*. 2003;111:297-303. doi: 10.1289/ehp.5791. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=12611658.
 75. Garcia-Munoz M, Patino P, Young SJ, Groves PM. Effects of nicotine on dopaminergic nigrostriatal axons requires stimulation of presynaptic glutamatergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;277:1685-1693.
 76. Gilmore ML, Nash NR, Roghani A, et al. Expression of the putative vesicular acetylcholine transporter in rat brain and localization in cholinergic synaptic vesicles. *J Neurosci*. 1996;16:2179-2190.
 77. Giorguieff-Chesselet MR, Kennel ML, Wandscheer D, Glowinski J. Regulation of dopamine release by presynaptic nicotinic receptors in rat. Striatal slices: effect of nicotine in a low concentration. *Life Sci*. 1979;25:1257-1262.
 78. Goldberg SR, Henningfield JE. Reinforcing effects of nicotine in humans and experimental animals responding under intermittent schedules of i. v. drug injection. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988;30:227-234. doi: 10.1016/0091-3057(88)90450-9.
 79. Gómez-Giménez B, Llansola M, Hernández-Rabaza V, et al. Sex-dependent effects of developmental exposure to different pesticides on spatial learning. The role of induced neuroinflammation in the hippocampus. *Food Chem Toxicol*. 2016;29(99):135-148. doi: 10.1016/j.fct.2016.11.028.
 80. Grady SR, Meinerz NM, Cao J, et al. Nicotinic agonists stimulate acetylcholine release from mouse interpeduncular nucleus: a function mediated by a different nAChR than dopamine release from striatum. *J Neurochem*. 2001;76:258-268. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00019.x.
 81. Gupta RC. Brain regional heterogeneity and toxicological mechanisms of organophosphates and carbamates. *Toxicol Mech Meth*. 2004;4:103-143. doi: 10.1080/15376520490429175.
 82. Hall BJ, Cauley M, Burke DA, et al. Cognitive and Behavioral Impairments Evoked by Low-Level Exposure to Tobacco Smoke Components: Comparison with Nicotine Alone. *Toxicol Sci*. 2016;151(2):236-244. doi:10.1093/toxsci/kfw042.
 83. Harris WH, Yamashiro S, Stopps TP. The effects of cesarean section anesthesia on heat loss and heat production in the newborn rabbit. *Can J Comp Med*. 1983;47(1):79-83.

84. Henningfield JE, Miyasato K, Jasinski DR. Cigarette smokers self-administer intravenous nicotine. *Pharmacol Biochem Behav.* 1983;19:887-890. doi: 10.1016/0091-3057(83)90099-0.
85. Hosseini E. The effect of nicotine on the serum level of insulin in adult male Wistar rats. *J Cell Anim Bio.* 2011;5(10):215-218.
86. Hull EM. Dopaminergic influences on male rat sexual behavior. In: Micevych PE, Hammer RPJ, editors. Neurobiological effects of sex steroid hormones. Cambridge (UK) 7: Cambridge University Press; 1995. P. 234-53. doi: 10.1017/CBO9780511529832.012.
87. Hull EM, Eaton RC, Markowski VP, et al. Opposite influence of medial preoptic D1 and D2 receptors on genital reflexes: implications for copulation. *Life Sci.* 1992;51:1705-1713. doi: 10.1016/0024-3205(92)90299-5.
88. Hyland A, Piazza KM, Hovey KM, et al. Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women's Health Initiative. *Tob Control.* 2015;24(4):328-35. doi:10.1136/tobaccocontrol-2013-051458.
89. Imperato A, Mulas A, Di Chiara G. Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. *Eur J Pharmacol.* 1986;132:337-338. doi: 10.1016/0014-2999(86)90629-1.
90. Jackson DM, Anden NE, Dahlstrom A. A functional effect of dopamine in the nucleus accumbens and in some other dopamine-rich parts of the rat brain. *Psychopharmacologia.* 1975;45:139-149. doi: 10.1007/BF00429052.
91. Janssen BG, Gyselaers W, Byun HM, et al. Placental mitochondrial DNA and CYP1A1 gene methylation as molecular signatures for tobacco smoke exposure in pregnant women and the relevance for birth weight. *J Transl Med.* 2017;5(1):5. doi: 10.1186/s12967-016-1113-4.
92. Jenssen H. Fetal systolic time intervals in late pregnancy. Effect of atropine. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1979;58(6):519-526. doi: 10.3109/00016347909154611.
93. Johnston MW, Silverstein FS. Development of neurotransmitters. In: Polin RA, Fox WW, editors. Fetal and neonatal physiology. Toronto: W.B. Saunders; 1998. P. 2110-2117.
94. Karen DJ, Li W, Harp PR, et al. Striatal dopaminergic pathways as a target for the insecticides permethrin and chlorpyrifos. *Neurotoxicology.* 2001;22:811-817. doi: 10.1016/S0161-813X(01)00063-8. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=11829414.
95. Kivalo I, Saarikoski S. Quantitative measurements of placental transfer and distribution of radioactive atropine in fetus. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1970;59(2):80-84.
96. Kohlmeier KA. Nicotine during pregnancy: changes induced in neurotransmission, which could heighten proclivity to addict and induce maladaptive control of attention. *J Dev Orig Health Dis.* 2015;6(3):169-81. doi: 10.1017/S2040174414000531.
97. Kuriyama SN, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. Developmental exposure to low-dose PBDE-99: Effects on male fertility and neurobehavior in rat offspring. *Environ Health Perspect.* 2005;113:149-54. doi: 10.1289/ehp.7421.
98. Kus L, Borys E, Ping Chu Y, et al. Distribution of high-affinity choline transporter immunoreactivity in the primate central nervous system. *J Comp Neurol.* 2003;463:341-357. doi: 10.1002/cne.10759.
99. Lacy RT, Brown RW, Morgan AJ, et al. Intravenous prenatal nicotine exposure alters METH-induced hyperactivity, conditioned hyperactivity, and BDNF in adult rat offspring. *Dev Neurosci.* 2016;38(3):171-185. doi: 10.1002/cne.10759.
100. Lassiter T, White L, Padilla S, Barone S. Gestational exposure to chlorpyrifos: qualitative and quantitative neuropathological changes in the fetal neocortex. *Toxicologist.* 2002;66:632.
101. Lassiter TL, Barone S, Moser VC, Padilla S. Gestational exposure to chlorpyrifos: Dose-response profiles for cholinesterase and carboxylesterase activity. *Toxicol Sci.* 1999;52:92-100. doi: 10.1093/toxsci/52.1.92.
102. Lassiter TL, Padilla S, Mortensen SR, et al. Gestational exposure to chlorpyrifos: apparent protection of the fetus? *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998;52(1):56-65. doi: 10.1006/taap.1998.8514.
103. Lauder JM, Schambra UB. Morphogenetic roles of acetylcholine. *Environ Health Perspect.* 1999;107(1):65-69. doi: 10.1289/ehp.99107s165.
104. Leite M, Albieri V, Kjaer SK, Jensen A. Maternal smoking in pregnancy and risk for congenital malformations: results of a Danish register-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(8):825-834. doi: 10.1111/aogs.12433.
105. Leslie FM. Neurotransmitters as Neurotrophic Factors. In: Neurotrophic Factors. Fallon J.H. & Loughlin S.E., San Diego: Academic Press; 1993. P. 565-598. doi: 10.1016/B978-0-08-057132-4.50024-1.
106. Levin ED, Addy N, Baruah A, et al. Prenatal chlorpyrifos exposure in rats causes persistent behavioral alterations. *Neurotoxicol Teratol.* 2002;24:733-741. doi: 10.1016/S0892-0362(02)00272-6. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=12460655.
107. Levin ED, Addy N, Christopher NC, et al. Persistent behavioral consequences of neonatal chlorpyrifos exposure in rats. *Dev Brain Res.* 2001;130:83-89. doi: 10.1016/S0892-0362(02)00272-6. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=11557096.
108. Levin ED, Simon BB. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology.* 1998;138:217-230. doi: 10.1007/s002130050667.

109. Levin ED, Wilkerson A, Jones JP, et al. Prenatal nicotine effects on memory in rats: pharmacological and behavioral challenges. *Brain Res Dev Brain Res*. 1996;97:207-215. doi: 10.1016/S0165-3806(96)00144-7.
110. Lichtensteiger W, Ribary U, Schlumpf M, et al. Prenatal adverse effects of nicotine on the developing brain. *Prog Brain Res*. 1988;73:137-157. doi: 10.1016/S0079-6123(08)60502-6.
111. Liu J, Parsons L, Pope C. Comparative effects of parathion and chlorpyrifos on endocannabinoid and endocannabinoid-like lipid metabolites in rat striatum. *Neurotoxicology*. 2015;50:20-27. doi: 10.1016/j.neuro.2015.07.006.
112. Liu RH, Mizuta M, Matsukura S. Long-term oral nicotine administration reduces insulin resistance in obese rats. *Eur J Pharmacol*. 2003;458:227-234. doi: 10.1016/S0014-2999(02)02726-7. doi: 10.1016/S0014-2999(02)02726-7.
113. Luck W, Nau H, Hansen R, Steldinger R. Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers. *Dev Pharmacol Ther*. 1985;8:384-395. doi: 10.1159/000457063.
114. Mack A, Robitzki A. The key role of butyrylcholinesterase during neurogenesis and neural disorders: an antisense-5'butyrylcholinesterase-DNA study. *Prog Neurobiol*. 2000;60(6):607-628. doi: 10.1016/S0301-0082(99)00047-7.
115. MacLusky NJ, Naftolin F. Sexual differentiation of the central nervous system. *Science*. 1981;211:1294-1302. doi: 10.1126/science.6163211. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=6163211.
116. MacLusky NJ, Walters MJ, Clark AS, Toran-Allerand CD. Aromatase in the cerebral cortex, hippocampus, and mid-brain: ontogeny and developmental implications. *Mol Cell Neurosci*. 1994;5:691-698. doi: 10.1006/mcne.1994.1083.
117. Mao C, Yuan X, Zhang H, et al. The effect of prenatal nicotine on mRNA of central cholinergic markers and hematological parameters in rat fetuses. *Int J Dev Neurosci*. 2008;26(5):467-475. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2008.02.007.
118. Marshall DL, Redfern PH, Wonnacott S. Presynaptic nicotinic modulation of dopamine release in the three ascending pathways studied by *in vivo* microdialysis: comparison of naive and chronic nicotine-treated rats. *J Neurochem*. 1997;68:1511-1519. doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.68041511.x.
119. Mattsson JL, Maurissen JP, Nolan RJ, Brzak KA. Lack of differential sensitivity to cholinesterase inhibition in fetuses and neonates compared to dams treated perinatally with chlorpyrifos. *Toxicol Sci*. 2000;53:438-446. doi: 10.1093/toxsci/53.2.438.
120. Maurissen JP, Hoberman AM, Garman RH, Hanley TR. Lack of selective developmental neurotoxicity in rat pups from dams treated by gavage with chlorpyrifos. *Toxicol Sci*. 2000;57:250-263. doi: 10.1093/toxsci/57.2.250.
121. McCarthy MM. Molecular aspects of sexual differentiation of the rodent brain. *Psychoneuroendocrinology*. 1994;19:415-27. doi: 10.1016/0306-4530(94)90029-9. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=7938343.
122. McGehee DS, Heath MJ, Gelber S, et al. Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors. *Science*. 1995;269(5231):1692-6. doi: 10.1126/science.7569895.
123. Melchior M, Hersi R, van der Waerden J, et al. Maternal tobacco smoking in pregnancy and children's socio-emotional development at age 5: The EDEN mother-child birth cohort study. *Eur Psychiatry*. 2015;30(5):562-8. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.03.005.
124. Mitchell SN. Role of the locus coeruleus in the noradrenergic response to a systemic administration of nicotine. *Neuropharmacology*. 1993a;32:937-949. doi: 10.1016/0028-3908(93)90058-B.
125. Mitchell SN, Smith KM, Joseph MH, Gray JA. Increases in tyrosine hydroxylase messenger RNA in the locus coeruleus after a single dose of nicotine are followed by time-dependent increases in enzyme activity and noradrenaline release. *Neuroscience*. 1993b;56:989-997. doi: 10.1016/0306-4522(93)90145-6.
126. Monnet-Tschudi F, Zurich MG, Schilter B, et al. Maturation-dependent effects of chlorpyrifos and parathion and their oxygen analogs on acetylcholinesterase and neuronal and glial markers in aggregating brain cell cultures. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000;165:175-183. doi: 10.1006/taap.2000.8934.
127. Mulle C, Vidal C, Benoit P, Changeux JP. Existence of different subtypes of nicotinic acetylcholine receptors in the rat habenulo-interpeduncular system. *J Neurosci*. 1991;11:2588-2597.
128. Muneoka K, Ogawa T, Kamei K, et al. Prenatal nicotine exposure affects the development of the central serotonergic system as well as the dopaminergic system in rat offspring: involvement of route of drug administrations. *Brain Res Dev Brain Res*. 1997;102:117-126. doi: 10.1016/S0165-3806(97)00092-8.
129. Murad SH, Conklin KA, Tabsh KM, et al. Atropine and glycopyrrolate: hemodynamic effects and placental transfer in the pregnant ewe. *Anesth Analg*. 1981;60(10):710-714. doi: 10.1213/0000539-198110000-00002.
130. Museo E, Wise RA. Locomotion induced by ventral tegmental microinjections of a nicotinic agonist. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990;35:735-737. doi: 10.1016/0091-3057(90)90316-A.
131. Naeff B, Schlumpf M, Lichtensteiger W. Pre- and postnatal development of high-affinity (3H)nicotine binding sites in rat brain regions: an autoradiographic study. *Brain Res Dev Brain Res*. 1992;68:163-174. doi: 10.1016/0165-3806(92)90058-5.
132. Navarro HA, Seidler FJ, Whitmore WL, Slotkin TA. Prenatal exposure to nicotine via maternal infusions: effects on

- development of catecholamine systems. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988;244:940-944.
133. Newhouse PA, Sunderland T, Tariot PN, et al. Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl).* 1988;95:171-175. doi: 10.1007/BF00174504.
 134. Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs.* 1999;57(4):535-44. doi: 10.2165/00003495-199957040-00006.
 135. Omotoso GO, Ibitolu JO, Femi-Akinlosotu OM, et al. Morphological and neurohistological changes in adolescent rats administered with nicotine during intrauterine life. *Niger J Physiol Sci.* 2013;28(2):147-151.
 136. Pope CN. Organophosphorus pesticides: Do they all have the same mechanism of toxicity? *J Toxicol Environ Health B Critical Rev.* 1999;2:161-81. doi: 10.1080/109374099281205.
 137. Qiao D, Seidler FJ, Abreu-Villaca Y, et al. Chlorpyrifos exposure during neurulation: cholinergic synaptic dysfunction and cellular alterations in brain regions at adolescence and adulthood. *Dev Brain Res.* 2004;148:43-52. doi: 10.1016/j.devbrainres.2003.10.004. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=1475717.
 138. Qiao D, Seidler FJ, Padilla S, Slotkin TA. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: what is the vulnerable period? *Environ Health Perspect.* 2002;110:1097-1103. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=12417480.
 139. Qiao D, Seidler FJ, Slotkin TA. Oxidative mechanisms contributing to the developmental neurotoxicity of nicotine and chlorpyrifos. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;206:17-26. doi: 10.1016/j.taap.2004.11.003. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=15963341.
 140. Qiao D, Seidler FJ, Tate CA, et al. Fetal chlorpyrifos exposure: adverse effects on brain cell development and cholinergic biomarkers emerge postnatally and continue into adolescence and adulthood. *Environ Health Perspect.* 2003;111:536-544. doi: 10.1289/ehp.5828. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=12676612
 141. Raines KW, Seidler FJ, Slotkin TA. Alterations in serotonin transporter expression in brain regions of rats exposed neonatally to chlorpyrifos. *Dev Brain Res.* 2001;130:65-72. doi: 10.1016/S0165-3806(01)00211-5. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=11557094.
 142. Rapier C, Lunt GG, Wonnacott S. Nicotinic modulation of (3H)dopamine release from striatal synaptosomes: pharmacological characterisation. *J Neurochem.* 1990;54:937-945. doi: 10.1111/j.1471-4159.1990.tb02341.x.
 143. Ribary U, Lichtensteiger W. Effects of acute and chronic prenatal nicotine treatment on central catecholamine systems of male and female rat fetuses and offspring. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989;248:786-792.
 144. Ricceri L, Markina N, Valanzano A, et al. Developmental exposure to chlorpyrifos alters reactivity to environmental and social cues in adolescent mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003;191:189-201. doi: 10.1016/S0041-008X(03)00229-1. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=13678652.
 145. Richardson JR, Chambers JE. Effects of gestational exposure to chlorpyrifos on postnatal central and peripheral cholinergic neurochemistry. *J Toxicol Environ Health.* 2003;66:275-289. doi: 10.1080/15287390306369.
 146. Richardson JR, Chambers JE. Neurochemical Effects of Repeated Gestational Exposure to Chlorpyrifos in Developing Rats. *Toxicol Sci.* 2004;77(1):83-90. doi: 10.1093/toxsci/kfh014.
 147. Rowell PP. Nanomolar concentrations of nicotine increase the release of (3H)dopamine from rat striatal synaptosomes. *Neurosci Lett.* 1995;189:171-175. doi: 10.1016/0304-3940(95)11471-8.
 148. Russell RW, Overstreet DH. Mechanisms underlying sensitivity to organophosphorus anticholinesterase compounds. *Prog Neurobiol.* 1987;28:161-166. doi: 10.1016/0301-0082(87)90008-6.
 149. Sacaan AI, Dunlop JL, Lloyd GK. Pharmacological characterization of neuronal acetylcholine gated ion channel receptor-mediated hippocampal norepinephrine and striatal dopamine release from rat brain slices. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274:224-230.
 150. Sai L, Li X, Liu Y, et al. Effects of chlorpyrifos on reproductive toxicology of male rats. *Environ Toxicol.* 2014;29(9):1083-8. doi: 10.1002/tox.21838.
 151. Cross SJ, Linker KE, Leslie FM. Sex-dependent effects of nicotine on the developing brain. *Journal of Neuroscience Research.* 2017;95:422-436. doi: 10.1002/jnr.23878.
 152. Schifferli P, Caldeyro-Barcia R. Effects of atropine and betaadrenergic drugs on the heart rate of the human fetus. In: Boreus L, ed. *Fetal Pharmacology*. New York: Raven Press; 1973: P. 264.

153. Schilström B, Nomikos GG, Nisell M, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antagonism in the ventral tegmental area diminishes the systemic nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroscience*. 1998;82:781-789. doi: 10.1016/S0306-4522(97)00243-1.
154. Schlumpf M, Gahwiler M, Ribary U, Lichtensteiger W. A new device for monitoring early motor development: prenatal nicotine-induced changes. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988;30:199-203. doi: 10.1016/0091-3057(88)90444-3.
155. Scott-Goodwin AC, Puerto M, Moreno I. Toxic effects of prenatal exposure to alcohol, tobacco and other drugs. *Reprod Toxicol*. 2016;61:120-30. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.03.043.
156. Seidler FJ, Albright ES, Lappi SE, Slotkin TA. In search of a mechanism for receptor-mediated neurobehavioral teratogenesis by nicotine: catecholamine release by nicotine in immature rat brain regions. *Brain Res Dev Brain Res*. 1994;82:1-8. doi: 10.1016/0165-3806(94)90142-2.
157. Seidler FJ, Levin ED, Lappi SE, Slotkin TA. Fetal nicotine exposure ablates the ability of postnatal nicotine challenge to release norepinephrine from rat brain regions. *Brain Res Dev Brain Res*. 1992;69:288-291. doi: 10.1016/0165-3806(92)90170-2.
158. Seidler FJ, Slotkin TA. Developmental neurotoxicity targeting hepatic and cardiac sympathetic innervation: effects of organophosphates are distinct from those of glucocorticoids. *Brain Res Bull*. 2011;85(3-4):225-30. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.03.021.
159. Semba K. Development of central cholinergic neurons. In: Bjorklund A, Hokfelt T, Tohyama M, editors. *Ontogeny of Transmitters and Peptides in the CNS*. Amsterdam: Elsevier; 1992. P. 33-62.
160. Shacka JJ, Fennell OB, Robinson SE. Prenatal nicotine sex-dependently alters agonist-induced locomotion and stereotypy. *Neurotoxicol Teratol*. 1997;19:467-476. doi: 10.1016/S0892-0362(97)00063-9.
161. Shenassa ED, Wen X, Braid S. Exposure to tobacco metabolites via breast milk and infant weight gain: A population-based study. *J Hum Lact*. 2016;32(3):462-471. doi: 10.1177/0890334415619154.
162. Sherman KA, Friedman E. Pre- and post-synaptic cholinergic dysfunction in aged rodent brain regions: new findings and an interpretive review. *Int J Dev Neurosci*. 1990;8:689-708. doi: 10.1016/0736-5748(90)90063-8.
163. Shinebourne EA, Vapaavuori EK, Williams RL, et al. Development of baroreflex activity in unanesthetized fetal and neonatal lambs. *Circ Res*. 1972;31(5):710-718. doi: 10.1161/01.RES.31.5.710.
164. Shittu M, Ayo JO, Ambali SF, et al. Chronic chlorpyrifos-induced oxidative changes in the testes and pituitary gland of wistar rats: Ameliorative effects of vitamin C. *Pest Biochem Physiol*. 2012;102:79-85. doi: 10.1016/j.pestbp.2011.10.014.
165. 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;19:7-16. doi: 10.1016/0166-4328(86)90042-2.
166. Slotkin TA. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;198:132-151. doi: 10.1016/j.taap.2003.06.001. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=15236950.
167. Slotkin TA. Developmental cholinergic neurotoxicants: nicotine and chlorpyrifos. *Environ Health Perspect*. 1999;107(1):71-80. doi: 10.1289/ehp.99107s171.
168. 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. doi: 10.1016/j.ntt.2007.09.002.
169. Slotkin TA, Cho H, Whitmore WL. Effects of prenatal nicotine exposure on neuronal development: selective actions on central and peripheral catecholaminergic pathways. *Brain Res Bull*. 1987;18:601-611. doi: 10.1016/0361-9230(87)90130-4.
170. Slotkin TA, Cousins MM, Tate CA, Seidler FJ. Persistent cholinergic presynaptic deficits after neonatal chlorpyrifos exposure. *Brain Res*. 2001;902:229-243. doi: 10.1016/j.ntt.2007.03.039. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=11384617
171. Slotkin TA, Greer N, Faust J, et al. Effects of maternal nicotine injections on brain development in the rat: ornithine decarboxylase activity, nucleic acids and proteins in discrete brain regions. *Brain Res Bull*. 1986;17:41-50. doi: 10.1016/0361-9230(86)90159-0.
172. Slotkin TA, Lappi SE, Tayyeb MI, Seidler FJ. Chronic prenatal nicotine exposure sensitizes rat brain to acute postnatal nicotine challenge as assessed with ornithine decarboxylase. *Life Sci*. 1991;49:665-670. doi: 10.1016/0024-3205(91)90113-P.
173. Slotkin TA, Seidler FJ. Mimicking maternal smoking and pharmacotherapy of preterm labor: fetal nicotine exposure enhances the effect of late gestational dexamethasone treatment on noradrenergic circuits. *Brain Res Bull*. 2011;86(5-6):435-40. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.08.009.
174. Slotkin TA, Seidler FJ. Prenatal nicotine alters the developmental neurotoxicity of postnatal chlorpyrifos directed toward cholinergic systems: better, worse, or just "different?" *Brain Res Bull*. 2015;110:54-67. doi: 10.1016/j.brainresbull.2014.12.003.
175. Slotkin TA, Seidler FJ, Ali SF. Cellular determinants of reduced adaptability of the aging brain: neurotransmitter utilization and cell signaling responses after MDMA lesions. *Brain Res*. 2000;879:163-173. doi: 10.1016/S0006-8993(00)02767-0. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO>

- =Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=11011018.
176. Slotkin TA, Skavicus S, Levin ED, Seidler FJ. Prenatal nicotine changes the response to postnatal chlorpyrifos: Interactions targeting serotonergic synaptic function and cognition. *Brain Res Bull.* 2015;111:84-96. doi: 10.1016/j.brainresbull.2015.01.003.
 177. Slotkin TA, Skavicus S, Seidler FJ. Prenatal drug exposures sensitize noradrenergic circuits to subsequent disruption by chlorpyrifos. *Toxicology.* 2015;338:8-16. doi: 10.1016/j.tox.2015.09.005.
 178. 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;133:163-173. doi: 10.1016/S0165-3806(02)00284-5. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=11882346.
 179. Smith DB, Goldstein SG, Roomet A. A comparison of the toxicity effects of the anticonvulsant etobarb (antilon, DMMP) and phenobarbital in normal human volunteers. *Epilepsia.* 1986;27:149-155.
 180. Steingart RA, Abu-Roumi M, Newman ME, et al. Neurobehavioral damage to cholinergic systems caused by prenatal exposure to heroin or phenobarbital: cellular mechanisms and the reversal of deficits by neural grafts. *Brain Res Dev Brain Res.* 2000a;122:125-131. doi: 10.1016/S0165-3806(00)00063-8.
 181. Steingart RA, Barg J, Maslaton J, et al. Pre- and post-synaptic alterations in the septohippocampal cholinergic innervations after prenatal exposure to drugs. *Brain Res Bull.* 1998;46:203-209. doi: 10.1016/S0361-9230(97)00454-1.
 182. Steingart RA, Silverman WF, Barron S, et al. Neural grafting reverses prenatal drug-induced alterations in hippocampal PKC and related behavioral deficits. *Brain Res Dev Brain Res.* 2000b;125:919. doi: 10.1016/S0165-3806(00)00123-1.
 183. Suemaru K, Gomita Y, Furuno K, Araki Y. Chronic nicotine treatment potentiates behavioral responses to dopaminergic drugs in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993;46:135-139. doi: 10.1016/0091-3057(93)90329-R.
 184. Svensson TH, Engberg G. Effect of nicotine on single cell activity in the noradrenergic nucleus locus coeruleus. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1980;479:31-34.
 185. Swann AC, Hewitt LO. Hemicholinium-3 binding: Correlation with high-affinity choline uptake during changes in cholinergic activity. *Neuropharmacology.* 1988;27:611-5. doi: 10.1016/0028-3908(88)90182-7.
 186. Tavares RS, Escada-Rebello S, Correia M. The non-genomic effects of endocrine-disrupting chemicals on mammalian sperm. *Reproduction.* 2016;151(1):1-13. doi: 10.1530/REP-15-0355.
 187. Toth E, Sershen H, Hashim A, et al. Effect of nicotine on extracellular levels of neurotransmitters assessed by microdialysis in various brain regions: role of glutamic acid. *Neurochem Res.* 1992;17:265-271. doi: 10.1007/BF00966669.
 188. Tung CS, Grenhoff J, Svensson TH. Nicotine counteracts midbrain dopamine cell dysfunction induced by prefrontal cortex inactivation. *Acta Physiol Scand.* 1990;138:427-38. doi: 10.1111/j.1748-1716.1990.tb08868.x.
 189. Valaes TN, Harvey-Wilkes K. Pharmacologic approaches to the prevention and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol.* 1990;17(2):245-273.
 190. Vatury O, Barg J, Slotkin TA, Yanai J. Altered localization of choline transporter sites in the mouse hippocampus after prenatal heroin exposure. *Brain Res Bull.* 2004;53:25-32. doi: 10.1016/j.brainresbull.2003.11.004.
 191. Virtanen HE, Jørgensen N, Toppari J. Semen quality in the 21st century. *Nat Rev Urol.* 2017;14(2):120-130. doi: 10.1038/nrurol.2016.261.
 192. Wallace SJ. Studies on the effect of anticonvulsant drugs on the developing human brain. Elsevier Science Publishers BV: Amsterdam; 1984. P. 133-151.
 193. Wang H, Gondré-Lewis MC. Prenatal nicotine and maternal deprivation stress de-regulate the development of CA1, CA3, and dentate gyrus neurons in hippocampus of infant rats. *PLoS One.* 2013;8(6):e65517. doi: 10.1371/journal.pone.0065517.
 194. Weiss B, Amler S, Amler RW. Pesticides. *Pediatrics.* 2004;113(4):1030-1036. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=15060196.
 195. White HK, Levin ED. Four-week nicotine skin patch treatment effects on cognitive performance in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;143:158-165. doi: 10.1007/s002130050931.
 196. Whyatt RM, Garfinkel R, Hoepner LA, et al. A biomarker validation study of prenatal chlorpyrifos exposure within an innercity cohort during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2009;117(4):559-567. doi: 10.1289/ehp.0800041.
 197. Williams R, Ali SF, Scalzo FM, et al. Prenatal haloperidol exposure: effects on brain weights and caudate neurotransmitter levels in rats. *Brain Res Bull.* 1992;29(3-4):449-458. doi: 10.1016/0361-9230(92)90082-9.
 198. Winzer-Serhan UH, Leslie FM. Codistribution of nicotinic acetylcholine receptor subunit $\alpha 3$ and $\beta 4$ mRNAs during rat brain development. *J Comp Neurol.* 1997;386:540-554. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19971006)386:4<540::AID-CNE2>3.0.CO;2-2.
 199. Wong MK, Barra NG, Alfaidy N, et al. Adverse effects of perinatal nicotine exposure on reproductive outcomes. *Reproduction.* 2015;150(6):185-193. doi: 10.1530/REP-15-0295.
 200. Woodruff TJ, Carlson A, Schwartz JM, Giudice LC. Proceedings of the Summit on Environmental Challenges to Reproductive Health and Fertility: Executive Summary.

- Fertil Steril.* 2008;89:281-300. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.065.
201. Woodruff TJ. Bridging epidemiology and model organisms to increase understanding of endocrine disrupting chemicals and human health effects. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;127:108-117. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.11.007.
202. Xu TY, Guo LL, Wang P, et al. Chronic exposure to nicotine enhances insulin sensitivity through $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor-STAT3 pathway. *PLoS One.* 2012;7(12):512-7. doi: 10.1371/journal.pone.0051217.
203. Xu Z, Seidler FJ, Ali SF, et al. Fetal and adolescent nicotine administration: effects on CNS serotonergic systems. *Brain Res.* 2001;914:166-78. doi: 10.1016/S0006-8993(01)02797-4.
204. Yanai J. An animal model for the effects of barbiturate on the development of the central nervous system. *Neurobehav Teratol.* 1984;52:111-132.
205. Yanai J, Abu-Roumi M, Silverman WF, Steingart RA. Neural grafting as a tool for the study and reversal of neurobehavioral birth defects. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;55:673-681. doi: 10.1016/S0091-3057(96)00252-3.
206. Yanai J, Beer A, Huleihel R, et al. Convergent effects on cell signaling mechanisms mediate the actions of different neurobehavioral teratogens: alterations in cholinergic regulation of PKC in chick and avian models. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1025:595-601. doi: 10.1196/annals.1316.074. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=2-53&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=15542768.
207. Yanai J, Huleihel R, Izrael M, et al. Functional changes after prenatal opiate exposure related to opiate receptors' regulated alterations in cholinergic innervation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;6:253-265. doi: 10.1017/S1461145703003523.
208. Yanai J, Vatury O, Slotkin TA. Cell signaling as a target and underlying mechanism for neurobehavioral teratogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 2002;965:473-478. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04188.x. http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect3.cgi?&reftype=pubmed&artid=1280344&iid=123957&jid=253&FROM=Article|CitationRef&TO=Entrez|PubMed|Record&article-id=1280344&journal-id=253&rendering-type=normal&&http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed&cmd=Retrieve&list_uids=12105122.
209. Yang S, Xu L, He Y, et al. Childhood secondhand smoke exposure and pregnancy loss in never smokers: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Tob Control.* 2016. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053239.
210. Yu ZJ, Wecker L. Chronic nicotine administration differentially affects neurotransmitter release from rat striatal slices. *J Neurochem.* 1994;63:186-194. doi: 10.1046/j.1471-4159.1994.63010186.x.
211. Zhou FM, Liang Y, Dani JA. Endogenous nicotinic cholinergic activity regulates dopamine release in the striatum. *Nat Neurosci.* 2001;4:1224-1229. doi: 10.1038/nn769.
212. Zhou S, Rosenthal DG, Sherman S, et al. Physical, behavioral, and cognitive effects of prenatal tobacco and postnatal secondhand smoke exposure. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2014;44(8):219-241. doi: 10.1016/j.cppeds.2014.03.007.
213. Zidan NA. Evaluation of the reproductive toxicity of chlorpyrifos methyl, diazinon and profenofos pesticides in male rats. *Int J Pharmacol.* 2009;5:51-57. doi: 10.3923/ijp.2009.51.57.

◆ Информация об авторах

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

Николай Алексеевич Гаврилов — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: gavriloff71@mail.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

◆ Information about the authors

Elena V. Stashina — Postgraduate Student, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lena-stashina@mail.ru.

Nikolay A. Gavrilov — Postgraduate Student, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gavriloff71@mail.ru.

Petr D. Shabanov — Dr Med Sci, Professor, Head, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine; Leading Researcher, Almazov North-West Federal Medical Research Center. Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.