

Зміни метаболізму тестостерону в мозку та статевій поведінки самців щурів після пренатальної дії метилдофу та іммобілізаційного стресу

О.Г. Резніков, Н.Д. Носенко, Л.В. Тарасенко, А.А. Лимарєва

ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України”, Київ;
E-mail: reznikov39@gmail.com

Досліджено зміни ароматазної та 5 α -редуктазної активності в преоптичній ділянці (ПД) та медіо-базальному гіпоталамусі (МБГ) самців 10-добових щурів, а також статеву поведінку у 3-місячних тварин – нащадків матерів, які в останній тиждень вагітності (щодобово з 15-ї по 21-шу добу) отримували антагоніст норадреналіну метилдофу (400 мг/кг, перорально) за 30 хв до початку одногодинного іммобілізаційного стресу. Пренатальне стресування спричиняло зниження ароматазної активності в ПД самців щурів раннього постнатального віку і порушувало статеву поведінку у молодих тварин за типом її фемінізації (наявність лордозних реакцій) та демаскулізації (подовження латентного періоду до перших садки, інтромісії та еякуляції, збільшення постеякуляторного рефрактерного періоду). Введення метилдофу перед стресуванням вагітних щурів перешкоджало раннім проявам впливу пренатального стресу на ароматазну активність в ПД і сприяло нормалізації чоловічої статевої поведінки у самців щурів. На це вказує скорочення латентного періоду першої еякуляції та постеякуляторного рефрактерного періоду, а також збільшення кількості еякуляцій. Отримані результати свідчать про суттєву роль норадренергічної системи головного мозку в механізмах розвитку метаболічних і поведінкових розладів у самців щурів, спричинених пренатальним стресом.

Ключові слова: пренатальний стрес; метилдофа; метаболізм тестостерону; статеву поведінку; самці щурів.

ВСТУП

Стрес під час вагітності викликає комплекс нейрогормональних зрушень в організмі матері і плоду, які з залученням імпринтингових механізмів програмують у дорослих нащадків розвиток синдрому пренатального стресу, що характеризується порушеннями статевої диференціації мозку (СДМ) і стресової реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи [1]. Віддаленими проявами впливу пренатального стресу на СДМ самців щурів є демаскулізація та/або фемінізація статевої поведінки [2]. Ці порушення пов’язують з стресіндукованими змінами вмісту катехоламінів та статевих гормонів у матері та їхніх нащадків у критичному періоді СДМ [3–5].

Дані наших попередніх досліджень встановили провідну роль кальцієвої сигналізації, ендогенних опіоїдів, андрогенів і глюкокортикоїдів у патогенезі синдрому пренатального стресу [1, 6, 7]. Визначено протекторні властивості деяких гормональних та антигормональних фармакологічних засобів (тестостерону, дексаметазону, налтрексону та німодипіну) відносно порушень СДМ і функціональних розладів систем репродукції та адаптації, спричинених пренатальним стресом [1, 8–10]. Проте механізми ранньої модифікації метаболічних процесів, а також формування статевої поведінки під впливом останнього залишаються нез’ясованими. Зокрема, це стосується участі нейромедіаторних систем головного мозку у цих процесах.

© О.Г. Резніков, Н.Д. Носенко, Л.В. Тарасенко, А.А. Лимарєва

У цій роботі вперше проаналізовано роль норадренергічної системи головного мозку у модифікації постнатальних змін метаболізму тестостерону в мозку та статевої поведінки самців щурів за умов пренатальної дії стресу на тлі блокади синтезу норадреналіну.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на самцях щурів лінії Вістар віком 10 діб та 3 міс ($n = 44$), народжених від матерів, які були розподілені на 3 групи: 1-ша – інтактні самиці; 2-га – самиці, які в останній тиждень вагітності зазнавали впливу хронічного стресу (імобілізація протягом 1 год щодобово з 15-ї по 21-шу добу), 3-тя – самиці, які в той самий термін вагітності отримували метилдофу в дозі 400 мг/кг за 30 хв до початку імобілізації. Препарат вводили перорально через металевий шлунковий зонд у вигляді суспензії таблеткової маси, для приготування якої використовували гель Дорфмана: 0,5 % карбоксиметилцелюлози у 0,9 %-му розчині натрію хлориду з доданням 0,4 % твіну-80 (об'ємна частка) та 0,9 % бензилового спирту (об'ємна частка).

Тварин утримували в однакових умовах віварію, на стандартному раціоні харчування та вільному доступі до питної води. Всі експерименти проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.).

Активність ферментів ароматазного комплексу і 5 α -редуктази у тканинах преоптичної ділянки (ПД) та медіобазальному гіпоталамусі (МБГ) самців 10-добових щурів вивчали за модифікованим методом MacLusky із співавт. [11], який полягає у розділенні у тонкому шарі силікагелю та наступній радіометрії продуктів реакції, що утворилися внаслідок інкубування надосадової фракції (після центрифугування при 1000 хв⁻¹) 10 %-го гомогенату тканини з [1,2,6,7-³H] тестостероном. Ароматазну та 5 α -редуктазну активності виражали в одиницях активності (Од), що дорівнюють 1 мкмоль

естрадіолу або 5 α -відновлених метаболітів тестостерону (сума 5 α -дигідротестостерону та 5 α -андростан-3 α ,17 β -діолу), відповідно, утворених протягом 1 год інкубування у перерахунку на 1 г сирової тканини.

Статеву поведінку за чоловічим і жіночим типами у самців щурів вивчали за методикою Holson та співавт. [12]. Досліди проводили на тваринах віком 3 міс. Статеву поведінку за чоловічим типом у самців щурів оцінювали в два тестування (раз на тиждень), поміщаючи їх на 30 хв у клітку з рецептивною самицею. Самиць заздалегідь (за тиждень) оварієктомували, еструс викликали введенням естрадіолу бензоату (0,1 мг на тварину внутрішньом'язово) за 48 год та прогестерону (0,5 мг на тварину внутрішньом'язово) за 4 год до тестування. Дослідження проводили в темній кімнаті при слабкому червоному світлі на тваринах, що перебували в темряві до моменту тестування протягом не менше як 4 год. Самця поміщали в клітку за 5 хв до тестування для його адаптування до умов дослідження. До кожного самця на 30 хв підсаджували рецептивну самицю. Послідовно реєстрували такі показники чоловічої статевої поведінки: латентний період першої садки, першої інтромісії та першої еякуляції, кількість садок без інтромісій, число інтромісій та загальну кількість еякуляцій, а також рефрактерний постеякуляторний інтервал. Часові і кількісні характеристики статевої поведінки за чоловічим типом аналізували окремо для кожного тестування, оскільки для деяких показників (латентності першої садки, інтромісії та еякуляції, кількості еякуляцій) при I і II тестуваннях у межах кожної з досліджених груп тварин було відмічено наявність вірогідної різниці, що пов'язано з надбанням сексуального досвіду і формуванням стереотипних поведінкових реакцій.

Для вивчення статевої поведінки за жіночим типом усіх самців було кастровано за тиждень до проведення дослідження. За 48 год до тестування їм вводили естрадіолу бензоат (0,1 мг на тварину внутрішньом'язово)

та за 4 год – прогестерон (0,5 мг на тварину внутрішньом'язово). Тестування проводили в темній кімнаті при слабкому червоному світлі на тваринах, що перебували в темряві до моменту тестування протягом не менше як 4 год. Сексуально досвідченого самця поміщали в клітку за 5 хв до тестування для його адаптування до умов дослідження. Згодом до нього підсаджували експериментального кастрованого самця. Дослідження тривало 10 хв або до 10 садок активного самця. Лордозну поведінку оцінювали за лордозним коефіцієнтом (співвідношенням лордозних реакцій до загальної кількості садок). Також спостерігали, але не реєстрували, наявність залицяльної поведінки.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію *t* Стьюдента і непараметричного *U*-критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні. Розрахунок середніх значень здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Excel. Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично вірогідною при значенні $P < 0,05$.

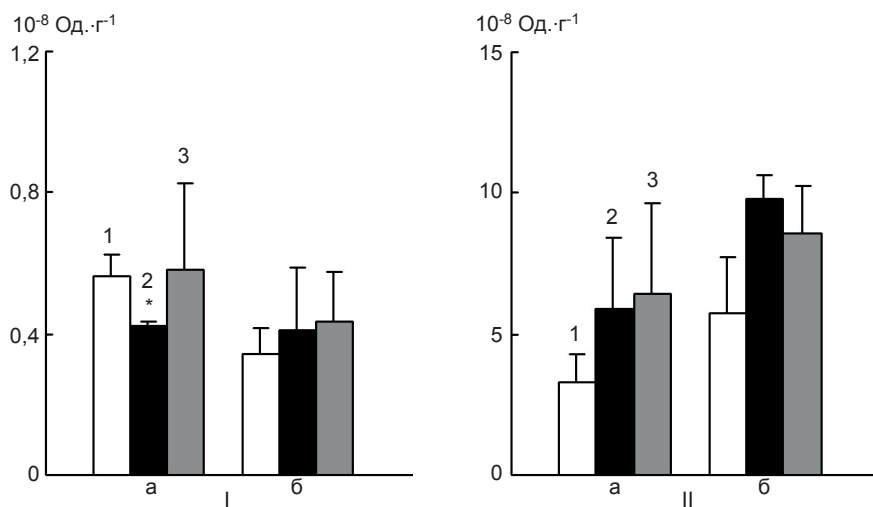
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні метаболізму тестостерону в дискретних структурах мозку встановлено, що в інтактних самців щурів віком 10 діб аромати-

зація тестостерону в ПД була інтенсивнішою, ніж в МБГ (рисунок 1, I). Пренатальне стресування спричиняло зниження ароматазної активності в ПД і не впливало на активність ферменту в МБГ самців. Це цілком узгоджується щодо змін активності ферменту в гіпоталамусі плоду та новонароджених щурів, матері яких зазнавали хронічного стресу впродовж останнього тижня вагітності [1,13,14].

Стресування вагітних щурів на фоні фармакологічної блокади синтезу норадреналіну метилдофу не спричинило суттєвих змін ароматазної активності в обох досліджених структурах мозку у їх нащадків раннього постнатального віку, що можна розцінювати як наявність протекторного впливу препарату на процеси ароматизації андрогенів у структурах мозку, причетних до регуляції статевої поведінки. На відміну від ароматазної активності, 5α -редуктазна активність, тобто перетворення андрогену на 5α -відновлені метаболіти, не зазнала змін в обох структурах мозку самців цієї дослідної групи (див. рисунок 1, II).

Вивчення статевої поведінки підтвердило наявність її порушень у пренатально стресованих самців за типом фемінізації та демаскулінізації [2]. При дослідженні статевої поведінки за жіночим типом, порушення в цій групі щурів характеризувалися появою



Ароматазна (I) та 5α -редуктазна активність (II) в преоптичній ділянці (а) і медіобазальному гіпоталамусі (б) самців щурів віком 10 діб після пренатальної дії метилдофу та стресу: 1 – інтактні (контроль), 2 – пренатально стресовані, 3 – пренатально стресовані на тлі введення метилдофу. * $P < 0,05$ порівняно з відповідним контролем

компонентів жіночої статевої поведінки, а саме лордозних реакцій, які повністю відсутні в інтактних тварин. Кількість самців з рецептивною поведінкою, тобто таких, що демонстрували лордозну реакцію у відповідь на садки активного самця, становила 100 %.

У пренатально стресованих самців на тлі дії метилдофу рецептивна поведінка проявлялася слабше: кількість лордозних реакцій зменшувалась на 31 % (з $7,5 \pm 1,0$ до $5,2 \pm 0,9$), проте ця різниця не сягала рівня вірогідності порівняно з пренатально стресованими тваринами. Водночас слід відмітити, що у переважної більшості щурів цієї дослідної групи (80 %) спостерігалася гомосексуальна поведінка, це проявлялось у садках кастрованого відносно активного самця. Крім того, 80 % тварин характеризувалися бісексуальною поведінкою, тобто демонстрували водночас і

лордозну реакцію, і садки. Зазначимо, що в групі пренатально стресованих самців не було відмічено тварин з гомо- та бісексуальною поведінкою.

Дослідження статевої поведінки за чоловічим типом показало, що у самців під впливом пренатального стресу порушується як центральний (подовження латентного періоду до першої садки, до першої інтромісії), так і периферичний (подовження періоду до першої еякуляції, збільшення постеякуляторного рефрактерного періоду) механізм регуляції чоловічої статевої поведінки (див. таблицю). За умов другого тестування ці зміни були менш виразними, що є цілком очікуваним і пов'язано з надбанням сексуального досвіду. Кількість еякуляцій вірогідно зменшувалась на 35 %, а число садок без інтромісій та кількість інтромісій суттєво не відрізнялися від контрольних значень.

Показники чоловічої статевої поведінки самців 3-місячних щурів після пренатальної дії метилдофу та стресу (M±m)

| Показник | Інтактні самці (контроль) (n = 5) | Пренатально стресовані самці (n = 4) | Пренатально стресовані самці на тлі введення метилдофу (n = 5) |
|---|---|--|--|
| Перше тестування | | | |
| Латентний період, с | | | |
| першої садки | 37,2±4,9 | 51,0±0,4* | 77,0±13,3* |
| першої інтромісії | 40,4±5,3 | 53,7±0,7* | 77,0±13,3* |
| першої еякуляції | 43,2±4,8 | 59,2±1,5* | 77,4±13,0* |
| Постеякуляторний рефрактерний період, с | 53,0±4,0 | 71,5±1,9* | 103,0±13,8*, *** |
| Кількість: | | | |
| садок без інтромісій | 5,8±0,9 | 5,7±1,5 | 4,8±1,4 |
| інтромісій | 17,8±3,9 | 13,5±0,9 | 24,0±4,7*** |
| еякуляцій | 15,4±3,3 | 12,7±0,7 | 23,6±4,3*** |
| Друге тестування | | | |
| Латентний період, с | | | |
| першої садки | 11,2±2,4** | 22,2±1,6*, ** | 19,2±1,9*, **, *** |
| першої інтромісії | 15,2±2,6** | 31,7±0,6*, ** | 20,4±2,0*, ** |
| першої еякуляції | 18,4±3,1** | 37,5±1,2*, ** | 25,0±1,7**, *** |
| Постеякуляторний рефрактерний період, с | 26,2±6,1** | 50,5±1,5*, ** | 31,8±1,7**, *** |
| Кількість | | | |
| садок без інтромісій | 13,2±1,9** | 13,5±0,9** | 6,2±1,2*, *** |
| інтромісій | 22,6±1,3 | 18,5±2,3 | 23,2±1,3 |
| еякуляцій | 27,2±1,7** | 17,7±1,3*, ** | 22,8±3,7*** |

* P<0,05 - вірогідність порівняно з інтактними самцями.

** P<0,05 - вірогідність порівняно з тією ж групою тварин у першому тестуванні.

*** P<0,05 - вірогідність порівняно з пренатально стресованими самцями.

У пренатально стресованих самців щурів на тлі застосування метилдофу при першому тестуванні також було продемонстровано подовження латентного періоду до перших садки, інтромісії та еякуляції (таблиця). Більше того, тривалість постєякуляторного рефрактерного періоду навіть перевищувала в 1,4 раза таку у пренатально стресованих щурів. Водночас, на відміну від пренатально стресованих тварин, у них збільшувалася кількість інтромісій та еякуляцій, що характерно для нормальних самців. Найбільше протекторні властивості метилдофу проявилися за умов другого тестування, на що вказує скорочення латентного періоду першої еякуляції та постєякуляторного рефрактерного періоду, а також збільшення кількості еякуляцій. Всі зазначені показники чоловічої статевої поведінки за своїми значеннями наближалися до норми. Лише латентний період до першої садки та першої інтромісії залишався таким самим, як у пренатально стресованих тварин.

Таким чином, узагальнюючи результати досліджень, можна дійти висновку, що фармакологічна блокада синтезу норадреналіну введенням метилдофу перед стресуванням вагітних щурів попереджає розвиток метаболічних і поведінкових порушень, характерних для ефектів пренатального стресу, а саме: зменшення ароматазної активності в ПД у критичному періоді СДМ і демаскулізація та фемінізація статевої поведінки у нащадків чоловічої статі.

Вважають, що індуковані пренатальним стресом зміни статевої поведінки у самців щурів за типом демаскулізації та фемінізації зумовлені, перш за все, відсутністю підвищення вмісту тестостерону в крові плодів чоловічої статі на 17-18-ту добу ембріонального розвитку, тобто у критичному періоді СДМ [4, 5]. Одним із безпосередніх наслідків такого гормонального дисбалансу є зниження ароматизації андрогенів у гіпоталамусі плодів [13] і новонароджених [1, 14] щурів, матері яких зазнали стресування протягом останньої третини вагітності. Ці

спостереження було підтверджено і в наших дослідженнях: індуковане пренатальним стресом зниження ароматазної активності було відмічено в ПД самців щурів раннього постнатального віку. Важливо зазначити, що виявлені зміни торкаються саме ПД (на протилежність МБГ) самців, де розташовано центр регуляції чоловічої статевої поведінки у гризунів. Морфологічним корелятом ранніх проявів впливу пренатального стресу на СДМ самців щурів є зменшення об'єму ядер нейронів супрахіазматичного та медіального преоптичного ядер гіпоталамуса [1].

За даними літератури, порушенням статевої поведінки у дорослих пренатально стресованих самців щурів можна запобігти введенням їх вагітним матерям тестостерону [15] або тирозину, амінокислотного попередника синтезу катехоламінів [16]. Превентивну дію тестостерону пов'язують як з активізацією утворення естрогенних метаболітів у мозку плодів чоловічої статі, так і з індукованим цим гормоном накопиченням катехоламінів у гіпоталамусі, а тирозину - з відновленням в гіпоталамусі вмісту норадреналіну, що знижується внаслідок стресу.

Цілком імовірно, що в наших дослідженнях протекторна дія метилдофу відносно ефектів пренатального стресу зумовлена його можливістю запобігати активації норадренергічної системи головного мозку, яка відіграє суттєву роль в реалізації стресових реакцій гіпоталамо-гіпофізарно-адренортикаральної системи (ГГАС) [17]. Це припущення стає цілком очевидним з огляду на здатність метилдофу проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і блокувати синтез норадреналіну в закінченнях адренергічних волокон, внаслідок чого не спрацьовує норадренергічний шлях передавання стресового збудження.

Як відомо, стресова активація ГГАС спричиняє гальмівний вплив на статеву систему тварин. Вважають, що зниження продукції лютеїнізуючого гормону – рилізинг гормону, яке виникає внаслідок стресового підвищення вмісту опіюїдів і глюкокортикоїдних гормонів, призводить до зменшен-

ня секреції ЛГ гіпофізом і, відповідно, до зниження вмісту тестостерону в крові [18]. У наших дослідженнях фармакологічна блокада синтезу норадреналіну метилдофу перед стресуванням вагітних шурів перешкоджала реалізації стимулювального впливу норадреналіну на активність ГГАС, що може спричиняти зменшення її гальмівного тиску на гонадну систему самців і відновлення балансу андрогенів. Оскільки тестостерон є субстратом ароматази в нейроендокриних структурах головного мозку, цілком очікуваною стає спостережувана в наших дослідженнях нормалізація процесів ароматизації тестостерону в ПД самців шурів у критичному періоді СДМ.

Зазначимо, що пренатальне застосування метилдофу спричиняло суттєву протекторну дію щодо демаскулізуючого ефекту пренатального стресу на статеву поведінку самців, але недостатньо впливало на його фемінізуючий ефект. Крім того, у пренатально стресованих на тлі дії метилдофу тварин з'являлися прояви гомо- та бісексуальної поведінки, які були відсутні у нормальних самців. Ці факти можна пояснювати послабленням впливу норадреналіну, який, як було раніше нами показано, відіграє роль індуктора андрогензалежної СДМ [19]. Не виключено також залучення в ці процеси й інших стресових чинників, зокрема опіоїдів, вміст яких підвищується в гіпоталамусі та аденогіпофізі вагітної матері під час хронічного стресування [20]. Показано, що введення екзогенних опіатів вагітним шурам відтворює ефекти пренатального стресу відносно фемінізації статевої поведінки у їх нащадків чоловічої статі [21, 22]. Додатковим аргументом на користь цього припущення є те, що блокада опіоїдних рецепторів налтрексоном під час їх стресування перешкоджає розвитку таких порушень [23, 24].

У цілому, підсумовуючи результати проведеного дослідження, можна дійти висновку про суттєву роль норадренергічної системи головного мозку в механізмах розвитку мета-

болічних та поведінкових розладів у самців шурів, зумовлених пренатальним стресом.

А.Г. Резников, Н.Д. Носенко, Л.В. Тарасенко, А.А. Лимарева

ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ТЕСТОСТЕРОНА В МОЗГУ И ПОЛОВОГО ПОВЕДЕНИЯ САМЦОВ КРЫС ПОСЛЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕТИЛДОФА И ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

Исследованы изменения ароматазной и 5 α -редуктазной активности в преоптической области (ПО) и медиобазальном гипоталамусе самцов крыс 10-дневного возраста, а также полового поведения у животных в возрасте 3 мес – потомков матерей, которые в последнюю неделю беременности (ежедневно с 15 по 21-й день) подвергались воздействию антагониста норадреналина метилдофа (400 мг/кг, перорально) за 30 мин до начала одночасового иммобилизационного стресса. Пренатальное стрессирование вызывало снижение ароматазной активности в ПО самцов крыс раннего постнатального возраста и нарушало половое поведение у молодых животных по типу феминизации (наличие лордозных реакций) и демаскулинизации (удлинение латентного периода до первой садки, первой итромиссии, первой эякуляции, а также увеличение постэякуляторного рефрактерного периода). Пероральное введение метилдофа перед стрессированием беременных крыс препятствовало ранним проявлениям влияния пренатального стресса на ароматазную активность в ПО и способствовало нормализации мужского полового поведения у самцов крыс, на что указывает сокращение латентного периода первой эякуляции и постэякуляторного рефрактерного периода, а также увеличение количества эякуляций. Полученные результаты свидетельствуют о существенной роли норадренергической системы головного мозга в механизмах развития метаболических и поведенческих нарушений у самцов крыс, вызванных пренатальным стрессом.

Ключевые слова: пренатальный стресс; метилдофа; метаболизм тестостерона; половое поведение; самцы крыс.

A. G. Reznikov, N.D. Nosenko, L.V. Tarasenko, A.A. Limareva

CHANGES IN THE BRAIN TESTOSTERONE METABOLISM AND SEXUAL BEHAVIOR IN MALE RATS PRENATALLY EXPOSED TO METHYLDOPA AND STRESS

The changes of aromatase and 5 α -reductase activities were studied in preoptic area (POA) and medial basal hypothalamus of 10-days-old and sexual behavior in 3-month-old male offsprings of rats exposed daily to noradrenaline antagonist methylidopa (400 mg/kg *per os*) 30 minutes prior to 1-hour immobilization during the last week of pregnancy (from 15th to

21st day). Prenatal stress caused aromatase activity lowering in the POA of developing brain and feminization (appearance of lordosis) and demasculinization of sexual behavior (prolongation of latent periods to the first mounting and first intromission as well as of the first ejaculation and postejaculation refractory period) in young male offspring. Oral methyl dopa used prior to pregnant females stressing prevented early effect of prenatal stress on aromatase activity in the POA and normalized the male sexual behavior in young male rats by shortening both latent period to the first ejaculation and postejaculation refractory period, and an increase of numbers of ejaculation. The data obtained indicate that brain noradrenergic system plays significant role in the mechanisms of metabolic and behavioral disturbances developing in male rats exposed to prenatal stress. Key words: prenatal stress; methyl dopa; testosterone metabolism; sexual behavior; male rats.

State Institution "V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

REFERENCES

1. Reznikov AG, Pyshak VP, Nosenko ND, Tkachuk SS, Myslitsky VF. Prenatal stress and neuroendocrine pathology. Tchernovtsy: Medakademia Publishers. 2004; 320 p. [Ukrainian].
2. Ward I. Prenatal stress feminizes and demasculinizes the behavior of males. *Science*. 1972;175:82-4.
3. Rohde W, Ohkawa T, Dobashi K, Arai K, Okinaga S, Dorner G. Acute effects of maternal stress on fetal blood catecholamines and hypothalamic LH-RH content. *Exp Endocr*. 1983;82(3):268-74.
4. Ward I, Weisz J. Maternal stress alters plasma testosterone in fetal males. *Science*. 1980;207:328-9.
5. Ward IL, Weisz J. Differential effects of maternal stress on circulating levels of corticosterone, progesterone and testosterone in male and female rat fetuses and their mothers. *Endocrinology*. 1984;114:1635-43.
6. Reznikov AG, Nosenko ND, Tarasenko LV, Sinitsyn PV, Polyakova LI, Mishunina TM. Neuroendocrine effects of prenatal exposure to exogenous glucocorticoids. *Russ Physiol J*. 2006;92(2):238-48. [Ukrainian].
7. Reznikov AG, Nosenko ND, Tarasenko LV. Opioids are responsible for neurochemical feminization of the brain in prenatally stressed males. *Neuroendocrinol Letts*. 2005;26(1): 35-8. [Ukrainian].
8. Reznikov AG, Nosenko ND, Tarasenko LV, Sinitsyn PV, Lymareva AA. Prenatal dexamethasone prevents early and long-lasting neuroendocrine and behavioral effects of maternal stress on male offspring. *Fisiol. J*. 2008;54(5):28-39. [Ukrainian].
9. Nosenko ND, Limareva AA, Reznikov AG. Preventive effect of nimodipine on early postnatal modifications of the protein spectrum in the brain of rats subjected to prenatal stress. *Neurophysiology*. 2012;44(1):20-5. [Ukrainian].
10. Nosenko ND, Sinitsyn PV, Reznikov AG. Role of calcium signaling in the development of prenatal stress-induced functional modifications of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Neurophysiology*. 2010;42(4):251-7. [Ukrainian].
11. MacLusky ND, Philip A, Hulburt C, Naftolin F. Estrogen formation in the developing rat brain: sex differences in aromatase activity during early postnatal life. *Psychoneuroendocrinology*. 1985;77(3):355-61.
12. Holson RR, Gough B, Sullivan P, Badger T, Sheehan DM. Prenatal dexamethasone or stress but not ACTH or corticosterone alter sexual behavior in male rats. *Neurotoxicol Teratol*. 1995;17:393-401.
13. Weisz J, Brown BI, Ward IL. [Maternal stress decreases steroid aromatase activity in brains of male and female rat fetuses]. *Neuroendocrinology*. 1982;35:374-9.
14. Murase J. The effect of maternal stress on aromatase activity in the perinatal rat brain. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1994;70:95-104.
15. Dorner G, Gotz F, Docke WD. Prevention of demasculinization and feminization of the brain in prenatally stressed male rats by perinatal androgen treatment. *Exp Clin Endocrinol*. 1983;81:88-90.
16. Rohde W, Ohkawa T, Gotz F, Stahl F, Tonjes R, Takeshita S, Arakawa S, Kambegawa A, Arai K, Okinaga S, Dorner G. Sex-specific effects on the fetal neuroendocrine system during acute stress in late pregnancy of rat and the influence of a simultaneous treatment by tyrosine. *Exp Clin Endocrinol*. 1989;94(1):23-42.
17. Douglas AJ. Central noradrenergic mechanisms underlying acute stress responses on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: adaptations through pregnancy and lactation. *Stress*. 2005;8(1):5-19.
18. Rivier C, Rivest S. Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. *Biol Reprod*. 1991;45:523-32.
19. Reznikov AG, Nosenko ND. It is possible that noradrenaline is the biogenic monoamine responsible for androgen-dependent sexual brain differentiation. *Exp Clin Endocrinol*. 1983;81:91-3. [Ukrainian].
20. Ohkawa T, Rohde W, Gotz F, Tonjes R, Stahl F, Arai K, Okinaga S, Dorner G. The effect of an acute maternal stress on endorphin and growth hormone releasing factor in the rat fetus. *Exp Clin Endocrinol*. 1988;91(1):35-42.
21. Kashon ML, Ward OB, Grisham W, Ward IL. Prenatal β -endorphin can modulate some aspects of sexual differentiation in rats. *Behav Neurosci*. 1992;106:555-62.
22. Ward OB, Orth JM, Weisz J. A possible role of opiates in modifying sexual differentiation. *Monogr Neural Sci*. 1983;9:194-200.
23. Keshet GI, Weinstock M. Maternal naltrexone prevents morphological and behavioral alterations induced in rats by prenatal stress. *Pharmac Biochem Behav*. 1995;50:413-9.
24. Ward OB, Monaghan EP, Ward IL. Naltrexone blocks the effects of prenatal stress on sexual behavior differentiation in male rats. *Pharmac Biochem Behav*. 1986;25:573-6.

Матеріал надійшов до редакції 03.03.2015