

О. Г. Резніков, Н. Д. Носенко, Л. В. Тарасенко, П. В. Сініцин, А. А. Лимарева

*Державна установа “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка
НАМН України”, 04114 Київ*

НЕЙРОЕНДОКРИННІ ТА ПОВЕДІНКОВІ ЕФЕКТИ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІЇ СТРЕСУ ТА АГОНІСТА ГАМК

Досліджено постнатальні нейроендокринні та поведінкові ефекти агоніста ГАМК фенібуту (100 мг/кг маси тіла на добу), який вводили щурам впродовж останнього тижня вагітності (з 15-ї по 21-у добу) за 30 хв до початку одногодинної іммобілізації. Застосування фенібуту попереджало викликане пренатальним стресом порушення процесів ароматизації тестостерону в преоптичний ділянку мозку самців щурів раннього постнатального віку, а також послаблювало фемінізуючий та демаскулізуючий вплив пренатального стресу на статеву поведінку молодих тварин. Крім того, фенібут спричиняв протекторну дію щодо індукованих пренатальним стресом порушень стресової реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи, проте не перешкоджав прояву ефекту пренатального стресу щодо змін адренкортикальної реакції на введення норадреналіну в третій шлуночок мозку у дорослих самців. Отримані дані свідчать, що стимуляція ГАМК-ергічних механізмів ЦНС перешкоджає розвитку стресу, індукованого іммобілізацією вагітних тварин, і таким чином послаблює його негативні нейроендокринні та поведінкові ефекти у нащадків чоловічої статі.

Ключові слова: пренатальний стрес, фенібут, нейроендокринна система, статеву поведінку, самці щурів.

Стрес під час вагітності викликає комплекс нейрогормональних зрушень в організмі матері і плоду, які із залученням імпринтингових механізмів програмують порушення нейроендокринної регуляції нейрохімічних процесів у мозку, що розвивається, а також статевої поведінки, систем репродукції та адаптації у дорослих нащадків [8, 29]. Проявами пренатальної стресової модифікації нейроендокринної системи є ранні постнатальні зміни метаболізму біогенних моноамінів, андрогенів та розподілення розчинних білків у секс-диморфних ділянках гіпоталамуса [8, 25]. Під впливом прена-

тального стресу відбувається фемінізація статевої поведінки у дорослих самців [28] та знижується фертильність у самиць щурів [15]. Віддалені ефекти пренатального стресу асоціюються зі змінами експресії мРНК кортиколиберину та вмісту цього гормону у гіпоталамусі, щільності розподілу кортикостероїдних рецепторів, активності нейромедіаторних систем у певних ділянках мозку, а також змінами стану ГАМК-ергічної системи [8, 21, 24, 26].

Пренатальний стрес порушує взаємодію стрес-реалізуючої та стреслімітуючої систем, змінює ак-

Відділ експериментальної андрології

О. Г. Резніков — зав. відділом, акад. НАМН України (reprod@i.com.ua)

Лабораторія нейро-гуморальної регуляції репродукції та адаптації

Н. Д. Носенко — зав. лабораторії, д.б.н.

Л. В. Тарасенко — пров.н.с., к.б.н.

П. В. Сініцин — пров.н.с., к.б.н.

А. А. Лимарева — н.с.

© О. Г. Резніков, Н. Д. Носенко, Л. В. Тарасенко, П. В. Сініцин, А. А. Лимарева, 2015.

тивність ГАМК-ергічних рецепторів [10]. У дорослих самців щурів під впливом пренатального стресу порушуються механізми зворотних зв'язків між ГАМК-ергічними рецепторами і кортикостероїдами [6]. Раніше нами було встановлено модифікуючий вплив пренатальних глюкокортикоїдів на ГАМК-ергічну регуляцію стресової реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи (ГГАС) [5, 7]. Проте, незважаючи на наведені факти, питання відносно ролі ГАМК-ергічної системи мозку в індукованих пренатальним стресом порушеннях нейроендокринної системи потребує подальшого вивчення.

Метою даного дослідження було провести за допомогою агоніста ГАМК фенібуту фармакологічний аналіз ролі стрес-лімітуючої ГАМК-ергічної системи головного мозку у розвитку нейроендокринних та поведінкових порушень, індукованих пренатальним стресом.

Матеріал та методи. Дослідження проводили на самцях щурів лінії Вістар раннього постнатального (10 діб, $n = 30$) та статевозрілого (3, 6 та 8 міс, $n = 59$) віку. Матері тварин експериментальних груп в останній тиждень вагітності (щодобово з 15-ї по 21-у добу) були піддані іммобілізаційному стресуванню протягом 1 год, причому частина з них — у комбінації з введенням фенібуту (100 мг/кг щодобово за 30 хв до початку іммобілізації). Препарат вводили перорально через металевий зонд у вигляді суспензії таблеткової маси, для приготування якої використовували гель Дорфмана: 0,5 % карбоксиметилцелюлози у 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 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.).

Метаболізм тестостерону досліджували в об'єднаних від двох тварин зразках тканин преоптичної ділянки (ПД) або медіобазального гіпоталамуса (МБГ). Ці структури головного мозку були обрані з урахуванням їх функціонального значення в нейроендокринній регуляції систем репродукції та адаптації. При досліді на самцях щурів віком 10 діб активність ферментів метаболізму тестостерону (ароматазного комплексу і 5 α -редуктази) вивчали за методом [20], який полягає у розділенні у тонкому шарі силікагелю та наступній радіометрії продуктів реакції, що утворилися внаслідок інкубування надосадової фракції (після цент-

рифугування при 1000 об./хв) 10 % гомогенату тканини з [1,2,6,7- ^3H] тестостероном.

Статеву поведінку самців щурів за чоловічим і жіночим типами вивчали за методикою [16]. В дослідження відбирали самців контрольної та піддослідних груп віком 3 міс. Статеву поведінку за чоловічим типом оцінювали протягом двох послідовних тижнів (1 раз на тиждень), поміщаючи самців на 30 хв у клітку з рецептивною самицею. Самець заздалегідь (за 1 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 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. Реєстрували такі показники чоловічої статевої поведінки: латентний період першої садки, першої інтромісії та першої еякуляції, кількість садок без інтромісій, кількість інтромісій та загальну кількість еякуляцій, а також рефрактерний постеякуляторний період — інтервал між еякуляцією та наступною першою садкою. Часові і кількісні характеристики статевої поведінки за чоловічим типом аналізували окремо для кожного тестування, оскільки для деяких параметрів (латентності першої садки, інтромісії та еякуляції, кількості еякуляцій) при I і II тестуваннях в межах кожної з досліджених груп тварин було відзначено наявність вірогідної різниці, що пов'язано з надбанням сексуального досвіду і формуванням стереотипних поведінкових реакцій.

Для вивчення статевої поведінки самців за жіночим типом їх було кастровано за тиждень до проведення дослідження. До тестування було проведено гормональну підготовку, як у оварієктомованих самиць. Сексуально досвідченого самця поміщали в клітку за 5 хв до тестування для його адаптування до умов дослідження. Після цього до нього підсаджували експериментального кастрованого самця. Дослідження тривало протягом 10 хв або до 10 садок активного самця. Лордозну поведінку оцінювали за лордозним коефіцієнтом (відсотковим співвідношенням лордозних реакцій до загальної кількості садок).

Стресову реактивність ГГАС щурів віком 6 міс оцінювали за гормональною реакцією кори надниркових залоз на гострий тест-стрес, викликаний одногодинною іммобілізацією. Знеживлення тварин проводили під легким ефірним рауш-наркозом відразу ж після закінчення іммобілізації. Кров

збирали у гепаринізовані пробірки для визначення вмісту кортикостерону.

Для вивчення норадренергічної реактивності ГАС за 8 дб до експерименту тваринам віком 8 міс, що перебували під хлоралгідратним наркозом, під стереотаксичним контролем у третій шлуночок мозку імплантували сталеву канюлю з мандреном [12], а за 24 год до початку досліду у праву зовнішню яремну вену вводили силастиковий катетер [14]. Під час основного досліду тварини мали змогу вільно пересуватись у клітці. За 1 год до експерименту катетер було подовжено поліетиленовою трубкою, заповненою розчином гепарину (50 Од/мл 0,9 % розчину NaCl). Мандрен заміняли внутрішньою канюлею, що була попередньо заповнена розчином норадреналіну бітартрату (*Koch Light Labs*, Великобританія). Інфузію норадреналіну бітартрату (10 мкг у 2 мкл 0,9 % апірогенного розчину натрію хлориду) проводили протягом 1 хв. Зразки крові для визначення концентрації кортикостерону відбирали із катетера до та через 30, 60 і 90 хв після інфузії норадреналіну. Рівень кортикостерону в плазмі крові визначали флуориметричним мікрометодом [1].

Статистичну обробку даних проводили з використанням *t*-критерію Стьюдента і непараметричного *U*-критерію Вілкоксона — Манна — Уїтні.

Результати та їх обговорення. Дослідження метаболізму тестостерону в дискретних ділянках мозку інтактних самців щурів віком 10 дб показало наявність більш інтенсивної ароматизації тестостерону в ПД, ніж в МБГ (рис. 1). Пренатальне стресування спричинило вірогідне зниження ароматизаційної активності в ПД і не вплинуло на активність ферменту в МБГ. Цілком очевидно, що ранні постнатальні зміни ароматизаційної активності в ПД, що асоціюється з центром регуляції чоловічої статевої поведінки, віддзеркалюють індуковані пренатальним стресом порушення нейрохімічних процесів у критичному періоді статевої диференціації мозку (СДМ) і є одним із механізмів реалізації дії пренатального стресу на статево поведінку дорослих самців щурів. На відміну від ароматизаційної активності 5 α -редуктазна активність (тобто сума утворених 5 α -дигідротестостерону і 5 α -андростан-3 α , 17 β -діолу) не зазнала змін в обох структурах мозку пренатально стресованих самців.

Застосування фенібуту перед стресуванням вагітних щурів запобігало розвитку індукованих пренатальним стресом ранніх постнатальних змін ароматизаційної активності в ПД у їхніх нащадків, що може свідчити на користь наявності протекторної дії препарату на процеси ароматизації тестостерону в структурах мозку, причетних до регуляції статевої поведінки у дорослих самців щурів. При

цьому 5 α -редуктазна активність виявилась незмінною в ПД та МБГ (див. рис. 1).

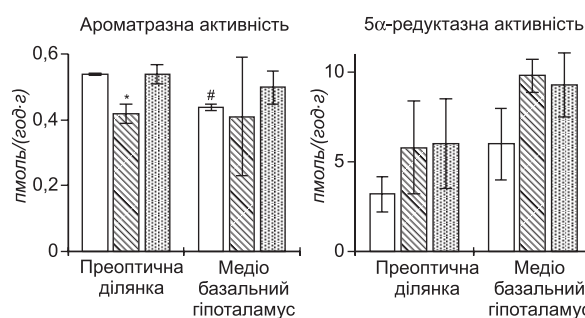


Рис. 1. Ароматазна та 5 α -редуктазна активність в преоптичній ділянці і медіобазальному гіпоталамусі самців щурів віком 10 дб після пренатальної дії фенібуту та стресу: світлі стовпчики — інтактні тварини (контроль), заштриховані стовпчики — пренатально стресовані, темні стовпчики — пренатально стресовані на фоні введення фенібуту. * — $P < 0,05$ порівняно з відповідним контролем, # — $P < 0,05$ порівняно з активністю ферменту в ПД контрольних тварин.

Віддаленим наслідком впливу пренатального стресу на СДМ є фемінізація та демаскулізація статевої поведінки самців щурів [28]. Результати проведених досліджень підтверджують це положення. У 100 % пренатально стресованих самців з'являлись компоненти жіночої статевої поведінки (лордозні реакції), які повністю відсутні у нормальних щурів (ефект фемінізації). Водночас у цих тварин істотно змінювались параметри чоловічої статевої поведінки (табл. 1): подовжувався латентний період до першої садки, першої інтромісії та першої еякуляції, збільшувався постеякуляторний рефрактерний період, що є свідченням порушення центрального і периферичного механізмів регуляції чоловічої статевої поведінки (ефект демаскулізації). Слід зазначити, що за умов другого тестування ці зміни були менш вираженими (величина досліджених показників зменшувалась в середньому в 1,4-2 рази), ніж при першому тестуванні, що є цілком очікуваним і пов'язано з надбанням сексуального досвіду. Натомість на фоні більш значного зниження (в середньому в 2,0-3,3 рази) значень контрольних показників індуковані пренатальним стресом порушення параметрів чоловічої статевої поведінки проявлялись сильніше. Кількість еякуляції вірогідно зменшувалась на 35 % за умов другого тестування, а кількість садок без інтромісії та кількість інтромісій істотно не відрізнялися від контрольних показників.

Застосування фенібуту вагітним тваринам перед їх стресуванням послаблювало деякі прояви

негативного впливу пренатального стресу на статеву поведінку в їх нащадків. Це виражалось у зменшенні на 28 % кількості лордозних реакцій (з 10 до 7,2, $P < 0,05$), а також у збільшенні кількості інтромісій та еякуляцій, що вказує на певний протекторний ефект фенібуту відносно індукованих пренатальним стресом порушень чоловічої статевої поведінки.

Таблиця 1

Статеву поведінку самців щурів віком 3 міс після пренатальної дії фенібуту та стресу, $M \pm m$

Показник	Інтактні (контроль) (n = 5)	Пренатально стресовані (n = 4)	Пренатально стресовані на фоні введення фенібуту (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 ^а	22,2 ± 1,6* ^а	19,2 ± 1,9 ^а
першої інтромісії	15,2 ± 2,6 ^а	31,7 ± 0,6* ^а	20,4 ± 2,0* ^а
першої еякуляції	18,4 ± 3,1 ^а	37,5 ± 1,2* ^а	25,0 ± 1,7* ^а
Постеякуляторний рефрактерний період, с	26,2 ± 6,1 ^а	50,5 ± 1,5* ^а	31,8 ± 1,7* ^а
Кількість			
садок без інтромісій	13,2 ± 1,9 ^а	13,5 ± 0,9 ^а	6,2 ± 1,2* ^б
інтромісій	22,6 ± 1,3	18,5 ± 2,3	23,2 ± 1,3
еякуляцій	27,2 ± 1,7 ^а	17,7 ± 1,3* ^а	22,8 ± 3,7

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами, ^б — $P < 0,05$ порівняно з пренатально стресованими тваринами, ^а — $P < 0,05$ порівняно з відповідною групою тварин у першому тестуванні.

Водночас у тварин цієї дослідної групи залишався подовженим латентний період до першої садки, першої інтромісії та першої еякуляції, а тривалість постеякуляторного рефрактерного періоду за умов першого тестування навіть перевищувала в 1,4 рази таку у пренатально стресованих щурів ($P < 0,05$). Кількість садок без інтромісій не змінювалась при першому тестуванні, проте за умов другого тестування вірогідно зменшувалась (в середньому в 2,1 рази) на фоні збільшення їх кількості у контрольних та пренатально стресованих самців щурів.

Результати дослідження стресової реактивності ГГАС підтверджують отримані нами раніше дані [8, 25] щодо послаблення гормональної реакції кори надниркових залоз на гострий дозований тест-стрес у

дорослих самців щурів, що їх викликає пренатальний стрес (рис. 2). Так, якщо у контрольних тварин рівень кортикостерону в плазмі крові після гострого стресу зростав в 1,8 рази, то у пренатально стресованих самців — лише в 1,3 рази. Введення фенібуту вагітним тваринам перед початком їх стресування запобігало розвитку цих порушень. При цьому амплітуда індукованого гострим стресом підвищення рівня кортикостерону в плазмі крові була навіть вищою, ніж в контролі. Базальний рівень кортикостерону в плазмі крові істотно не змінювався. Відносна маса надниркових залоз у пренатально стресованих щурів на фоні введення фенібуту — (15,9 ± 0,5) мг/100 г маси тіла, як і у пренатально стресованих тварин — (15,2 ± 0,4) мг/100 г маси тіла, була більшою порівняно з контрольним показником — (12,8 ± 0,4) мг/100 г маси тіла ($P < 0,05$).

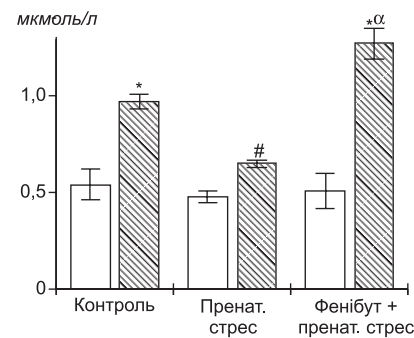


Рис. 2. Вплив пренатальної дії фенібуту та стресу на рівень кортикостерону в плазмі крові самців щурів віком 6 міс до (світлі стовпчики) та після (заштриховані стовпчики) гострого стресу; * — $P < 0,05$ порівняно з базальним рівнем гормону, # — $P < 0,05$ порівняно з післястресовим рівнем гормону в контрольних тварин, α — $P < 0,05$ порівняно з післястресовим рівнем гормону в пренатально стресованих тварин.

При дослідженні норадренергічної реактивності ГГАС у контрольних тварин реакція на внутрішньошлуночкове введення норадреналіну характеризувалася вірогідним зростанням рівня кортикостерону у плазмі крові на 30-й хв і нормалізацією його до початкового рівня на 60-й хв (табл. 2). Пренатальний стрес спричиняв пролонгацію адреноренергічної реакції у відповідь на інфузію норадреналіну в третій шлуночок мозку, за якою рівень кортикостерону в плазмі крові залишався підвищеним до 60 хв і вірогідно перевищував рівень гормону у самців контрольної групи в той же термін. До початкового рівня він спадав лише на 90-ї хв. Такий же профіль адреноренергічної реакції на центральну норадренергічну стимуляцію спостерігався й у самців, матері яких отримували

перед стресуванням фенібут. Водночас слід зазначити, що як вихідний рівень кортикостерону в крові цих тварин, так і рівні через 30, 60 і 90 хв після введення норадреналіну були вірогідно вищими (відповідно в 1,3, 1,3, 1,7 і 1,7 рази), ніж такі у самців контрольної групи. Отже, пренатальне застосування фенібуту спричиняло певний модифікуючий вплив на норадренергічну реактивність ГГАС у дорослих пренатально стресованих самців шурів, проте не перешкоджало прояву ефекту пренатального стресу щодо змін адренкортикальної реакції на введення норадреналіну в третій шлуночок мозку.

Таблиця 2

Рівень кортикостерону в плазмі крові самців шурів віком 8 міс після мікроінфузії норадреналіну в третій шлуночок мозку, нмоль/л ($M \pm m$)

Група	Вихідний рівень	Час після мікроінфузії норадреналіну, хв		
		30	60	90
Інтактні (контроль)	714,9 ± ± 67,4	961,7 ± ± 68,7*	766,6 ± ± 60,1	601,8 ± ± 54,9
Пренатально стресовані	854,2 ± ± 60,4	1152,2 ± ± 57,5*#	1258,6 ± ± 46,6*#	935,8 ± ± 56,6#
Пренатально стресовані на фоні введення фенібуту	951,6 ± ± 62,1*	1228,0 ± ± 47,3*#	1301,1 ± ± 44,6*#	1051,6 ± ± 50,6*

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем; # — $P < 0,05$ порівняно з відповідним показником контрольної групи.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що застосування агоніста ГАМК фенібуту перед стресуванням вагітних шурів запобігало або послаблювало розвиток індукованих пренатальним стресом нейроендокринних та поведінкових порушень, а саме: змін процесів ароматизації тестостерону в ПД в критичному періоді СДМ, фемінізації та демаскулінізації статевої поведінки, а також змін реакції ГГАС на стресову стимуляцію у дорослих нащадків чоловічої статі.

Як відомо, у механізмі регуляції стресових реакцій важливу роль відіграє стрес-лімітуюча ГАМК-ергічна система мозку, яка справляє гальмівний вплив на ГГАС за механізмом негативного зворотного зв'язку [17]. Згідно із сучасним уявленням, одним із провідних нейромедіаторів гальмування в ЦНС і на периферії є ГАМК. Роль ГАМК в регуляції стресової реакції визначається можливістю її впливу на різні ланки ГГАС [3], а також на

екстрагіпоталамічні структури через ГАМК-рецептори [9, 23]. Важливим механізмом впливу ГАМК на реалізацію стресових реакцій є колокалізація ГАМК з факторами стрес-реалізуючої системи. Встановлено, що нейрони гіпоталамуса, які синтезують кортиколіберин і проопіомеланокортин, є ГАМК-ергічними [13], а більшість ГАМК-іммунопозитивних нейронів блакитної плями у шурів водночас є норадренергічними [18, 22]. В механізмах ГАМК-ергічної регуляції секреції АКТГ кортикостероїдами за механізмом зворотного зв'язку беруть участь ГАМК-рецептори аденогіпофіза [19]. Крім того, ГАМК може безпосередньо впливати на гормонально-медіаторну відповідь надниркових залоз на стрес [4]. Зміни рівня кортикостероїдів і АКТГ в організмі впливають також на вміст, обмін, транспорт і рецепцію ГАМК в гіпоталамусі та гіпокампі, які є центрами нейроендокринної регуляції стресових реакцій [2].

Фенібут за механізмом дії є непрямий ГАМК-міметик. Він здатен проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр в ЦНС і через пресинаптичні ГАМК-рецептори сприяти пресинаптичному вивільненню ГАМК і накопиченню її в синапсах, що приводить до посилення ГАМК-ергічного гальмування нервових клітин [11]. Очевидно, що саме ці властивості фенібуту визначають його протекторну дію відносно ефектів пренатального стресу. Як відомо, ГАМК в ембріональному мозку з'являється на 15-ту добу [27]. Саме в цей термін за умовами наших експериментів починали стресування вагітних самиць на фоні введення фенібуту. Враховуючи колокалізацію ГАМК із факторами стресреалізуючої системи [13, 18, 22], а також можливість прямого впливу ГАМК на екстрагіпоталамічні структури [9, 23], центральні та периферичні ланки ГГАС [3, 4], що залучені до регуляції стресових реакцій, можна припустити, що введення агоніста ГАМК фенібуту вагітним самицям ще до початку їх стресування посилює стрес-лімітуючий ефект ГАМК-ергічної системи головного мозку щодо реалізації дії пренатального стресу.

Таким чином, з великою вірогідністю можна припустити, що стимуляція ГАМК-ергічних механізмів ЦНС перешкоджає розвитку стресу, індукованого іммобілізацією вагітних тварин, і таким чином послаблює його негативні нейроендокринні та поведінкові ефекти у нащадків чоловічої статі.

Список використаної літератури

1. Балашов Ю. Г. Флюориметрический микрометод определения кортикостерона: сравнение с другими методами // Физиол. журн. СССР. — 1990. — 76, № 2. — С. 280-283.

2. Мишунина Т. М., Кононенко В. Я. Гормональный контроль обмена гамма-аминомасляной кислоты в гипоталамусе и гиппокампе крыс // Укр. біохім. журн. — 1990. — **62**, № 6. — С. 71-79.
3. Мишунина Т. М., Кононенко В. Я. Участь гамма-аміномасляної кислоти в регуляції функції гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз // Ендокринологія. — 1997. — **2**. — С. 83-93.
4. Мишунина 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. — **4**, № 2. — С. 259.
5. Носенко Н. Д., Мишунина Т. М. Пренатальная модификация глюкокортикоидами ГАМК-эргической регуляции стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарно-адренортикальной системы у крыс // Нейрофизиология. — 2005. — **37**, № 3. — С. 244-249.
6. Пішак 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.
7. Резников А. Г., Носенко Н. Д., Тарасенко Л. В. и др. Нейроэндокринные эффекты пренатального воздействия экзогенных глюкокортикоидов // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2006. — **92**, № 2. — С. 238-248.
8. Резников А. Г., Пішак В. П., Носенко Н. Д. та ін. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. — Черновцы: Изд-во “Медакадемія”, 2004. — 320 с.
9. Саульская Н. Б., Горбачевская А. И. Участие гиппокампальной формации в регуляции выброса ГАМК в прилежащем ядре в ходе эмбрионального условного ответа // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 1998. — **84**, № 5-6. — С. 443-449.
10. Ткачук С. С., Пішак В. П., Мислицький В. Ф. Структурно-функціональна дезінтеграція стресреалізуючої та стреслімітуючої систем мозку як прояв модифікації гормон-медіаторного імпринтингу у самців щурів із синдромом пренатального стресу // Журн. АМН України. — 2003. — **9**, № 1. — С. 130-140.
11. Шевелева Г. А., Филимонов В. Г., Сизов П. И., Чеснокова Я. М. Экспериментальное исследование влияния фенибута и седуксена на развитие плода в последней трети беременности // Акушерство и гинекология. — 1991. — № 5. — С. 67-68.
12. Antunes-Rodrigues J., McCann S. M. Chemical stimulation of water, sodium chloride and food intake by injection of cholinergic and adrenergic drugs into the third brain ventricle // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1970. — **133**. — P. 1464-1470.
13. Blasquez C., Jegou S, Feuilleley M. et al. Visualization of gamma-aminobutyric acid (A) receptors on proopiomelanocortin-producing neurons in the rat hypothalamus // Endocrinology. — 1994. — **135**. — P. 2759-2764.
14. Harms P., Ojeda S. A rapid and simple procedure for chronic cannulation of the rat jugular vein // J. Appl. Physiol. — 1974. — **36**. — P. 391-392.
15. Herrenkohl L. R. Prenatal stress reduced fertility and fecundity in female offspring // Science. — 1970. — **206**. — P. 1097-1099.
16. Holson R. R., Gough B., Sullivan P. et al. Prenatal dexamethasone or stress but not ACTH or corticosterone alter sexual behavior in male rats // Neurotoxicol. Teratol. — 1995. — **17**. — P. 393-401.
17. Jacobson L., Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis // Endocrinol. Rev. — 1991. — **12**, № 2. — P. 118-134.
18. 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. — **234**. — P. 493-604.
19. Korbonits V., Trainer P., Edwards R. et al. Benzodiazepines attenuate the pituitary-adrenal responses to corticotropin-releasing hormone in healthy volunteers, but not in patients with Cushing's syndrome // Clin. Endocrinol. — 1995. — **43**. — P. 29-35.
20. MacLusky N. D., 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. — P. 355-361.
21. 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. — **84**. — P. 55-61.
22. Navarro C. E., Cabrera R. J., Donoso A. O. Interaction between glutamate and GABA on H³-Noradrenaline release from rat hypothalamus // Brain. Res. Bull. — 1995. — **37**. — P. 119-122.
23. 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. — **44**. — P. 446-458.
24. 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. — **18**. — P. 195-200.
25. Reznikov A. G., Nosenko N. D., Tarasenko L. V. et al. Early and long-term neuroendocrine effects of prenatal stress in male and female rats // Neurosci. Behav. Physiol. — 2001. — **31**, № 1. — P. 1-4.
26. Takahashi L. K., Turner J., Kalin N. Prenatal stress alters brain catecholaminergic activity and potentiates stress-induced behaviour in adult rats // Brain Res. — 1992. — **547**. — P. 131-137.
27. Vandempol A. N., Obrientan K., Cao V., Trombley P. Q. Embryonic hypothalamic expression of functional glutamate receptors // Neurosci. — 1995. — **67**, № 2. — P. 419-439.
28. Ward I. Prenatal stress feminizes and demasculinizes the behavior of males // Science. — 1972. — **175**. — P. 82-84.
29. Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2008. — **32**, № 6. — P. 1073-1086.

Одержано 17.03.2015

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ СТРЕССА И АГОНИСТА ГАМК

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

Государственное учреждение “Институт эндокринологии и обмена веществ
им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины”, 04114 Киев

Исследованы постнатальные нейроэндокринные и поведенческие эффекты агониста ГАМК фенибута (100 мг/кг массы тела в сут), который вводили крысам в течение последней недели беременности (с 15-го по 21-й день) за 30 мин до начала одночасовой иммобилизации. Применение фенибута предотвращало вызываемое пренатальным стрессом нарушение процессов ароматизации тестостерона в преоптической области мозга самцов крыс раннего постнатального возраста, а также ослабляло феминизирующее и демаскулинизирующее влияние пренатального стресса на половое поведение молодых животных. Кроме того, фенибут оказывал протекторное действие относительно индуцированных пренатальным стрессом нарушений стрессорной реактивности гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы, однако не препятствовал проявлению эффекта пренатального стресса в отношении изменений адренокортикальной реакции на введение норадреналина в третий желудочек мозга у взрослых самцов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что стимуляция ГАМК-эргических механизмов ЦНС препятствует развитию стресса, индуцируемого иммобилизацией беременных животных, и таким образом ослабляет его негативные нейроэндокринные и поведенческие эффекты у потомков мужского пола.

NEUROENDOCRINE AND BEHAVIORAL EFFECTS OF PRENATAL STRESS AND GABA AGONIST

A. G. Reznikov, N. D. Nosenko, L. V. Tarasenko, P. V. Sinitsyn, A. A. Lymareva

State Institution “V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS Ukraine”,
04114, Kyiv

Postnatal neuroendocrine and behavioral effects of GABA agonist fenibut (100 mg/kg b.w. per day) given to female rats during the last week of pregnancy (from day 15 to 21) 30 min prior to 1-hour immobilization were studied. The use of fenibut prevented prenatal stress-induced disorders of testosterone aromatization in preoptical brain area in male offspring of early postnatal age and weakened feminizing and demasculinizing effects of prenatal stress on sexual behavior in young animals. Besides, fenibut produced protective effect on prenatal stress-induced disorders of stress reactivity of hypothalamic-pituitary-adrenocortical system, but did not prevent effect of prenatal stress on adrenocortical reaction to norepinephrine administration into the third brain ventricle of adult males. The results obtained demonstrate that stimulation of GABA-ergic mechanisms of CNS prevents development of stress, induced by immobilization of pregnant animals, and thus weakens its negative neuroendocrine and behavioral effects in male offsprings.