

Н.Д. Носенко

Вплив пренатального застосування метилдофа та фенібуту на формування стресової реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи в дорослих щурів у нормі та за умов її порушень внаслідок пренатального стресу

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Досліджено статеві особливості гормональної реакції кори надниркових залоз на гострий тест-стрес (одноденна іммобілізація) в дорослих щурів, матері яких впродовж останнього тижня вагітності (з 15-ї по 21-у добу) зазнавали іммобілізаційного стресування на тлі введення антагоніста норадреналіну метилдофа (400 мг/кг м.т. на добу) або агоніста ГАМК фенібуту (100 мг/кг м.т. на добу). Введення зазначених препаратів перед стресуванням вагітних щурів запобігало порушенням адренокортикальної реакції на гострий стрес у дорослих нащадків, що їх викликав пренатальний стрес. Гормональна реакція кори надниркових залоз на стресову стимуляцію наближалась до параметрів, притаманних нормальним тваринам: у самців за рахунок підвищення післястресового рівня кортикостерону в плазмі крові, а у самиць — його зниження. Введення метилдофа або фенібуту вагітним щурам, які не зазнавали іммобілізаційного стресування, справляло модифікуючий вплив на формування статевих відмінностей стресової реакції ГГАС у їх дорослих нащадків.

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Результати досліджень свідчать про суттєву роль норадренергічної та ГАМК-ергічної систем головного мозку в пренатальному програмуванні стресової реактивності ГГАС у нормі та за умов її порушень внаслідок пренатального стресу.

Ключові слова: пренатальний стрес, метилдофа, фенібут, гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальна система.

Формування адаптаційної системи значною мірою залежить від онтогенетичних чинників, що впливають на організм у період внутрішньо-утробного розвитку. Механізмом активного пристосування до змін різноманітних чинників довкілля є система стресових реакцій, яка визначає індивідуальну реактивність організму та його адаптивні можливості. Інтегральна фізіологічна реакція на стрес визначається співвідношенням стрес-реалізуючої та стрес-лімітуючої нейромедіаторних систем головного мозку, порушення якого може призводити до різноманітних функціональних розладів нейроендокринної системи. Такий дисбаланс може виникати внаслідок дії стресових чинників на ранніх етапах онтогенетичного розвитку організму.

Відомо, що стрес під час вагітності викликає комплекс нейрогормональних змін в організмі матері та плода, які із залученням імпринтингових механізмів програмують залежні від статі тварин порушення стрес-реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи (ГГАС) і чутливості усіх ланок цієї системи до регуляторних сигналів [1]. Функціональні порушення адаптаційної системи в пренатально стресованих тварин супроводжуються змінами експресії мРНК кортиколиберину та вмісту цього гормону у гіпоталамусі, щільності розподілу кортикостероїдних рецепторів, активності нейромедіаторних систем у певних ділянках мозку [2-4], а також змінами стану ГАМК-ергічної системи [5].

Раніше нами було встановлено роль кальцієвої сигналізації, ендогенних опіоїдів і глюкокортикоїдів в індукованих пренатальним стресом функціональних розладах ГГАС у дорослих тварин і визначено протекторні властивості деяких фармакологічних засобів (дексаметазону, налтрексону та німодипіну) стосовно цих порушень [1, 6-8]. Натомість механізми ранньої модифікації функції ГГАС, спричиненої пренатальним стресом, залишаються остаточно нез'ясованими. Зокрема, це стосується нейромедіаторних систем головного мозку. Виходячи з провідної ролі норадренергічної системи в реалізації дії стресових чинників, а ГАМК-ергічної системи — в її обмеженні, ми припустили залучення цих систем у розвиток по-

рушень стресової реактивності ГГАС, які виникають внаслідок пренатального стресу.

Мета роботи — проведення за допомогою антагоніста норадреналіну метилдофа та агоніста ГАМК фенібуту фармакологічного аналізу ролі норадренергічної та ГАМК-ергічної систем головного мозку у формуванні стресової реактивності ГГАС у дорослих щурів у нормі та за умов її порушень внаслідок пренатального стресу.

Матеріали та методи

Досліди проведено на дорослих нащадках щурів лінії Вістар (самцях і самицях, $n=148$) віком 6 міс., народжених від матерів, які були розподілені на 4 групи: 1) інтактні самиці; 2) самиці, які зазнавали хронічного стресу (імобілізація протягом 1 год) з 15-ї по 21-у добу вагітності; 3) самиці, яким вводили метилдофа (в дозі 400 мг/кг) або фенібут (у дозі 100 мг/кг) щодобово за 30 хв перед імобілізацією; 4) самиці, які в той же термін вагітності отримували метилдофа або фенібут. Кожен із досліджуваних препаратів вводили перорально через металевий шлунковий зонд у вигляді суспензії таблеткової маси, для приготування якої використовували гель Дорфмана: 0,5% карбоксиметилцелюлози в 0,9% розчині натрію хлориду з додаванням 0,4% твіну-80 (об'ємна частка) та 0,9% бензилового спирту (об'ємна частка).

Тварин утримували в однакових умовах віварію, на стандартному раціоні 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.

Стресову реактивність ГГАС оцінювали за гормональною реакцією кори надниркових залоз на дозований тест-стрес (імобілізація протягом 1 год). Умертвіння тварин проводили одразу по закінченні імобілізації під слабким ефірним наркозом. Кров, що відтікала з судин ший, збирали у гепаринізовані пробірки для визначення вмісту кортикостерону. Вміст кортикостерону в плазмі крові визначали флюориметричним мікрометодом [9].

Оригінальні дослідження

Статистичну обробку даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично вірогідною за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У контрольних щурів (самців і самиць) одноденний іммобілізаційний стрес супроводжувався підвищенням вмісту кортикостерону в плазмі крові (табл. 1, 2). Під впливом пренатального стресу в самців щурів амплітуда індукованого гострим стресом підйому рівня кортикостерону в плазмі крові вірогідно зменшувалась, а у самиць — помірно збільшувалася. Ці результати підтверджують отримані нами раніше дані про зміни стресової реактивності ГГАС у дорослих пренатально стресованих щурів [1].

Пероральне введення метилдофа вагітним тваринам перед початком їх стресування запобігало зазначеним змінам стресової реакції ГГАС у їх дорослих нащадків обох статей (табл. 1). Реакція ГГАС на стресову стимуляцію в них наближалась до параметрів, притаманних нормаль-

ним тваринам: у самців — за рахунок збільшення післястресового вмісту кортикостерону в плазмі крові, а у самиць — його зменшення ($p < 0,05$). Подібний ефект спостерігався й у пренатально стресованих щурів на тлі введення фенібуту (табл. 2). Причому в самців цієї дослідної групи амплітуда індукованого гострим стресом підвищення вмісту гормону навіть перевищувала таку у контрольних тварин (2,2 раза проти 1,8 раза в контролі). Базальний вміст кортикостерону в плазмі крові суттєво не змінювався.

Відносна маса надниркових залоз у самців за умов поєднаної пренатальної дії стресу та кожного з досліджуваних препаратів (метилдофа або фенібуту) збільшувалась, а у самиць не змінювалася порівняно з відповідними контрольними показниками (табл. 1, 2).

Введення метилдофа вагітним щурам, які не зазнавали іммобілізаційного стресування, справляло певний модифікуючий вплив на формування статевих особливостей стресової реактивності ГГАС у їх дорослих нащадків (рисунк). У самців щурів спостерігалось помірне посилення гормональної реакції кори надниркових за-

Таблиця 1. Вплив пренатальної дії стресу та метилдофа на масу надниркових залоз і вміст кортикостерону в плазмі крові дорослих щурів перед і після іммобілізації ($M \pm m$, $n=10$)

Група тварин	Кортикостерон, нмоль/л		Маса надниркових залоз, мг / 100 г маси тіла
	Перед іммобілізацією	Після іммобілізації	
Інтактні самці (контроль)	564,5±22,7	980,1±38,8*	12,4±0,5
Пренатально стресовані самці	488,8±19,5**	607,5±11,6* **	14,0±0,9
Пренатально стресовані самці на тлі введення метилдофа	541,8±23,3	809,7±78,0* ***	14,4±0,5**
Інтактні самиці (контроль)	619,2±59,8	1126,1±38,6*	26,6±1,3
Пренатально стресовані самиці	707,3±41,7	1394,9±35,6* **	34,0±2,0**
Пренатально стресовані самиці на тлі введення метилдофа	633,5±72,1	1090,7±90,0* ***	31,1±1,9

Примітка: вірогідність різниці $p < 0,05$ * — порівняно з базальним рівнем гормону у відповідній групі тварин; ** — порівняно з контролем відповідної статі; *** — порівняно з пренатально стресованими тваринами відповідної статі; n — кількість тварин у групі.

Таблиця 2. Вплив пренатальної дії стресу та фенібуту на масу надниркових залоз і вміст кортикостерону в плазмі крові дорослих щурів перед і після іммобілізації ($M \pm m$, $n=8-10$)

Група тварин	Кортикостерон, нмоль/л		Маса надниркових залоз, мг / 100 г маси тіла
	Перед іммобілізацією	Після іммобілізації	
Інтактні самці (контроль)	544,6±83,6	971,4±42,6*	12,8±0,4
Пренатально стресовані самці	479,8±27,2	646,6±19,4* **	15,9±0,5**
Пренатально стресовані самці на тлі введення фенібуту	571,2±85,8	1271,8±78,0* ***	15,2±0,4**
Інтактні самиці (контроль)	617,2±21,6	1140,7±22,8*	26,0±1,2
Пренатально стресовані самиці	671,6±51,8	1392,7±38,8* **	28,1±1,4
Пренатально стресовані самиці на тлі введення фенібуту	767,8±23,8**	1271,8±60,7* *	27,5±0,9

Примітка: вірогідність різниці $p < 0,05$ * — порівняно з базальним рівнем гормону у відповідній групі тварин; ** — порівняно з контролем відповідної статі; *** — порівняно з пренатально стресованими тваринами відповідної статі; n — кількість тварин у групі.

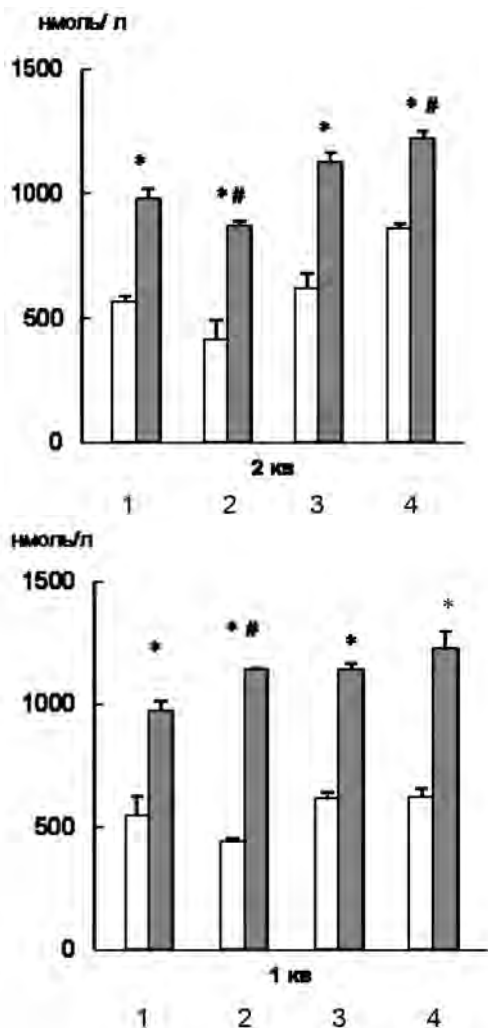


Рис. Вплив пренатального застосування метилдофа (А) або фенібуту (Б) на вміст кортикостерону в плазмі крові дорослих самців і самиць щурів перед і після гострого стресу.

Примітки: 1 — інтактні самці (контроль); 2 — дослідні самці; 3 — інтактні самиці (контроль); 4 — дослідні самиці. Світлі стовпчики — базальний вміст гормону, темні — після односторонньої тест-імобілізації. Вірогідність різниці $p < 0,05$ * — порівняно з базальним вмістом гормону в кожній окремій групі тварин; # — з післястресовим вмістом гормону в контрольних тварин відповідної статі; ^ — з базальним вмістом гормону у контрольних тварин відповідної статі.

доз на стресовий стимул: індукований гострим стресом вміст кортикостерону в плазмі крові підвищувався в 2,1 раза проти 1,7 раза в контролі. У самиць на тлі підвищення базального вмісту гормону в плазмі крові ($p < 0,05$), навпаки, амплітуда післястресового зростання рівня кортикостерону була значно меншою, ніж у контролі (1,4 раза проти 1,8 раза в контролі). Посилення стресової адреноренергичної реакції в дорослих самців щурів спостерігалось і за умов пренатальної дії фенібуту: рівень кортикостерону в плазмі крові після гострого стресу підвищувався в 2,6 раза проти 1,8 раза в контролі. З огляду

на те, що в нормі у самиць щурів стресова реактивність ГГАС вища, ніж у самців [10], можна припустити, що під впливом пренатальної дії метилдофа та фенібуту стресова реактивність ГГАС у дорослих щурів набувала ознак, притаманних тваринам протилежної статі. Цілком імовірно, що в розвитку спостережуваних змін важливу роль відіграють порушення як норадренергичних (блокування за умов застосування антагоніста норадреналіну метилдофа), так і ГАМК-ергічних механізмів (стимуляція за умов введення агоніста ГАМК фенібуту) регуляції ГГАС.

Отже, результати дослідження свідчать про суттєву роль норадренергичної та ГАМК-ергічної систем головного мозку в пренатальному програмуванні стресової реактивності ГГАС у нормі та за умов її порушень внаслідок пренатального стресу. Головним аргументом на користь останнього положення є встановлення протекторного ефекту метилдофа та фенібуту щодо індукованих пренатальним стресом змін стресової реакції ГГАС. Важливо зазначити, що ці ефекти спостерігалися за умов стресування вагітних щурів на тлі дії зазначених препаратів.

В аналізі можливих механізмів протекторної дії метилдофа необхідно враховувати його здатність блокувати синтез норадреналіну в закінченнях адренергічних волокон, внаслідок чого порушується передача стресового збудження в адренергічних синапсах. Це дає підставу припустити, що за умов стресування вагітних самиць на тлі введення метилдофа не спрацьовує норадренергічний шлях передачі стресового збудження, який відіграє суттєву роль в активації ГГАС [11]. З огляду на ці міркування превентивний ефект метилдофа щодо індукованих пренатальним стресом змін активності ГГАС є цілком можливим. Водночас слід відзначити, що в даному дослідженні протекторна дія метилдофа була досить помірною: реакція ГГАС на стресову стимуляцію лише наближалася до параметрів, притаманних нормальним тваринам. Це стає зрозумілим, якщо прийняти до уваги мультифакторний характер стресової реакції, до якої, крім норадреналіну, залучено й інші стресові чинники: кортиколіберин, вазопресин, опіоїдні пептиди тощо. Показано, що стресування вагітних щурів супроводжується підвищенням рівня опіоїдів в гіпоталамусі та аденогіпофізі матері та плода [12]. Опіоїди, у свою чергу, здатні змінювати процеси нейрогенезу прямою активуючою дією на ті нейронні системи, які залучено в процес формування ГГАС [12, 13]. Наші попередні дослідження продемонстрували, що введення бло-

Оригінальні дослідження

катора опіоїдних рецепторів налтрексону на тлі стресування вагітних самок запобігає розвитку змін стресової реактивності ГГАС у дорослих нащадків, що вказує на причетність опіоїдної системи до реалізації цього ефекту пренатального стресу [7]. Крім того, слід враховувати й роль вазопресину, який через взаємодію з рецепторами, розташованими в плазматичній мембрані кортикотропоцитів гіпофіза, потенціює стимулюючий ефект кортиколиберину на секрецію АКТГ [14]. Є повідомлення про те, що блокада центральних альфа-1-адренергічних рецепторів не запобігає стрес-індукованому підвищенню експресії мРНК кортиколиберину в паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса, які причетні до регуляції ГГАС [15]. Ґрунтуючись на цих фактах, можна припустити, що введення метилдофа вагітним тваринам перед їх стресуванням хоча й блокує норадренергічний шлях передачі стресового збудження, проте не перешкоджає вивільненню інших стресових чинників, які також можуть впливати на процес формування ГГАС.

Протекторну дію фенібуту стосовно індукованих пренатальним стресом змін активності ГГАС, швидше за все, пов'язано з його здатністю через взаємодію з ГАМК-рецепторами стимулювати пресинаптичне вивільнення ГАМК та її накопичення в синапсах, внаслідок чого посилюється ГАМК-ергічне гальмування нервових клітин [16]. Як відомо, роль ГАМК у регуляції стресової реакції визначається можливістю її впливу на різні ланки ГГАС [17], а також екстрагіпоталамічні структури через ГАМК-рецептори [18, 19]. Важливим механізмом впливу ГАМК на реалізацію стресових реакцій є колокалізація ГАМК із чинниками стрес-реалізуючої системи. Показано, що нейрони гіпоталамуса, які синтезують кортиколиберин і проопіомеланокортин, є ГАМК-ергічними [20], а більшість ГАМК-імунопозитивних нейронів блакитної плями в щурів водночас є норадренергічними [21, 22]. Крім того, ГАМК може безпосередньо впливати на гормонально-медіаторну відповідь надниркових залоз на стрес [23]. Ґрунтуючись на цих фактах, можна припустити, що стимуляція ГАМК-ергічних механізмів ЦНС за умов пренатального застосування агоніста ГАМК фенібуту перешкоджає розвиткові стресу, індукованого іммобілізацією вагітних тварин, і в такий спосіб послаблює його негативні ефекти щодо формування стресової реактивності ГГАС у дорослих нащадків.

Виявлення патогенетичних чинників і механізмів порушення стресової реактивності ГГАС у щурів із синдромом пренатального стресу до-

зволить визначити причини їх формування та становитиме підґрунтя для розробки нових підходів до профілактики та лікування захворювань стресогенного походження.

Список використаної літератури

1. Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д., Ткачук С.С., Мислицький В.Ф. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. — Чернівці: Медакадемія, 2004. — 320 с. (Reznikov O.G., Pishak V.P., Nosenko N.D., Tkachuk S.S., Mislitsky V.F. Prenatal stress and neuroendocrine pathology. — Chernivtsi: Medacademia, 2004. — 320 p.)
2. Plotsky P.M., Meaney M.J. Early postnatal experience alters hypothalamic corticotrophin-releasing factor (CRF) messenger-RNA, median-eminence CRF content and stress-induced release in adult rats // *Molec. Brain Res.* — 1993. — Vol. 18. — P. 195-200.
3. McCormick C.M., Smythe J.W., Sharma S., Meaney M.J. Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult rats // *Develop. Brain Res.* — 1995. — Vol. 84. — P. 55-61.
4. Takahashi L.K., Turner J., Kalin N. Prenatal stress alters brain catecholaminergic activity and potentiates stress-induced behaviour in adult rats // *Brain Res.* — 1992. — Vol. 547. — P. 131-137.
5. Пишак В.П., Ткачук С.С., Мислицький В.Ф. Роль ГАМК-ергічної системи мозку в механізмах обмеження стрес-реакції у інтактних та пренатально стресованих самців щурів // *Буковинський мед. вісник.* — 1998. — № 4. — С. 157-161. (Pishak V.P., Tkachuk S.S., Myslytsky V.F. Role of brain GABA-ergic system in the limitation mechanisms of stress reaction in intact and prenatally stressed male rats // *Bukovynskii med. visnyk.* — 1998. — № 4. — P. 157-161).
6. Носенко Н.Д. Особливості стресової реакції гіпоталамо-гіпофізарно-адренортикаральної системи у пренатально стресованих щурів за умов застосування дексаметазону // *Фізіол. журн.* — 2008. — Т. 54. — С. 22-27. (Nosenko N.D. Peculiarities of stress reaction on hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in prenatally stressed rats under dexametasone use // *Fisiol. Zhurn.* — 2008. — Vol. 54. — P. 22-27).
7. Носенко Н.Д. Пренатальне застосування налтрексону запобігає порушенням стресової реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адренортикаральної системи у щурів з синдромом пренатального стресу // *Ендокринологія.* — 2008. — Т. 13, № 1. — С. 146-150. (Nosenko N.D. Prenatal use of naltrexon prevents disorders in stress reactivity of hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in rats with prenatally stress syndrome // *Endocrinologia.* — 2008. — Vol. 13, № 1. — P. 146-150).
- Носенко Н.Д., Синицын П.В., Резников А.Г. Роль кальцієвої сигналізації в розвитку функціональних змін гіпоталамо-гіпофізарно-адренортикаральної системи, вызваних пренатальним стрессом // *Нейрофізіологія.* — 2010. — Т. 42. — С. 301-308. (Nosenko N.D., Sinitsyn P.V., Reznikov A.G. Role of calcium signaling in development of functional changes in hypothalamic-pituitary-adrenocortical system, induced by prenatal stress // *Neurofisiologia.* — 2010. — Vol. 42. — P. 301-308).
8. Балашов Ю.Г. Флюориметрический метод определения кортикостерона: сравнение с другими методами // *Физиол. журн. СССР.* — 1990. — Т. 76. — С. 280-283. (Balashov Yu.G. Fluorometric micromethod of corticosteron determination: comparison with other methods // *Fisiol. Zhurn. SSSR.* — 1990. — Vol. 76. — P. 280-283).
9. Анищенко Т.Г., Игошева Н.Б. Половые различия в стресс-реактивности у бодрствующих и анестезированных крыс при хирургическом стрессе // *Бюлл. эксперим. биол. мед.* — 1992. — Т. 113, № 1. — С. 26-28. (Anishchenko T.G., Igosheva N.B. Sex differences of stress reactivity in vigil and anaesthetized rats under surgical stress // *Bull. Experim. Boil. Med.* — 1992. — Vol. 113, № 1. — P. 26-28).
10. Douglas A.J. Central noradrenergic mechanisms underlying acute stress responses of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: adaptations through pregnancy and lactation // *Stress.* — 2005. — Vol. 8. — P. 5-19.
11. 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. — Vol. 91. — P. 35-42.

12. Zagon I.S., McLaughlin P. Identification of opioid peptides regulating proliferation of neurons and glia in the developing nervous system // *Brain Res.* — 1991. — Vol. 542. — P. 318-323.
13. Volpi S., Rabadan-Diehl C., Aguilera G. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis and stress adaptation // *Stress.* — 2004. — Vol. 7. — P. 75-83.
14. Kiss A., Aguilera G. Role of alpha-1-adrenergic receptors in the regulation of corticotropin-releasing hormone mRNA in the paraventricular nucleus of the hypothalamus during stress // *Cell. Mo. Neurobiol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 683-694.
15. Шевелева Г.А., Филимонов В.Г., Сизов П.И., Чеснокова Я.М. Экспериментальное исследование влияния фенибут и седуксена на развитие плода в последней трети беременности // *Акушерство и гинекология.* — 1991. — № 5. — С. 67-68. (Shebelova G.A., Filimonov V.G., Sizov P.I., Chesnokova Ya.M. Experimental examination of fenibut and seduxen effects on fetal development in last one third of pregnancy // *Acusherstvo i ginecologia.* — 1991. — № 5. — P. 67-68).
16. Мишуніна Т.М., Кононенко В.Я. Участь гамма-аміномасляної кислоти в регуляції функції гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз // *Ендокринологія.* — 1997. — Т. 2, № 1. — С. 83-93. (Myshunina T.M., Kononenko V.Ya. Participation of gamma-aminobutyric acid in regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal glands function // *Endocrinologia.* — 1997. — Vol. 2, № 1. — P. 83-93).
17. Pickel V.M., Vanbockstaele E.J., Chan J., Cestari D.M. Gabaergic neurons in rat nuclei of solitary tracts receive inhibitory-type synapses from amygdaloid efferents lacking detectable GABA-immunoreactivity // *J. Neurosci. Res.* — 1996. — Vol. 44. — P. 446-458.
18. Саульская Н.Б., Горбачевская А.И. Участие гиппокампальной формации в регуляции выброса ГАМК в прилежащем ядре в ходе эмбрионального условного ответа // *Росс. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* — 1998. — Т. 84. — С. 443-449. (Saulsdkaya N.B., Gorbachevskaya A.I. Participation of hippocampal formation in regulation of GABA excretion in adjoining nucleus during embryonal conditional reaction // *Ross. Fisiol. Zhurn. im. I.M. Sechenova.* — 1998. — Vol. 84. — P. 443-449).
19. Blasquez C., Jegou S., Feuilloley M., Rosier A., Vandesande F., Vaudry H. Visualization of gamma-aminobutyric acid A receptors on proopiomelanocortin-producing neurons in the rat hypothalamus // *Endocrinology.* — 1994. — Vol. 135, № 6. — P. 2759-2764.
20. Navarro C.E., Cabrera R.J., Donoso A.O. Interaction between glutamate and GABA on H-3-noradrenaline release from rat hypothalamus // *Brain Res. Bull.* — 1995. — Vol. 37. — P. 119-122.
21. Jijima K., Sato M., Kojima N., Ohtomo K. Immunocytochemical and in situ hybridization evidence for the coexistence of GABA and tyrosine hydroxylase in the rat locus coeruleus // *Anat. Rec.* — 1992. — Vol. 234. — P. 493-604.
22. Мишуніна Т.М., Кононенко В.Я., Калініченко О.В. Особливості впливу ГАМК-ергічних препаратів на перебіг гормонально-медіаторної реакції надниркових залоз на стрес за умов норми та фармакологічної адреналектомії // *Ендокринологія.* — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 259. (Myshunina T.M., Kononeko V.Ya., Kalinichenko O.V. Peculiarities of GABA-ergic preparations on hormonal mediatory reaction of adrenal glands to stress under normal conditions and pharmacological adrenalectomy // *Endocrinologia.* — 1999. — Vol. 4, № 2. — P. 259).

(Надійшла до редакції 17.07.2015 р.)

Влияние пренатального применения метилдофа и фенибут на формирование стрессорной реактивности ГГАС у взрослых крыс в норме и при ее нарушении вследствие пренатального стресса

Н.Д. Носенко

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Изучены половые особенности гормональной реакции коры надпочечных желез на острый тест-стресс (одночасовая им-

мобилизация) у взрослых крыс обоего пола, матери которых в течение последней недели беременности подвергались иммобилизационному стрессированию на фоне применения антагониста норадреналина метилдофа или агониста ГАМК фенибута. Введение метилдофа или фенибута беременным крысам перед их стрессированием препятствовало развитию нарушений адренокортикальной реакции на острый стресс у взрослых потомков, вызванных пренатальным стрессом. Гормональная реакция коры надпочечных желез на стрессорную стимуляцию приближалась к параметрам, характерным для нормальных животных: у самцов за счет повышения послестрессорного уровня кортикостерона в плазме крови, а у самок — его снижения. Введение указанных препаратов беременным крысам, которые не подвергались иммобилизационному стрессированию, оказывало модифицирующее влияние на формирование половых различий стрессорной активности ГГАС у взрослых потомков. Результаты исследования указывают на существенную роль норадренергической и ГАМК-эргической систем головного мозга в пренатальном программировании стрессорной реактивности ГГАС в норме и при ее нарушении вследствие пренатального стресса.

Ключевые слова: пренатальный стресс, метилдофа, фенибут, гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система.

Effect of prenatal use of methyl dopa and phenibut on the formation of stressor reactivity of HPA axis in adult rats under normal conditions and in disturbed state as a result of prenatal stress

N.D. Nosenko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The author has studied the gender features of hormonal response of adrenal cortex to acute test-stress (one-hour immobilization) in adult rats of both genders whose mothers were exposed during the last week of pregnancy to immobilization stress under use of Methyl dopa (a noradrenalin antagonist) or Phenibut (a GABA agonist). Methyl dopa or Phenibut administration to pregnant rats before their stressing prevented development of a disturbed adrenocortical response to acute stress in adult offspring, caused by prenatal stress. Hormonal response to adrenocortical stressor stimulation approached the parameters characterizing normal animals: in males by increasing post-stressor corticosterone level in blood plasma, and in females by decreasing it. Administration of these drugs to pregnant rats that did not undergo immobilization stress had a modifying effect on the formation of gender differences in stress-induced HPA axis activity in adult offspring. These findings point out a significant role of noradrenergic and GABAergic systems of the brain in prenatal programming of stress reactivity of the HPA axis under normal conditions and its disturbance due to prenatal stress.

Keywords: prenatal stress, Methyl dopa, Phenibut, hypothalamic-pituitary-adrenocortical system.