

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

БАЙРАМОВ А. А.¹, ПРОШИН С. Н.², ГАВРИЛОВ Н. А.¹, ЛОСЕВ Н. А.³,
член-корреспондент РАМН САПРОНОВ Н. С.³

¹ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова»,

²ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
им. А. М. Никифорова» МЧС России,

³ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН»,
Санкт-Петербурге

Байрамов А. А., Прошин С. Н., Гаврилов Н. А., Лосев Н. А., Сапронов Н. С. Нейрохимические эффекты пренатального введения холинергических средств на постнатальное развитие моноаминергической системы головного мозга // Мед. акад. журн. 2010. Т. 10. № 1. С. 31–38. ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Росздора», 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8; ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург; ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12.

Пренатальное введение М- и Н-холинолитиков беременным самкам на 9–19 дни гестации приводит к отдаленным нейрохимическим изменениям в развитии нейромедиаторных систем мозга. В исследованных структурах мозга у потомств крыс обоих полов, подвергнутых пренатальному воздействию холинолитиков, отмечается значительное снижение концентрации дофамина (ДА), серотонина (5-ГТ), норадреналина (НА), изменение уровня их метаболитов и интенсивности оборота нейромедиаторов. Наибольший эффект на развитие нейромедиаторных систем мозга оказывает пренатальное введение Н-холинолитика ганглера на 9–11-й и 12–14-й дни гестации, со значительным снижением ДА-ергической, НА-ергической и 5-ГТ-ергической активности в гиппокампе и гипоталамусе у 2-месячных потомств крыс по сравнению с контрольным потомством. Выявлены межполовые различия в отдаленных эффектах пренатального воздействия М- и Н-холинолитиков на содержание медиаторов, в большей степени по содержанию ДА в исследованных структурах мозга. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что воздействие М- и Н-холинолитиков в критические периоды пренатального развития (9–11-е и 12–14-е сут гестации) может вызвать долговременные изменения в активности нейромедиаторных систем в структурах мозга, участвующих в регуляции поведенческих и нейроэндокринных функций развивающегося организма 2-месячных потомств крыс.

Ключевые слова: холинолитики, пренатальное воздействие, нейромедиаторы, потомства крыс, отдаленные эффекты.

Bairamov A. A., Proshin S. N., Gavrilov N. A., Losev N. A., Sapronov N. S. The neurochemical effects of prenatal exposure of cholinergic drugs on the brain postnatal monoaminergic system development // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 1. P. 31–38. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, 197022; Nikiforov Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Emercom of Russia, St. Petersburg; Institute for Experimental Medicine of the RAMS, St. Petersburg, 197376.

Prenatal exposure of M- and N-cholinolytics to pregnant females to produce the long-term neurochemical changes in development of brain neuromediator systems. In the investigated of brain structures, both at males, and at females of rats progenies, exposure to prenatal cholinolytics, significant decrease of DA, 5-HT, NA concentrations and change of level of their metabolites is marked. Prenatal exposure to N-cholinolytics of ganglerson to pregnant females on 9–19 gestational days exerts most appreciable long-term effect on neurotransmitter development, which leads to reduction of dopaminergic, noradrenergic and serotonergic activity in the hippocampus and hypothalamus at 2-month's rats progenies in comparison with control progeny. Is marked sexual dimorphism in the long-term effects of prenatal exposition of cholinolytics on DA concentration in the brain structures at 2-month's rats progenies. These results indicate, that exposure to M- and N-cholinolytics during the critical periods of prenatal development (9–11 and 12–14 gestational days) result in long-term changes in development of neuromediator systems in the brain structure, which participate in regulation of behavioral and neuroendocrinal functions at rats' offspring.

Key words: cholinolytics, prenatal exposure, neurotransmitters, rats' progeny, long-term effects.

Для корреспонденции: Байрамов А. А., академическая группа академика РАМН Ф. Г. Углова, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8; тел.: (812) 941-68-57, e-mail: alekber@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Пренатальное воздействие веществ (никотина, хлорорганических соединений и др.), обладающих холинотропными свойствами, способно вызвать нарушение онтогенетического развития основных нейромедиаторных систем головного мозга в перинатальном периоде [1, 10, 18, 20, 25, 26, 33]. Как установлено, при этом не только нарушаются процессы пролиферации и дифференцировки нейронов в «критические периоды» развития головного мозга эмбрионов, но и происходят долговременные нарушения в развитии синаптической функции нейронов мозга в постнатальном периоде, что влияет на поведенческую деятельность половозрелых потомств [1, 13, 27, 28].

Механизмы действия этих факторов опосредованы дисфункцией холинергической медиаторной системы, которая обладает полиморфностью действия на различные структуры и нейромедиаторные системы мозга, на центральную регуляцию различных функций организма. Помимо различных изменений, выявляемых в развитии и функционировании самой холинергической системы, установлены также нарушения в развитии основных медиаторных систем развивающегося мозга эмбрионов и отдаленные нейрохимические изменения в структурах головного мозга у потомств в постнатальной жизни. Воздействие никотина в пренатальном периоде приводит к стойкому изменению активности основных нейромедиаторных систем в структурах мозга в постнатальном периоде. Показано снижение ДА-ергической и 5-ГТ-ергической нейронной активности в структурах головного мозга на 15–22-й дни постнатальной жизни [9, 15–17, 23]. В период нейронального развития главной мишенью хлорорганических соединений (ХОС) являются проводящие пути холинергической системы [5, 6, 11, 22]. Нарушения 5-ГТ-ергической системы непосредственно в перинатальном онтогенезе также опосредованы дисфункцией холинергической системы, вызванной воздействием ХОС [2, 21]. Нейроповеденческое изменение у потомств, вызванное действием барбитуратов в период беременности, опосредовано дисрегуляцией холинергических проводящих путей. Доказано, что экспозиция фенobarбитала в 9–18 дни гестации приводит к нарушениям синаптической нейрональной передачи у потомств в постнатальной жизни [4, 29, 30, 32, 34].

В связи с большим вниманием к проблемам здоровья в перинатальном периоде множество исследований посвящены воздействию различных химических факторов и экологических токсикантов, обладающих холинотропными свойствами, на нейрональное развитие мозга в раннем онтогенезе. В то же время в литературе отсутствуют исследования, посвященные

перинатальным эффектам экспозиции селективных холиноблокаторов. Поэтому представляет интерес изучение развития центральных моноаминергических систем мозга у потомств крыс, подвергнутых пренатальному воздействию препаратов избирательного действия, селективных М- и Н-холинолитиков. С этой целью исследовали отдаленные эффекты пренатального воздействия М- и Н-холинолитиков метамизила и ганглерона, вводимых беременным самкам в разные сроки гестации, на нейрохимический статус некоторых структур мозга, участвующих в регуляции нейроэндокринной и поведенческих функций организма у 2-месячных потомств крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на крысах линии Wistar из питомника «Рапполово». Беременным самкам на разных сроках беременности (9–11-е, 12–14-е и 17–19-е сут гестации) производились трехразовые инъекции (1 раз в день) Н-холиноблокатора ганглерона (гидрохлорид γ -диэтиламино-1,2-диметилпропил-параизобутоксibenзойной кислоты) в дозе 10 мг/кг и М-холиноблокатора метамизила (хлоргидрата-1,2-диэтиламиноизопропилового эфира бензолкарбоновой кислоты) в дозе 2 мг/кг. Дозы препаратов определялись селективностью их холинолитического действия, поскольку в больших дозах в экспериментальных условиях проявляются элементы неспецифического действия данных препаратов (миорелаксация, заторможенность, угнетение исследовательской активности и др.). Опытные группы формировали по срокам пренатального введения препаратов и по половому признаку. Потомства интактных крыс являлись группой контроля. Для нейрохимических исследований использовали структуры мозга от 2-месячных потомств крыс. Животные были декапитированы без предшествующей анестезии, головной мозг немедленно погружали в жидкий азот. Гипоталамус и гиппокамп, выделенные в криостате при -20°C , хранились в жидком азоте до хроматографического анализа.

Нейрохимия. Концентрацию нейромедиаторов ДА, НА, 5-ГТ и их метаболитов в выделенных структурах мозга определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC-ED) в системе «Beckman System Gold» с электрохимическим детектором LC-4C. Выделенные структуры мозга гомогенизировали в охлажденной 0,1 N хлорной кислоте, центрифугировали при 14000 g в течение 7 мин при 4°C . Слой супернатанта фильтровали через 0,20-мм millipore фильтр. Часть супернатанта в количестве 20 мкл (объем петли инжектора) была введена в систему HPLC-ED. Разделение пиков проходило в хроматографической колонке SphereClone 5 μ ODS 2 (250 \times 4,60 mm) с предколон-

кой SecurityGuard (ODS 4 mm L × 3,0 mm ID) производства «Phenomenex». Аналитическое время пробега пробы в хроматографической колонке составляло 18 мин при изократической скорости 1.0 мл/мин. Подвижная фаза состояла из цитрат-фосфатного буфера (pH = 3,5), ацетонитрила (88 мл/л) и октансульфоной кислоты (0,18 ммоль/л). Идентификацию и чистоту хроматографических пиков, а также их количественную оценку осуществляли по отношению к пикам, полученным от внешних стандартов. Для оценки оборота ДА и 5-ГТ в структурах мозга были рассчитаны отношения 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) к дофамину (ДОФУК/ДА) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты к серотонину (5-ГИУК/5-ГТ), 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (МГФГ) к норадреналину (МГФГ/НА) от измеренных концентраций этих нейрохимических веществ.

Результаты исследования сравнивали с данными контроля и статистически обрабатывали методом вариационного анализа ANOVA с помощью программы Origin 7.0. Различия признавались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ полученных данных показал, что пренатальное введение беременным самкам холинолитиков центрального действия с избирательной М- и Н-холинергической активностью (метамизил и ганглерон) приводит к отдаленным изменениям актив-

ности моноаминергической системы мозга (ДА, НА и 5-ГТ) у 2-месячных потомств крыс.

1. Гиппокамп. Обмен ДА. У потомств крыс, подвергнутых пренатальному воздействию ганглерона, уровень ДА в гиппокампе был снижен в значительных пределах, 1,5–2,5 раза ($p \leq 0,001$). Наибольшее падение уровня ДА отмечали в группе с воздействием ганглерона на 9–11-е сут гестации (рис. 1). Хотя в группах с пренатальным воздействием метамизила содержание ДА в гиппокампе не было изменено. В группе М10 среди потомств с пренатальной экспозицией метамизила отмечали тенденцию к увеличению. Динамика ДОФУК в исследуемых группах по отношению к контролю была в целом противоположна содержанию ДА: отмечали значительное увеличение концентрации ДОФУК в группах Г10 и Г13 (соответственно на 21,7% и 26,3%, $p \leq 0,001$). Нейрохимический статус в гиппокампе у самцов, подвергнутых пренатальному воздействию холинолитиков, характеризовался значительным снижением концентрации ДА и изменением уровня его метаболита по сравнению с контрольным потомством.

Обмен НА. Полученные данные свидетельствовали о снижении содержания НА и увеличении концентрации его метаболита МГФГ, что приводило к снижению НА-ергической синаптической активности. У самцов крыс снижение концентрации НА в гиппокампе отмечали только в двух группах, подвергнутых пренатальному воздействию ганглерона в ранние сроки беременности, – Г10 и Г13 (соответственно 66,6% и 70,0%, $p \leq 0,001$). При этом содержание

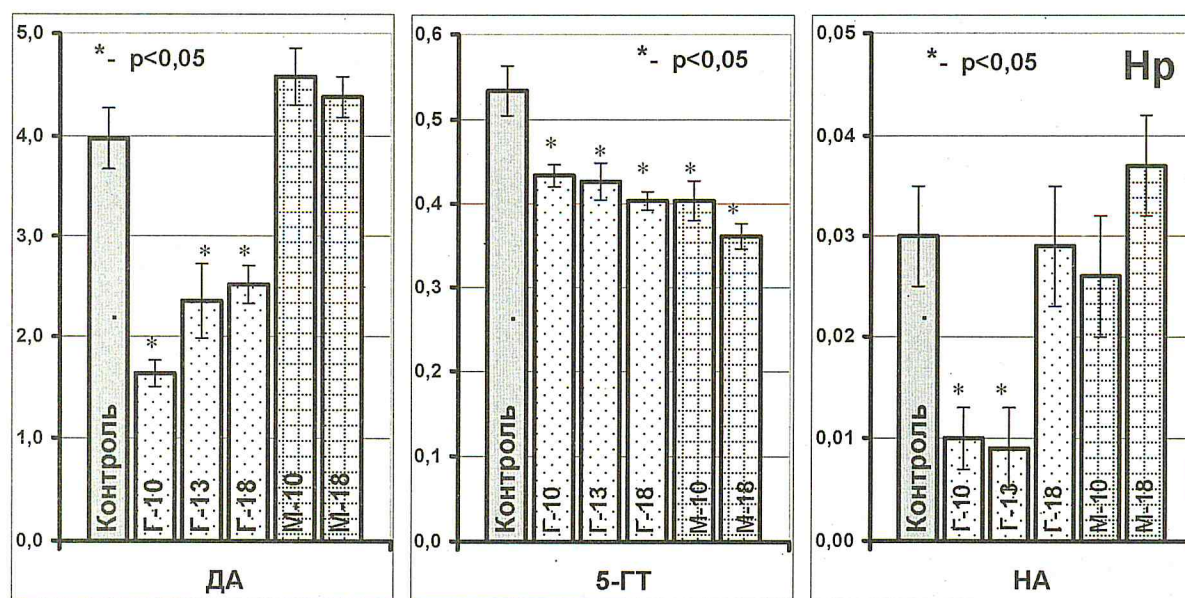


Рис. 1. Содержание нейромедиаторов дофамина, норадреналина и серотонина в гиппокампе у 2-месячных потомств-самцов крыс, подвергнутых воздействию ганглерона (Г) и метамизила (М) в разные сроки пренатального развития.

По оси ординат – содержание медиатора в нг/г сырой ткани.

Обозначения: Г10, Г13 и Г18 – группы с воздействием ганглерона на 9–11-е, 12–14-е и 17–19-е сут гестации соответственно, М10 и М18 – группы с воздействием метамизила на 9–11-е и 17–19-е сут гестации соответственно.

* $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе. На рис. 2 и 3, а также в таблице обозначения аналогичные

метаболита норадреналина МГФГ было увеличено во всех исследуемых группах в 1,5–2,0 раза.

Обмен 5-ГТ. В отличие от других нейромедиаторов уровень 5-ГТ в гиппокампе был снижен у всех групп обоих полов по сравнению с контрольным потомством. У потомств-самцов отмечалось достоверное уменьшение содержания 5-ГТ в пределах от 19,7% ($p \leq 0,01$) у Г10 до 32,6% ($p \leq 0,001$) у М18. Уровень метаболита серотонина 5-ГИУК в гиппокампе также был снижен в группах с пренатальным воздействием как метамизила, так и ганглера. Индексы отношения 5-ГИУК/5-ГТ были увеличены лишь в тех группах, в которых отмечалось снижение уровня медиатора.

Изучение оборота нейромедиаторов в гиппокампе показало, что у потомств крыс, подвергнутых воздействию холинолитиков, происходит усиление оборота основных медиаторов, приводящее к снижению концентрации этих нейромедиаторов в гип-

покампе. Отмечали увеличение оборота ДА в гиппокампе у потомств крыс, пренатально подвергнутых воздействию метамизилом (таблица), и достоверное увеличение оборота 5-ГТ в гиппокампе у потомств, подвергнутых пренатальному воздействию как метамизила, так и ганглера.

2. Гипоталамус. Обмен ДА. Нейрохимический статус ДА в гипоталамусе 2-месячных потомств крыс, подвергнутых пренатальному воздействию холинолитиков, характеризовался значительным снижением ДА-ергической активности по отношению к контролю (рис. 2). По сравнению с метамизилом пренатальное воздействие ганглера вызывало более значительные отдаленные изменения уровня ДА в гипоталамусе этих потомств. Концентрация ДА была снижена во всех группах – Г10–Г18 (31,7–36,9%, $p \leq 0,001$), с максимально низким значением в группе Г13. Среди потомств с пренатальным воздействием метамизила достоверное снижение ДА отмечали

Таблица

Оборот нейромедиаторов ДА и 5-ГТ в гиппокампе и гипоталамусе у 2-месячных потомств крыс, подвергнутых пренатальному воздействию М- или Н-холинолитика в разные сроки пренатального развития

Группы	Гиппокамп		Гипоталамус	
	ДА	5-ГТ	ДА	5-ГТ
Контроль	0,244±0,018	0,976±0,068	0,637±0,037	0,608±0,035
Г-10	0,228±0,026	1,120±0,061	0,470±0,023*	0,578±0,041
Г-13	0,194±0,022	1,192±0,078*	0,461±0,030*	0,636±0,028
Г-18	0,340±0,020*	1,134±0,062*	0,540±0,026	0,587±0,032
М-10	0,344±0,022*	1,240±0,059*	0,378±0,033*	0,538±0,039
М-18	0,402±0,031*	1,188±0,069*	0,490±0,041*	0,550±0,039

*Различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

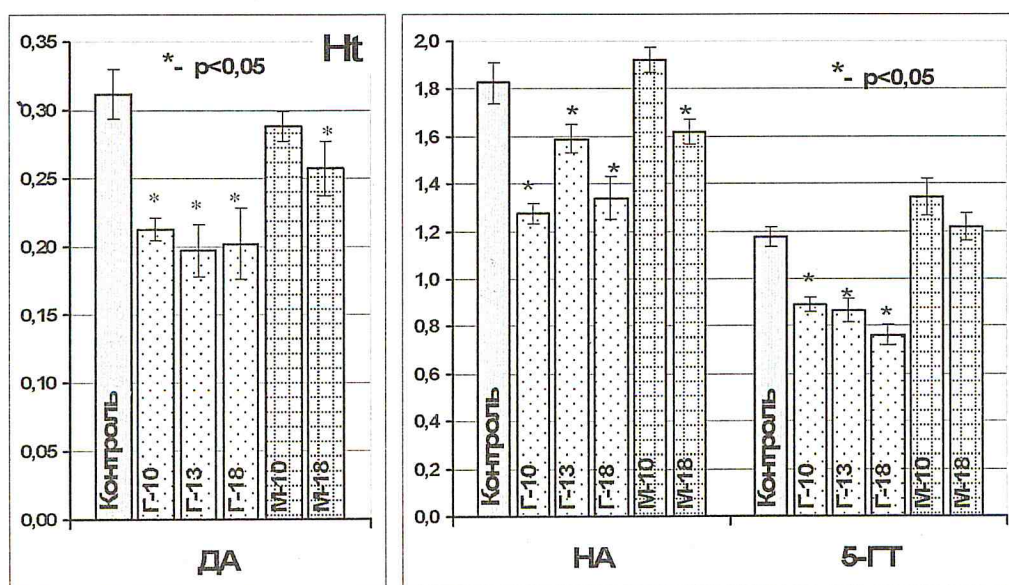


Рис. 2. Содержание нейромедиаторов дофамина, норадреналина и серотонина (нг/г сырой ткани) в гипоталамусе у 2-месячных потомств-самцов крыс, подвергнутых пренатальному воздействию ганглера или метамизила в разные сроки пренатального развития

лишь в группе М18 (17,6%, $p \leq 0,05$). Динамика изменения ДОФУК по отношению к контролю была аналогична динамике ДА: отмечали значительное падение концентрации ДОФУК во всех группах в 1,5–2 раза.

Обмен НА. Нейрохимический статус НА в гипоталамусе характеризовался повышением процессов деградации медиатора без усиления процессов синтеза. Во всех исследуемых группах как у самцов, так и у самок крыс отмечалось снижение уровня НА и повышение содержания МГФГ в гипоталамусе по сравнению с контрольным потомством. По сравнению с метамизилом концентрация НА в группах с пренатальным воздействием ганглера была снижена более значительно (в большей степени в группе Г10 – снижение на 26,2%, $p \leq 0,001$). При этом содержание метаболита МГФГ, напротив, во всех группах было повышено в 1,5–2,5 раза.

Обмен 5-ГТ. Динамика изменения 5-ГТ в гиппокампе была аналогична другим медиаторам: у потомств крыс отмечали более глубокие изменения в содержании 5-ГТ в группах Г10–Г18, где уровень медиатора был снижен в значительных пределах (соответственно 24,3–35,4%, $p \leq 0,001$). Тогда как в группах с метамизилом было отмечено повышение концентрации 5-ГТ в гипоталамусе (у потомств М10 на 14,2%, $p \leq 0,05$). Содержание метаболита 5-ГИУК в гипоталамусе всех исследуемых групп было аналогично динамике самого медиатора.

Наибольшие изменения оборота нейромедиаторов в гипоталамусе были выявлены в отношении ДА как у самцов, так и у самок крыс. Оборот ДА в гипоталамусе самцов у всех экспериментальных групп по сравнению с контролем был значительно снижен. Индекс отношения 5-ГИУК/5-ГТ был более стабильным, за исключением группы Г10 самок, у которых этот индекс был снижен. В этой же группе отмечали увеличение уровня 5-ГТ при стабильном содержании 5-ГИУК, что свидетельствует об усилении 5-ГТ-ергической синаптической активности в гипоталамусе. Оборот НА в гипоталамусе опытных групп был сравним с данными контрольной группы, хотя содержание медиатора и его метаболита было снижено во всех группах. Снижение уровня нейромедиатора и его основного метаболита свидетельствовало об уменьшении НА-ергической синаптической активности в гипоталамусе.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты этих исследований свидетельствуют, что введение М- и Н-холиноблокаторов беременным самкам в «критические периоды» пренатального развития эмбриона способно вызвать долговременные изменения в активности нейромедиаторных систем в исследуемых структурах мозга у потомств крыс в постнатальной жизни.

Известно, что химические препараты и экологические токсиканты, обладающие холинотропной активностью; вызывают продолжительные изменения в программировании медиаторных функций эмбрионального мозга с нарушением нормального онтогенеза нейромедиаторов ДА, 5-ГТ, НА и ацетилхолина в перинатальном периоде [1, 10, 18, 20, 25, 26, 33]. При этом действие многих химических факторов на нейромедиаторные системы развивающегося мозга опосредованы нарушениями активности холинергической системы. В механизме действия этих факторов на холинореактивную систему мозга отмечается в основном антихолинэстеразный или холиномиметический эффект воздействия. Поэтому провести параллели между полученными нами данными об эффектах М- и Н-холинолитиков на онтогенез нейромедиаторов и результатами других исследований можно лишь косвенно, а именно на основании свойств холинотропных веществ вызывать непосредственные и отдаленные нарушения нейромедиаторных систем развивающегося мозга в перинатальном периоде.

Результаты наших исследований показали, что воздействие М- и Н-холинолитиков в пренатальном периоде приводит к значительному снижению ДА-ергической активности в гиппокампе и в гипоталамусе потомств крыс по сравнению с контрольным потомством. Был отмечен половой диморфизм в эффектах пренатального воздействия М- и Н-холинолитиков на ДА-ергическую систему. Снижение концентрации ДА в структурах мозга у самцов было выявлено у потомств, которые подвергались пренатальному воздействию Н-холинолитика ганглера, а у самок – преимущественно с пренатальным воздействием М-холинолитика метамизила (рис. 3). В отличие от самок, у самцов крыс содержание ДА в гиппокампе в группах с пренатальным воздействием метамизила не было изменено. По сравнению с ганглерами в гипоталамусе этих же потомств изменения ДА были значительно менее выражены. Результаты различных исследований доказывают, что дефекты синаптической активности ДА в гиппокампе у потомств могут сопутствовать гиппокамп-связанным поведенческим дефицитам у половозрелых индивидов [29, 30, 32, 34].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что воздействие центральных М- и Н-холиноблокаторов, как и действие других широко известных препаратов с холинотропными свойствами (никотин, ХОС, барбитураты и др.), в пренатальном периоде вызывает долговременные изменения в активности нейромедиаторных систем в структурах мозга у потомств обоих полов. Среди этих холинотропных соединений наиболее важное место занимает никотин (в связи социальной проблемой курения), который является экзогенным лигандом

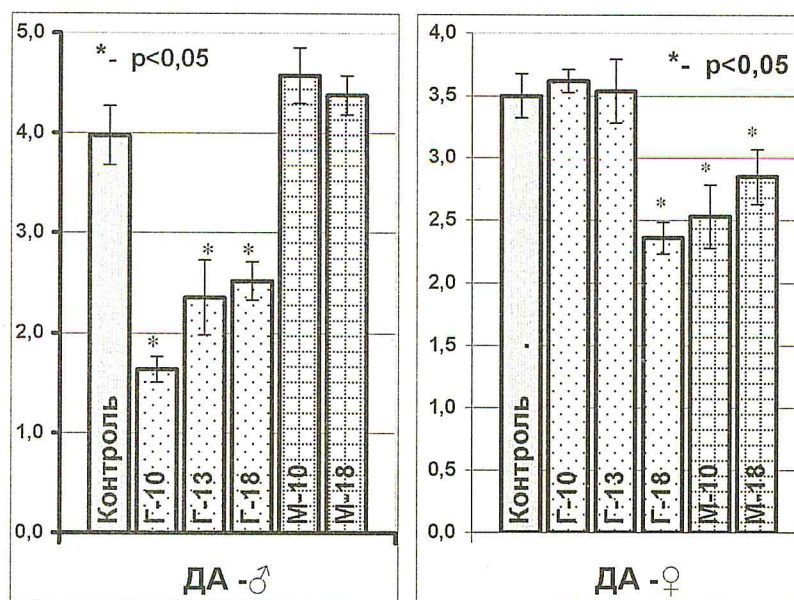


Рис. 3. Половой диморфизм по содержанию дофамина (нг/г сырой ткани) в гиппокампе 2-месячных потомств крыс, подвергнутых воздействию ганглерона или метамизила в разные сроки пренатального развития. Обозначения: ♂, ♀ – знаки генетического пола потомств, соответственно самцы и самки

Н-холинергического рецептора и в раннем онтогенезе действует как нейротератогенный фактор [8, 9, 19]. Пренатальное воздействие никотина приводит к стойкому изменению активности основных нейромедиаторных систем в структурах мозга в постнатальном периоде. Показано снижение ДА-ергической нейронной активности в переднем мозге и в коре мозга в 15–22 дни постнатальной жизни [9, 15, 16], изменение содержания 5-ГИУК, сокращение оборота 5-ГТ в переднем мозге и в мозжечке [17, 23]. Хроническое введение никотина беременным самкам приводило к уменьшению ДОФУК и гомованилиновой кислоты в переднем мозге у потомств 2,5-месячного возраста, снижался оборот ДА в переднем мозге у потомств обоих полов [17, 24].

Результаты исследований показали также значительное снижение серотонинергической синаптической активности у потомств крыс с пренатальным воздействием М- и Н-холинолитиков. В гиппокампе концентрация 5-ГТ была снижена у всех экспериментальных групп обоих полов по сравнению с контрольным потомством, хотя содержание 5-ГИУК при этом было сопоставимо со значениями контрольной группы. В гипоталамусе снижение содержания 5-ГТ и 5-ГИУК отмечали только у потомств с пренатальным воздействием ганглерона. Как в гипоталамусе, так и в гиппокампе опытных групп прослеживалась схожая динамика изменения обмена НА, а именно снижение содержания нейромедиатора и накопление его метаболита 5-ГИУК. Было отмечено также, что эти изменения были более выражены у потомств самок, чем самцов.

Нарушение серотониновых проекций, 5-ГТ-связывающих сайтов рецептора, и пресинаптического 5-ГТ транспорта у потомства крыс показано при пренатальном воздействии ХОС [2, 21], которые являются типичными нейротератогенными факторами. ХОС блокируют ацетилхолинэстеразу и повреждают проводящие пути холинергической системы в период нейронального развития в пренатальном онтогенезе [5, 6, 11, 22]. Нарушение 5-ГТ-ергической активности при воздействии ХОС опосредовано дисфункцией холинергической системы [2, 21]. Необходимо отметить, что в развивающемся мозге пренатальный 5-ГТ служит нейротрофным фактором, который влияет на дифференцирование клеток и региональную цитоархитектонику мозга в период его развития. Соответственно, нарушение 5-ГТ является одной из причин ХОС-вызванных нейроповеденческих аномалий у потомства [3, 7, 14, 31].

Несмотря на различные механизмы действия М- и Н-холинолитиков в организме, отдаленные эффекты этих препаратов на развитие основных медиаторных систем у потомств в основном являются однотипными, а именно ингибирующими метаболизм этих нейромедиаторов. Пренатальное воздействие селективных М- и Н-холинолитиков, подобно другим химическим препаратам и экологическим токсикантам с холинотропными свойствами, вызывает отдаленные изменения в программировании нейромедиаторных функций у 2-месячных потомств, которые, в свою очередь, могут участвовать в развитии нейроповеденческих аномалий, аппетентных и аффективных нарушений у половозрелых особей [3, 7, 12, 14, 31].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что воздействие М- и Н-холиноблокаторов в «критические периоды» пренатального развития вызывают долговременные изменения в активности нейромедиаторных систем в структурах мозга, участвующих в регуляции поведенческих и нейроэндокринных функций организма, у потомств обоих полов.

ВЫВОДЫ

1. Пренатальное воздействие М- и Н-холинолитиков у беременных самок на 9–19-е дни гестации приводит к отдаленным нейрохимическим изменениям в развитии нейромедиаторных систем мозга 2-месячных потомств крыс, что заключается в значительном снижении концентрации ДА, 5-ГТ, НА и изменении уровня их метаболитов в структурах мозга.

2. Наиболее значительные нейрохимические изменения в структурах головного мозга у 2-месячных потомств были выявлены при пренатальном введении Н-холинолитика ганглерона беременным самкам на 9–11-е и 12–14-е дни гестации, что проявлялось снижением синаптической активности исследуемых медиаторных систем мозга, в большей степени ДА-ергической активности в гиппокампе и гипоталамусе у 2-месячных потомств крыс, по сравнению с контрольным потомством.

3. Сравнительный анализ нейрохимических изменений у обоих полов показал наличие полового диморфизма в отдаленных эффектах пренатального воздействия М- и Н-холинолитиков в содержании нейромедиаторов в структурах мозга у 2-месячных потомств крыс.

Литература

1. Abreu-Villaca Y., Seidler F.J., Tate C.A. et al. Prenatal nicotine exposure alters the response to nicotine administration in adolescence: effects on cholinergic systems during exposure and withdrawal // *Neuropsychopharmacology*. 2004. Vol. 29. № 5. P. 879–890.
2. Aldridge J.E., Seidler F.J., Meyer A. et al. Serotonergic systems targeted by developmental exposure to chlorpyrifos: effects during different critical periods // *Environ. Health Perspect.* 2003. Vol. 111. P. 1736–1743.
3. Azmitia E.C. Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis // *Brain Res. Bull.* 2001. Vol. 56. P. 413–424.
4. Beer A., Slotkin T.A., Seidler F.J. et al. Nicotine therapy in adulthood reverses the synaptic and behavioral deficits elicited by prenatal exposure to phenobarbital // *Neuropsychopharmacology*. 2005. Vol. 30. P. 156–165.
5. Bloomquist J.R., Barlow R.L., Gillette J.S. et al. Selective effects of insecticides on nigrostriatal dopaminergic

6. Dam K., Garcia S.J., Seidler F.J., Slotkin T.A. Neonatal chlorpyrifos exposure alters synaptic development and neuronal activity in cholinergic and catecholaminergic pathways // *Dev. Brain Res.* 1999. Vol. 116. P. 9–20.
7. Dreyfus C.F. Neurotransmitters and neurotrophins collaborate to influence brain development // *Perspect. Dev. Neurobiol.* 1998. № 5. P. 389–399.
8. Fung Y.K. Postnatal behavioral effects of maternal nicotine exposure in rats // *J. Pharm. Pharmacol.* 1988. Vol. 40. P. 870–872.
9. Genedani S., Bernardi M., Bertolini A. Sex-linked differences in avoidance learning in the offspring of rats treated with nicotine during pregnancy // *Psychopharmacology*. 1983. Vol. 80. P. 93–95.
10. Icenogle L.M., Christopher N.C., Blackwelder W.P. et al. Behavioral alterations in adolescent and adult rats caused by a brief subtoxic exposure to chlorpyrifos during neurulation // *Neurotoxicol. Teratol.* 2004. Vol. 26. № 1. P. 95–101.
11. Karen D.J., Li W., Harp P.R. et al. Striatal dopaminergic pathways as a target for the insecticides permethrin and chlorpyrifos // *Neurotoxicology*. 2001. Vol. 22. P. 811–817.
12. Lauder J.M. Roles for neurotransmitters in development: possible interaction with drugs during the fetal and neonatal periods. In: *Prevention of Physical and Mental Congenital Defects* (Marois M., ed). New York. Alan R. Liss, 1985. P. 375–380.
13. Levin E.D., Slotkin T.A. Developmental neurotoxicity of nicotine / Slikker W., Chang L.W., eds. *Handbook of Developmental Neurotoxicology*. Academic Press. San Diego. 1998. P. 587–615.
14. Levitt P., Harvey J.A., Friedman E. et al. New evidence for neurotransmitter influences on brain development // *Trends Neurosci.* 1997. Vol. 20. P. 269–274.
15. Lichtensteiger W., Ribary U., Schlumpf M. et al. Prenatal adverse effects of nicotine on the developing brain // *Prog. Brain Res.* 1988. Vol. 73. P. 137–157.
16. Lichtensteiger W., Schlumpf M. Prenatal nicotine exposure: biochemical and neuroendocrine bases of behavioral dysfunction // *Dev. Brain Dysfunct.* 1993. № 6. P. 279–304.
17. Muneoka K., Ogawa E., Kamei K. et al. Prenatal nicotine exposure affects the development of the central serotonergic system as well as the dopaminergic system in rat offspring: involvement of route of drug administrations // *Dev. Brain Res.* 1997. Vol. 102. P. 117–126.
18. Oliff H.S., Gallardo K.A. The effect of nicotine on developing brain catecholamine systems // *Front Biosci.* 1999. Vol. 37. P. 883–897.
19. Peters M.A., Ngan L.L.E. The effects of totigestational exposure to nicotine on pre- and postnatal development in the rat // *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1982. Vol. 257. P. 155–167.
20. Qiao D., Seidler F.J., Abreu-Villaca Y. et al. Chlorpyrifos exposure during neurulation: cholinergic synap-

- tic dysfunction and cellular alterations in brain regions at adolescence and adulthood // *Brain Res. Dev.* 2004. Vol. 148. № 1. P. 43–52.
21. Qiao D., Seidler F.J., Padilla S., Slotkin T.A. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: what is the vulnerable period? // *Environ. Health Perspect.* 2002. Vol. 110. P. 1097–1103.
 22. Raines K.W., Seidler F.J., Slotkin T.A. Alterations in serotonin transporter expression in brain regions of rats exposed neonatally to chlorpyrifos // *Brain Res. Dev.* 2001. Vol. 130. P. 65–72.
 23. Ribary U. Nicotine in pregnancy: acute and persistent effects on central monoaminergic systems in rat fetus and offspring // *ETH.* № 7939. 1985.
 24. Ribary U. and Lichtensteiger W. Effects of acute and chronic prenatal nicotine treatment on central catecholamine systems of male and female rat fetuses and offspring // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989. Vol. 248. P. 786–792.
 25. Richardson J.R., Chambers J.E. Neurochemical effects of repeated gestational exposure to chlorpyrifos in developing rats // *Toxicol. Sci.* 2004. Vol. 77. № 1. P. 83–90.
 26. Robinson S.E. Effect of Prenatal Opioid Exposure on Cholinergic Development // *J. Biomed. Sci.* 2000. № 7. P. 253–257.
 27. Slotkin T.A. Prenatal exposure to nicotine: What can we learn from animal models? // Zagon I.S., Slotkin T.A., eds. *Maternal substance abuse and the developing nervous system.* Academic Press, San Diego. 1992. P. 97–124.
 28. Slotkin T.A. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004. Vol. 198. P. 132–151.
 29. Smith D.B., Goldstein S.G., Roomet A. A comparison of the toxicity effects of the anticonvulsant eterobarb (antilon, DMMP) and phenobarbital in normal human volunteers // *Epilepsia.* 1986. Vol. 27. P. 149–155.
 30. Steingart R.A., Abu-Roumi M., Newman M.E. et al. Neurobehavioral damage to cholinergic systems caused by prenatal exposure to heroin or phenobarbital: cellular mechanisms and the reversal of deficits by neural grafts // *Brain Res. Dev.* 2000. Vol. 122. P. 125–133.
 31. Turlejski K. Evolutionary ancient roles of serotonin: longlasting regulation of activity and development // *Acta Neurobiol. Exp.* 1996. Vol. 56. P. 619–636.
 32. Wallace S.J. *Studies on the effect of anticonvulsant drugs on the developing human brain.* Elsevier science publishers BV. Amsterdam, 1984. P. 133–151.
 33. Williams R., Ali S.F., Scalzo F.M. et al. Prenatal haloperidol exposure: effects on brain weights and caudate neurotransmitter levels in rats // *Brain Res. Bull.* 1992. Vol. 29. № 3–4. P. 449–458.
 34. Yanai J. An animal model for the effects of barbiturate on the development of the central nervous system // *Neurobehav. Terarol.* 1984. P. 111–132.