

Модуляція термінів пубертації та статевої поведінки щурів після пренатальної дії метилдопу, фенібуту та стресу

О.Г. Резніков, А.А. Лимарєва

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

Досліджено пренатальний вплив інгібітора синтезу норадреналіну метилдопу (400 мг/кг на добу), агоніста ГАМК фенібуту (100 мг/кг на добу), або іммобілізаційного стресування на тлі дії фенібуту на терміні статевого дозрівання та статево поведінку щурів. Препарати вводили вагітним тваринам перорально впродовж останнього тижня вагітності (з 15-ї по 21-шу добу). В експериментах із пренатальним стресом вагітних тварин іммобілізували щоденно по одній годині протягом такого самого проміжку вагітності. Частина з них отримувала фенібут за 30 хв до стресування. Застосування цього препарату у нестресованих тварин призводило до прискорення статевого дозрівання, а метилдопу або фенібуту – до розладів статевої поведінки потомства самців і самиць. Натомість фенібут послаблював демаскулізуючий та фемінізуючий ефекти пренатального стресу на статево поведінку самців, про що свідчить нормалізація тривалості латентних періодів садок та інтромісії, їх кількості та зменшення числа лордозних реакцій. Фенібут частково відновлював у цих тварин терміни статевого дозрівання. Отримані результати свідчать про залучення норадренергічних і ГАМК-ергічних механізмів до пренатального програмування статевої поведінки тварин, а також про можливість запобігання її порушень у дорослих, пренатально стресованих щурів активацією ГАМК-ергічних рецепторів. На підставі результатів цих і попередніх досліджень запропоновано концепцію дуалізму ефектів гормональних і нейротропних фармакологічних засобів, які застосовуються під час вагітності, згідно з якою вони можуть чинити шкідливий або протекторний вплив на репродуктивне здоров'я потомства та його здатність реагувати на стресогенні чинники.

Ключові слова: пренатальне програмування; пренатальний стрес; статево дозрівання; статева поведінка; фенібут; метилдопа; щури.

ВСТУП

Нейроендокринна система є інтегральним центром регуляції внутрішньої секреції, репродукції, метаболізму, статевої та інших видів поведінки, імунних процесів тощо. Фенотип нейроендокринної регуляції формується у ранньому періоді індивідуального розвитку, в основному, на стадії пренатального онтогенезу. Визначальними факторами цього процесу слугують як успадкована генетична програма, так і численні ендогенні регулятори, що здатні спричинити епігенетичну модуляцію експресії генів. До них на-

© О.Г. Резніков, А.А. Лимарєва

лежать гормони, цитокіни, нейромедіатори, метаболіти та інші чинники. У разі порушень цих регуляторних систем або таких екзогенних впливів на материнський організм, як стресогенні агенти, аліментарний дефіцит, гіпоксія, деякі лікарські засоби, ендокринні дизраптори тощо, програма індивідуального розвитку плоду зазнає епігенетичних перебудов, що може призвести до змін адаптивних реакцій, поведінки, розладів імунітету, метаболізму, серцево-судинних хвороб, безпліддя [1]. Зокрема, стан стресу під час вагітності, який характеризується порушеннями ней-

ромедіаторної та гормональної рівноваги в організмі матері та плоду, спричинює у людей і тварин різні прояви нейроендокринної патології [2–5].

Пренатальне програмування статевого дозрівання та асоційованої зі статеву належністю ссавців поведінкою відбувається під впливом статевих гормонів за участю нейромедіаторів гіпоталамуса. Однак роль останніх у статевій диференціації мозку та програмуванні інших нейроендокринних функцій і вищої нервової діяльності потребує подальшого вивчення [6]. Одним із методологічних шляхів з'ясування цього питання є використання нейротропних фармакологічних препаратів з відомим механізмом біологічної дії. З іншого боку, дослідження відтермінованих наслідків застосування психоактивних та нейротропних препаратів під час вагітності є важливим стосовно оцінки потенційного ризику для репродуктивного здоров'я потомства [7–9].

У попередньому дослідженні нами було показано, що фармакологічне обмеження активності норадренергічної ланки стресової реакції вагітних шурів на іммобілізацію за допомогою метилдопу запобігає індукованим пренатальним стресом розладам статевої поведінки самців [10]. Мета нашої роботи - дослідити ефекти пренатального застосування метилдопу та агоніста рецепторів ГАМК фенібуту стосовно термінів пубертації та статевої поведінки шурів, а також з'ясувати можливість запобігання патологічним проявам пренатального стресу за допомогою активації фенібуту стрес-лімітуючих ГАМК-залежних механізмів.

МЕТОДИКА

Досліди проводили на 18 вагітних шурах Вістар та їхніх потомках (n=100). Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні і вільному доступі до води в експериментально-відтворювальній клініці інституту. Умови утримання та використання

тварин відповідали вимогам Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.).

Метилдопу (Допегит, «EGIS Pharmaceuticals PLC», Угорщина) у щоденній дозі 400 мг/кг або фенібут (Ноофен, АТ «Олайнфарм», Латвія) у дозі 100 мг/кг, які суспендували в гелі Дорфмана (0,5 % карбоксиметилцелюлози у 0,9 %-му розчині хлориду натрію з доданням 0,4 % твіну-80 та 0,9 % бензилового спирту за об'ємними частками), вводили у шлунок через металевий зонд протягом 15–21 днів гестації. В окремі групи вагітних шурів у такі самі терміни відтворювали стресовий стан жорсткою іммобілізацією в положенні на спині, тривалістю 1 год щоденно протягом 15–21 днів гестації. Частина з них отримувала фенібут за 30 хв до сеансу стресування.

Показником завершення пубертації у самців шурів слугував термін опускання сім'яників у мошонку. У самиць реєстрували термін відкриття вагінального отвору, через добу після якого зазвичай настає перша овуляція. Статеву поведінку у них досліджували після досягнення 3–4-місячного віку.

Дослідження статевої поведінки самців за чоловічим і жіночим типами проводили за методикою Holson та співавт. [11] у приміщенні зі слабким червоним освітленням. Поведінку за чоловічим типом тестували двічі з інтервалом 1 тиждень, враховуючи, що на час другого тестування вони набули певний сексуальний досвід. Самців витримували протягом 4 год у темряві, потім поміщали на 5 хв у порожню клітку для адаптації, після чого підсаджували на 30 хв рецептивну оварієктомовану самицю, якій за 48 год перед тестуванням внутрішньом'язово вводили 0,1 мг діацетату естрадіолу («Sigma», США), а за 4 год перед тестуванням – 0,5 мг прогестерону («Біофарма», Україна) в олійному розчині. Показниками копулятивної поведінки слугували латентні періоди першої садки і першої інтромісії, кількість садок без інтромісій і загальна кількість інтромісій.

Для виявлення чутливості поведінкових центрів мозку до жіночих статевих гормонів і проявів жіночої статевої поведінки (лордозних реакцій) у самців їх кастрували за тиждень до тестування і вводили гормональні препарати за аналогічною самицям схемою, після чого підсаджували до сексуально досвідченого самця, який перебував у клітці щонайменше 5 хв. Тестування тривало протягом 10 хв або до 10 садок активного самця. Реєстрували кількість лордозних реакцій і вираховували лордозний індекс як відсоток кількості лордозних реакцій відносно загальної кількості садок активного самця.

Жіночу статеву поведінку самиць досліджували за методикою Sanchez та співавт. [12]. Гормональну підготовку самиць після оваріектомії і тестування поведінки при контакті з активним самцем виконували так само, як у кастрованих самців. Реєстрували ознаки процептивної поведінки (наближення, обнюхування статевих органів, підсакування, покусування вух) та рецептивну поведінку (кількість лордозних реакцій).

Результати статистично обробляли з використанням критерію *t* Стьюдента. Розрахунки здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Excel. В окремих випадках використовували непараметричний *U*-критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні. Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично вірогідною при значенні $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Статеве дозрівання. Ведення метилдопу вагітним нестресованим щурам не позначилося на термінах статевого дозрівання потомства самиць і самців. На відміну від нього, фенібут прискорював дозрівання самців в середньому на 5 діб. У потомства самиць також виявлено прискорення пубертатії – термін відкриття вагінального отвору збільшився в середньому на 4,5 доби (табл. 1). Пренатальний стрес спричинив значну затримку статевого дозрівання самців: термін опускання сім'яників у мошонку збільшився майже на 10 діб. Натомість на тлі введення фенібуту негативний вплив пренатального стресування пом'якшився – затримка пубертатії достовірно зменшилась удвічі, хоча й не було досягнуто контрольного значення у інтактних тварин. Таким чином, фенібут здійснював частковий протекторний ефект щодо порушень темпу статевого дозрівання у пренатально стресованих самців.

Статева поведінка самців. В усіх досліджених групах щури демонстрували процептивну поведінку стосовно нормальних самців або рецептивних самиць, тобто «цікавилися» потенціальним статевим партнером. Під впливом пренатального застосування метилдопу у молодих самців при першому тестуванні чоловічої статевої поведінки більш як удвічі подовжувалася тривалість часу до

Таблиця 1. Вплив пренатального застосування метилдопу, фенібуту та/або пренатального стресу на терміні статевого дозрівання щурів (доби після народження, $M \pm m$, $n=10$)

Група тварин	Відкриття вагінального отвору	Опускання сім'яників
Контроль 1	44,5 ± 0,80	40,0 ± 0,30
Метилдопа	44,2 ± 0,50	39,5 ± 0,17
Контроль 2	43,8 ± 0,20	38,8 ± 0,29
Фенібут	39,3 ± 1,03*	33,8 ± 0,13*
Пренатально стресовані	-	48,0 ± 0,21*
Пренатально стресовані і фенібут	-	43,5 ± 0,17*, **

* $P < 0,001$ порівняно з контролем, ** $P < 0,05$ порівняно з пренатально стресованими самцями (*t*-тест).

першої садки та першої інтромісії. Однак їх копулятивна активність збільшувалася: кількість інтромісій зросла у 1,5 раза. Проте при другому тестуванні ці відмінності зникали (ймовірно, завдяки набуттю сексуального досвіду), а кількість садок без інтромісій навіть зменшувалась (табл. 2).

Тестування жіночої статевої поведінки нормальних самців (n=10) після відповідної гормональної підготовки дало, як і очікувалось, негативний результат за всіма дослідженими показниками. Кардинально іншу картину спостерігали у самців, які зазнали пренатальної експозиції до метилдопу. Всі без винятку тварини (n=5) протягом 10-хвилинного тестування реагували лордозом на наближення нормального самця. Середня кількість лордозних реакцій дорівнювала 6,8, а лордозний індекс – 119,0. На додаток, деякі з них здійснювали садки (в середньому – 3,0 садок) на нормальних самців, що розцінюється як гомосексуальна поведінка. Таким чином, вони демонстрували бісексуальний тип статевої поведінки.

Під впливом пренатального застосування фенібуту у молодих самців шурів у першому тестуванні чоловічої копулятивної поведінки в контакт з рецептивними самицями майже не спостерігалось значних відмінностей від контрольних самців. Але кількість садок з інтромісіями була більш як у 1,5 раза змен-

шена порівняно з інтактним контролем, що вказує на послаблення чоловічого статевого перформенсу ($P < 0,05$). Це підтвердилось і при другому тестуванні (табл. 3).

Тестування жіночої статевої поведінки самців (n=5), які зазнали дії фенібуту у пренатальному періоді, виявило фемінізувальний ефект, подібний до наслідків введення метилдопу. Середня кількість лордозних реакцій дорівнювала 9,2, лордозний індекс – 100,0. Прояви гомосексуальної поведінки в них були відсутні.

Слід відмітити значні зміни чоловічої копулятивної поведінки пренатально стресованих самців (n=5) при контакт з рецептивними самицями, а саме, більш як триразове подовження тривалості латентних періодів першої садки і першої інтромісії в обох тестуваннях. І в першому, і в другому тестуваннях кількість садок з інтромісіями зменшувалась у 1,5–2 рази.

Негативний вплив пренатального введення фенібуту на копулятивну поведінку самців змінювався на протекторний ефект, якщо його вводили перед стресуванням вагітних шурів. Цей препарат повністю запобігав подовженню латентних періодів першої садки і першої інтромісії. Кількість садок з інтромісіями у пренатально стресованих самців, які отримували фенібут (n=5), збільшилась у 1,5 раза в обох тестуваннях і статистично

Таблиця 2. Показники чоловічої копулятивної поведінки самців шурів трьохмісячного віку після пренатальної дії метилдопу ($M \pm m$, n = 5 тварин у кожній групі)

Група тварин	Латентний період, с		Кількість садок	
	першої садки	першої інтромісії	без інтромісій	з інтромісіями
I тестування				
Контроль 1	37,2±4,9	40,4±5,3	5,8±0,9	17,8±3,9
Метилдопа	91,0±18,7*	93,0±17,6*	9,0±1,4	28,2±3,3*
II тестування				
Контроль 2	11,2±2,4**	15,2±2,6**	13,2±1,9**	22,6±1,3
Метилдопа	15,8±2,1**	16,8±2,1**	5,0±1,3*,**	28,2±3,2

* $P < 0,05$ порівняно з контролем, ** $P < 0,05$ порівняно з тією ж групою тварин у першому тестуванні

не відрізнялась від контролю ($P>0,05$), а різниця порівняно з пренатально стресованими тваринами у першому тестуванні наблизилася до рівня достовірності (див. табл. 3). Протекторна дія фенібуту виявилась і в тому, що він дещо послаблював фемінізувальний ефект пренатального стресу відносно статевої поведінки чоловічого потомства. Про це свідчить зменшення майже на третину кількості лордозних реакцій за час тестування жіночої статевої поведінки самців ($n=5$): в середньому з 10,0 у пренатально стресованих до 7,2 у випадку застосування фенібуту.

Статева поведінка самиць. У дорослих самиць, які народилися від щурів, котрим протягом 3-го тижня вагітності вводили метилдопу або фенібут, показники статевої поведінки за жіночим типом не змінювались порівняно з контрольними тваринами ($n=5$ у кожній групі). Вони виявляли активну процептивну і рецептивну поведінку, приймаючи позу лордозу кожного разу при наближенні

самця. Кількість лордозних реакцій і лордозний індекс – основний показник рецептивної поведінки самиць – протягом 10-хвилинного тестування статистично не відрізнялися від контрольних значень. У дослідах з метилдопою середня кількість лордозних реакцій дорівнювала 10,2, у контрольних тварин – 10,4, лордозний індекс – 123,6 і 104,0 відповідно. У дослідах з фенібутом ці показники становили 10,4 і 10,0 та 104,0 і 100,0 відповідно. Натомість статева поведінка за чоловічим типом в цих групах ($n=5$ у кожній) характеризувалась у всіх тварин появою садок на рецептивних самиць (в середньому 9,6 садок при застосуванні метилдопу і 8,6 – фенібуту) тобто квазікопулятивною поведінкою, тоді як у тварин контрольної групи така реакція була відсутня.

У ранньому онтогенезі нейромедіатори виконують функцію донервових індукторів диференціації нейронів і нейроендокриноцитів [13–15]. Статева диференціація мозку самиць відбувається відповідно до генетич-

Таблиця 3. Показники чоловічої копулятивної поведінки самців щурів трьохмісячного віку після пренатальної дії фенібуту та/або стресу ($M \pm m$)

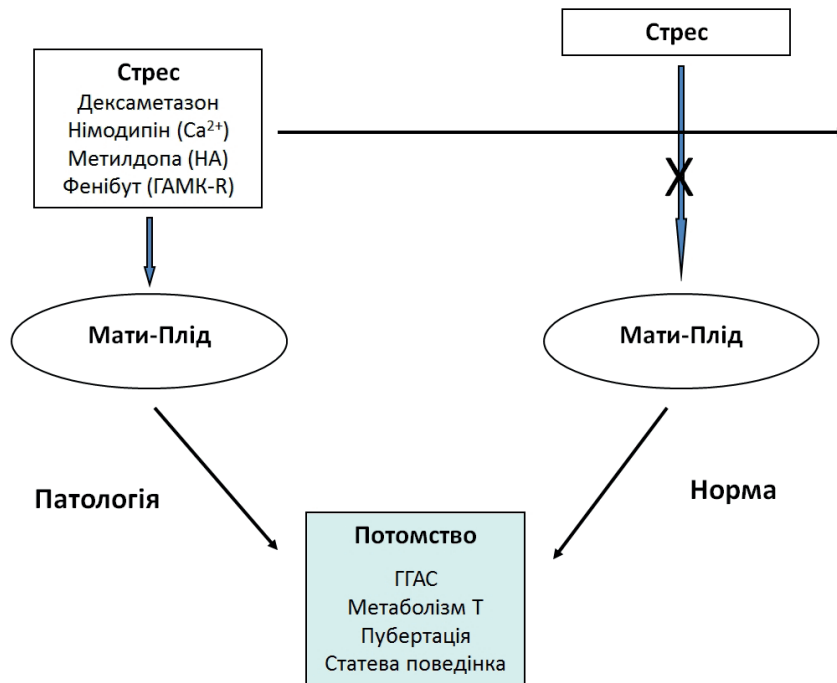
Група тварин	Латентний період, с		Кількість садок	
	першої садки	першої інтромісії	без інтромісій	з інтромісіями
I тестування				
Контроль ($n = 5$)	39,4±1,0	47,4±11,4	14,8±2,5	40,8±2,4
Фенібут ($n = 5$)	50,8±12,3	54,8±12,7	15,4±1,4	27,8±1,2*
Пренатально стресовані ($n = 4$)	126,0±32,1*	163,6±44,0*	13,6±0,7	22,4±2,4*
Пренатально стресовані і фенібут ($n = 5$)	27,0±12,0***	28,8±12,4***	14,4±1,9	33,4±5,8*
II тестування				
Контроль ($n = 5$)	4,0±1,1**	4,8±1,2**	11,0±3,2	43,0±5,9
Фенібут ($n = 5$)	7,0±1,4**	8,0±1,4**	5,8±1,1**	31,2±2,8*
Пренатально стресовані ($n = 4$)	12,2±2,5*, **	13,0±2,5*, **	12,2±1,4	29,4±1,6*, **
Пренатально стресовані і фенібут ($n = 5$)	4,0±0,6**, ***	5,0±0,6 **, ***	7,0±0,6**, ***	34,2±3,2

* $P<0,05$ порівняно з контролем, ** $P<0,05$ порівняно з тією ж групою тварин у першому тестуванні, *** $P<0,05$ порівняно з пренатально стресованими самцями (t -тест); n – кількість тварин.

ної програми індивідуального розвитку. Її результатом є здатність гіпоталамічних нейроендокринних центрів статевозрілих тварин реагувати на циркулюючі в крові естрогени оваріального походження активацією синтезу ЛГ-релізінг-гормону і, відповідно, гіпофізних гонадотропінів, що є необхідним для овуляції. Структури ЦНС, причетні до статевої поведінки, зберігають чутливість до жіночих статевих гормонів і стають частково рефрактерними до дії андрогенів. У самців процес маскулізації і дефемінізації мозку потребує участі секретованого власними сім'яниками тестостерону, а також норадреналіну як коіндуктора диференціації [2]. Розташований у медіально-преоптичній ділянці мозку гризунів центр чоловічої статевої поведінки і кора головного мозку набувають у статевозрілих самців здатності активуватися під впливом тестостерону (ймовірно, після його перетворення на естрадіол) [16]. Водночас втрачається властива самицям здатність гіпоталамуса реагувати збудженням на естрогенні

гормони, що є проявом дефемінізації. Таким чином, статеві гормони відіграють подвійну роль: програмуючу у ранньому онтогенезі та активуючу у статевозрілому віці. У щурів критичний період статевої диференціації мозку припадає на останні дні внутрішньоутробного розвитку та перші дні після народження.

У нашій роботі для подальшого аналізу ролі нейромедіаторів мозку в його статевої диференціації були застосовані фармакологічні речовини, які завдяки малим розмірам молекул проникають крізь плаценту і гематоенцефалічний бар'єр плоду. Для виявлення аномальної чутливості гіпоталамуса та інших структур ЦНС самців до жіночих статевих гормонів створювався штучний гормональний фон через кастрацію з наступним насиченням організму тварин естрадіолом і прогестероном. Аналогічно готували рецептивних самиць за допомогою оварієктомії і введення гормонів для тестування жіночої статевої поведінки самців. Отримано кількісні показники патологічних змін чоловічої



Дуалізм дії фармакологічних препаратів з різними біологічними мішенями на програмування розвитку нейроендокринної системи плоду: НА – норадренергічні механізми ЦНС, ГАМК-R – рецептори ГАМК, Т – тестостерон, ГГАС – гіпоталамо-гіпофізно-адреналова система

та жіночої поведінки дослідних самців і самиць. Вони свідчать про залучення норадренергічних і ГАМК-ергічних механізмів до пренатального програмування статевої поведінки тварин. Крім того, встановлено, що програмування нейроендокринної системи, відповідальної за ініціацію і завершення пубертатного процесу, також відбувається за участю ГАМК-ергічних рецепторів.

Слід зазначити, що не лише агоніст ГАМК (фенібут), але й антагоніст рецепторів ГАМК здатен порушувати розвиток нейроендокринних структур гіпоталамуса і програмувати аномальну поведінку. Наслідком цього можуть бути розлади у вигляді тривожно-депресивного синдрому [17].

На підставі отриманих результатів можна дійти висновку про певну роль послаблення ГАМК-ергічної системи в патогенезі порушень статевого дозрівання і статевої поведінки самців щурів, спричинених пренатальним стресом. З іншого боку, фенібут, що є агоністом рецепторів ГАМК, здатен здійснювати помірну превентивну дію відносно цих розладів. Ймовірно, це пояснюється активацією стрес-лімітуючої системи мозку, завдяки чому нівелюються порушення гормонального та нейромедіаторного балансу. Враховуючи, що пренатальний стрес спричинює порушення формування статевих відмінностей поведінки не лише у тварин, але й в людей [18], застосування фармакологічних протекторів за наявності стресу матері та плоду може виявитися доцільним. Водночас слід враховувати співвідношення користі та ризику їх застосування для здоров'я матері та плоду [19].

Аналізуючи результати власних досліджень і дані літератури [20], ми звернули увагу на дуалізм наслідків пренатальної експозиції плоду до нейротропних і гормональних лікарських засобів (рисунок). Вони можуть мати негативний вплив на програмування нейроендокринної регуляції фізіологічних функцій, а в умовах тривалого і досить важкого стресового стану материнського організму захищають мозок плоду, що розвивається, від негативної дії стресу.

А.Г. Резніков, А.А. Лимарева

МОДУЛЯЦИЯ СРОКОВ ПУБЕРТАЦИИ И ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС ПОСЛЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ МЕТИЛДОПА, ФЕНИБУТА И СТРЕССА

Исследовано пренатальное действие ингибитора синтеза норадреналина метилдопа (400 мг/кг в сутки), агониста ГАМК фенибута (100 мг/кг в сутки) или иммобилизационного стрессирования на фоне действия фенибута на сроки полового созревания и половое поведение самцов и самок крыс. Препараты вводили беременным крысам перорально в течение последней недели беременности (с 15-го по 21-й день). В экспериментах с пренатальным стрессом беременных животных иммобилизовали ежедневно по одному часу на протяжении такого же периода беременности. Часть из них получала фенибут за 30 мин до стрессирования. Применение фенибута у беременных нестрессированных животных приводило к ускорению созревания, а метилдопа или фенибута - к расстройствам полового поведения потомства самцов и самок. Однако фенибут ослаблял демаскулинизирующий и феминизирующий эффекты пренатального стресса на половое поведение самцов, о чем свидетельствует нормализация продолжительности латентных периодов садок и интромисий, количества садок с интромиссиями и уменьшение количества лордозных реакций. Фенибут частично восстанавливал у этих животных сроки полового созревания. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении норадренергических и ГАМК-ергических механизмов в пренатальное программирование полового поведения животных, а также о возможности предотвращения ее нарушений у взрослых, пренатально стрессированных крыс путем активации ГАМК-ергических рецепторов. На основании результатов этих и предыдущих исследований предложена концепция дуализма эффектов гормональных и нейротропных фармакологических средств, применяемых во время беременности, согласно которой они могут оказывать повреждающее или защитное влияние на репродуктивное здоровье потомства и его способность реагировать на стрессогенные факторы.

Ключевые слова: пренатальное программирование; пренатальный стресс; половое созревание; половое поведение; фенибут; метилдопа; крысы.

A.G. Reznikov, A.A. Limareva

MODULATION OF PUBERTY TERMS AND SEXUAL BEHAVIOR OF RATS AFTER PRENATAL EXPOSURE TO METHYLDOPA, PHENIBUT AND STRESS

We studied the effect of prenatal administration of methyl dopa (400 mg/kg bw per day), a norepinephrine synthesis inhibitor, phenibut (100 mg/kg bw per day), a GABA agonist, and immobilization stress on the background of phenibut on the

time of puberty and sexual behavior of male and female rats. Drugs were administered orally to pregnant rats during the last week (15-21 days) of pregnancy. In experiments with prenatal stress, pregnant animals were immobilized for one hour every day during the same period of the pregnancy. Some of them received phenibut 30 min before stressing. Administration of phenibut to non-stressed pregnant animals resulted in acceleration of maturation. Administration of methyl dopa or phenibut resulted in disorders of sexual behavior of the male and female offspring. However, phenibut weakened demasculinizing and feminizing effects of prenatal stress on the sexual behavior of males, as evidenced by normalization of the duration of the latent periods and intromissions, the number of mountings with intromission and fewer lordosis reactions. Phenibut administered partially restored the timing of puberty in these animals. The findings suggest the involvement of noradrenergic and GABA-ergic mechanisms in the prenatal programming of sexual behavior of animals, as well as the possibility of preventing sexual disorders in adults, prenatally stressed rats by activating the GABA-ergic receptor. Based on these results and previous studies, the concept of dualistic effects of hormonal and pharmacological neurotropic drugs used during pregnancy was suggested. According to the concept, noradrenergic and GABA-ergic mechanisms can have both damaging or protective effect on the reproductive health of offsprings and their ability to respond to stress.

Key words: prenatal programming; prenatal stress; puberty; sexual behavior; phenibut; methyl dopa; rats.

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

REFERENCES

- Messer LC, Boone-Heinonen J, Moonwane L, Wallack L, Thornburg KL. Developmental programming: priming disease susceptibility for subsequent generations. *Curr Epidemiol Rep.* 2015; 2:37-51.
- Reznikov AG. Hormone-neurotransmitter imprinting in the neuroendocrine control of reproduction. *Harwood Acad Publ, Harwood.* 1994.
- Reznikov AG, Pyshak VP, Nosenko ND, Tkachuk SS, Myslytsky VF. Prenatal stress and neuroendocrine pathology. *Tchernovtsy: Medakademia Publishers.* 2004. [Russian].
- Tkachuk OV, Tkachuk SS, Myslytsky VF. Up-to-date views to brain sexual dimorphism formation and mechanisms of its abnormality. *Clin Exper Pathol,* 2015;14:248-53. [Ukrainian].
- Vaiserman AM. Epigenetic programming by early- life stress: evidence from human populations. *Dev Dyn.* 2015; 244:254-65.
- Lenz KM, McCarthy MM. Organized for sex-steroid hormones and the developing hypothalamus. *Eur J Neurosci.* 2010; 32:2096-104.
- Reznikov AG. Preventive neuroendocrinology: this is time for gathering stones. *Visnyk NAS Ukraine.* 2003; 5:15-22. [Ukrainian].
- Salisbury AL, Ponder KL, Padbury JF, Lester BM. Fetal effects of psychoactive drugs. *Clin Perinatol.* 2009; 36:595-619.
- Hermansen TK, Melinder A. Prenatal SSRI exposure: effects on later child development. *Child Neuropsychol.* 2015; 21:543-69.
- Reznikov A.G., Nosenko N.D., Tarasenko L.V., Limareva A.A. Changes in the brain testosterone metabolism and exual behavior of male rats prenatally exposed to methyl dopa and stress. *Int J Physiol Pathophysiol.* 2016; 7:231-8.
- 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.
- Canchola E, Rodríguez-Medina M, Dueñas-Tentori H. Ca²⁺/calmodulin system: participation in the progesterone-induced facilitation of lordosis behavior in the ovariectomized estrogen-primed rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996; 54:403-7.
- Reznikov AG Sex hormones and brain differentiation. *Kiev: Naukova Dumka,* 1982. [Russian].
- Ugrumov MV. Hypothalamic catecholaminergic system in ontogenesis development and functional significance. In: *Phylogeny and Development of Catecholamine System* (eds. W. Smeets and Reiner T.), London, Cambridge Univ. 1994. [Russian].
- Ugrumov MV Neuroendocrine regulations in adult mammals and during ontogenesis. *Fiziol Zhurn. (Ukr.)* 2011; 57.84-5. [Russian].
- Hull EM, Dominguez JM. Sexual behavior in male rodents. *Horm Behav.* 2007; 52: 45-55.
- Stratton MS, Staros M, Budefeld T, Searcy BT, Nash C, Eitel C, Carbone D, Handa RJ, Majdic G, Tobet SA. Embryonic GABA(B) receptor blockade alters cell migration, adult hypothalamic structure, and anxiety- and depression-like behaviors sex specifically in mice. *PLoS One.* 2014; Aug 27;9(8):e106015. doi: 10.1371/journal.pone.0106015. eCollection 2014.
- Barrett ES, Redmon JB, Wang C, Sparks A, Swan, SH Exposure to prenatal life events stress is associated with masculinized play behavior in girls. *Neurotoxicol.* 2014; 41:20-7.
- Tsipkun AH. Reproductive safety and fetal risk of drugs. 2014; 5:15-20. [Ukrainian].
- Reznikov A.G. Animal research on prenatal factors of functional neuroendocrine disorders. *Reprod Endocrinol.* 2016; №3. 8-15.

Матеріал надійшов до редакції 22.11.2016