

ОТДАЛЕННЫЕ ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦЕНТРАЛЬНЫХ М- И Н-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ НА МОТИВАЦИОННЫЙ КОМПОНЕНТ ПОЛОВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПОТОМСТВ КРЫС

Е.В.Сташина*, А.О.Полетаева*, А.О.Зеленер*, А.А.Байрамов***, П.Д.Шабанов*

LONG-TERMS PRENATAL EFFECTS OF CENTRAL M- AND N- HOLINOBLOCKERS ON THE MOTIVATIONAL COMPONENT OF BEHAVIOR IN OFFSPRING OF RATS

E.V.Stashina*, A.O.Poletaeva*, A.O.Zelener*, A.A.Bayramov***, P.D.Shabanov*

* Институт экспериментальной медицины РАН, Санкт-Петербург, lana-stashina@mail.ru

** Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, alekber@mail.ru

Пренатальное воздействие ганглероном и в меньшей степени метамизилом приводит к значительным нарушениям мотивационного компонента половой функции у половозрелых потомств самцов, выражающихся в низких значениях проявления первичной половой активности, и увеличения латентности подхода и половой дисфункции после приобретения полового опыта. Среди причин нарушения половой функции у потомства можно отметить изменение гормонального фона у самцов крыс в виде значительного снижения уровня основного андрогена тестостерона, а также повреждение дофаминергических систем мозга, проявляющееся в снижении уровня дофамина. Результаты эндокринных исследований свидетельствуют об изменении гормонального фона у самцов крыс в виде значительного снижения уровня основного андрогена Тс, что является одной из причин нарушения половой функции у потомств. Пренатальная экспозиция холинотропным препаратам завершается альтерациями дофаминергических систем мозга у 20-дневных плодов крыс и у 2-месячных потомств, которые вовлечены в этиопатогенез поведенческих нарушений в пубертатном периоде.

Ключевые слова: пренатальное воздействие, М- и Н-холиноблокаторы, потомства крыс, половое поведение, отдаленные эффекты

Для цитирования: Сташина Е.В., Полетаева А.О., Зеленер А.О., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Отдаленные пренатальные эффекты центральных М- и Н-холиноблокаторов на мотивационный компонент полового поведения у потомств крыс // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №1(122). С.94-100. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).94-100](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).94-100).

Prenatal exposure to ganglioneuron and, to a lesser extent, metamizol leads to significant violations of the motivational component of sexual function in sexually mature offspring of males, expressed in low values of manifestation of primary sexual activity, and an increase in approach latency and sexual dysfunction after acquiring sexual experience. Among the causes of sexual dysfunction in offspring, one can note a change in the hormonal background in male rats, in the form of a significant decrease in the level of the main androgen testosterone, as well as damage to the dopaminergic systems of the brain, manifested in a decrease in the level of dopamine.

Keywords: prenatal exposure, M- and N-anticholinergics, offspring of rats, sexual behavior, long-term effects

For citation: Stashina E.V., Poletaeva A.O., Zelener A.O., Bayramov A.A., Shabanov P.D. Long-terms prenatal effects of central M- and N- holinoblockers on the motivational component of behavior in offspring of rats // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №1(122). P.94-100. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).94-100](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).94-100).

Введение

Важную роль в этиопатогенетических механизмах и закономерностях формирования половой функции и исследовании особенностей ее мотивационных аспектов (либидо) играет изучение нейрофизиологических детерминант и мозговых коррелятов этих нарушений, взаимодействия функциональных систем ЦНС, которые в сумме определяют характер реализации полового поведения как части репродуктивной функции. Начиная уже с самых ранних этапов индивидуального развития организма прослеживается тесное и сложное взаимодействие эндокринных систем и головного мозга. Мозговые структуры, прежде всего гипоталамус, не только дифференцируются под влиянием фетальных гормонов, но и сами могут непосредственно воздействовать как на эндокринную, так и на половую дифференцировку поведения [1-4].

Главным аспектом, представляющим большой интерес, является вопрос о влиянии препаратов нейромедиаторного типа действия на организм матери и плода, образующих во время беременности единую биологическую систему, крайне важную для реализации генетической программы развития мозга [4-6]. Любые нарушения в этой системе, возникающие во время беременности, могут вызывать ту или иную патологию либо формировать у потомков новые функциональные системы с изменением адаптивного поведения и социальных взаимоотношений [4,7-9].

Пренатальный период развития является ключевым для состояния здоровья организма в течение не только раннего онтогенеза, но и всей последующей жизни. Естественное нормальное течение эмбриогенеза может быть нарушено под влиянием многих факторов внешней среды, которые оказывают воздействие как на дифференцировку нейронов, так и на созревание

ние в них нейромедиаторных систем для связи с другими нейронами [10-14]. Головной мозг плода в критические периоды своего развития проявляет высокую чувствительность к воздействию экологических токсиантов и препаратов с холинотропными свойствами (никотина, хлорорганических соединений, барбитуратов и др.) [15-19]. Большинство факторов, воздействующих на развивающийся мозг в этот период, нарушает нормальный онтогенез нейромедиаторных систем норадреналина, серотонина, дофамина и ацетилхолина, которые оказывают наибольшее влияние на формирование и реализацию поведенческой деятельности в фертильном периоде [3,16,20-22].

Холинергическая система, холинорецепторы широко представлены в структурах мозга, связанных с процессами обучения, памяти и рядом других поведенческих актов [4,13,14,23]. Холинотропные вещества (лекарственные препараты, никотин, наркотики, алкоголь), действуя на нейроны мозга в эмбриональном периоде, приводят к формированию в этих клетках стойких изменений, сохраняющихся и после рождения. Это связано с тем, что некоторые свойства нейронов, определяющие их функциональные особенности после рождения, могут необратимо программироваться в эмбриогенезе [14,24-27].

Известно, что у самцов крыс мотивационный компонент ПП на центральном уровне, помимо нейрональных факторов, регулируется Тс, метаболизирующимся в Е₂, а эякуляционный — на периферическом уровне неароматизируемым ДГТ и лишь частично Тс [28]. Поэтому низкий уровень Тс у потомства мог бы способствовать альтерации как центрального мотивационного, так и периферического эякуляторного компонентов ПП.

В связи с изложенным, целью настоящей работы явилось изучение закономерностей изменения аппетита (мотивационного) компонента полового поведения у половозрелых самцов крыс в зависимости от гормонального статуса животных, подвергнутых пренатальному воздействию центральных М- и Н-холиноблокаторов.

Методы исследования

В работе было использовано потомство от 42 первородящих самок крыс линии Вистар. Все животные содержались в одинаковых условиях в виварии при свободном доступе к воде и стандартному корму. Все исследования проводились в утренние часы (10.00-13.00).

Эксперименты осуществляли в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986).

Введение холинотропных препаратов беременным самкам ($n = 42$) осуществляли трехкратно на 9-11 дни, 12-14 дни и 17-19 дни гестации. Метамизил — М-холиноблокатор (хлоргидрат 1,2-диэтиламиноизопропилового эфира бензойной кислоты) и Гангле-рон — Н-холиноблокатор (γ-диэтиламино-1,2-диметилпропил пара-изобутоксibenзойной кислоты гидрохлорид) растворяли в 0,9% растворе NaCl и вводили внутримышечно дозах 2,0 мг/кг и 10,0 мг/кг соответ-

ственно. Применяемые вещества вводили в объеме 0,1 мл каждой особи. Контрольным крысам вводили эквивалентное количество растворителя.

Формирование опытных групп проводилось на основании срока пренатального воздействия препарата: 1-я группа — контрольные самцы (контроль 1), 2-я группа — самцы, родившиеся от матерей, получавших метамизил на 9-11 дни гестации (М-10), 3-я группа — самцы, родившиеся от матерей, получавших метамизил на 12-14 дни гестации (М-13), 4-я группа — самцы, родившиеся от матерей, получавших метамизил на 17-19 дни гестации (М-18), 5-я группа — самцы, родившиеся от матерей, получавших гангле-рон на 9-11 дни гестации (Г-8), 6-я группа — самцы, родившиеся от матерей, получавших гангле-рон на 12-14 дни гестации (Г-13), 7-я группа — самцы, родившиеся от матерей, получавших гангле-рон на 17-19 дни гестации (Г-18). Сокращенные буквенные обозначения опытных групп были составлены по следующей схеме: название препарата и обозначение второго дня в ходе их трехкратного введения.

У самцов, подвергшихся пренатальному введению М- и Н-холиноблокаторов, по достижению ими 3,5-4-месячного половозрелого возраста производилось исследование мотивационного поведения в тесте «Полового поведения» (ПП). Животные содержались в комнате с реверсивным светом (12ч:12ч-день/ночь, свет от 22.00). Учитывая активность крыс в течение суток, опыты ставили между 14 и 17 часами.

Параметры мотивационного компонента ПП (по Agmo, 1997) регистрировали до основного опыта с целью определения контрольных параметров половой активности каждой крысы и каждой опытной группы. Опыты на ПП проводили в течение темной фазы суточного цикла и при тусклом красном освещении. Рецептивность у предварительно кастрированных самок вызывали последовательными введениями эстрадиол-дипропионата и прогестерона. Проявление рецептивности у самок определяли непосредственно перед тестом по наличию лордозной реакции. Компоненты половой активности у самцов регистрировали визуально в течение 15 минут. Измеряли латентные периоды подхода самцов к рецептивной самке, если этот подход завершался садкой.

Оценка гормонального фона у самцов, подвергшихся пренатальному введению М- и Н-холиноблокаторов, проводилась по достижению ими 3,5-4-месячного половозрелого возраста. Определение концентрации Тс, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в плазме крови осуществляли методом иммуноферментного анализа при помощи тест-наборов («Access», Германия и «Хема», Россия) ИФА-анализатором Synergy 2 (BioTek USA).

Оценка нейромедиаторного статуса проводилась путем определения уровня дофамина и его метаболита у самцов, подвергшихся пренатальному введению М- и Н-холиноблокаторов, в суммарном мозге у 20-суточных зародышей крыс и в структурах мозга (гипоталамус, гиппокамп, амигдала) у 2-месячных потомств крыс методом ВЭЖХ на «Beckman System Gold» (Германия) с электрохимическим детектором LC-4C (США).

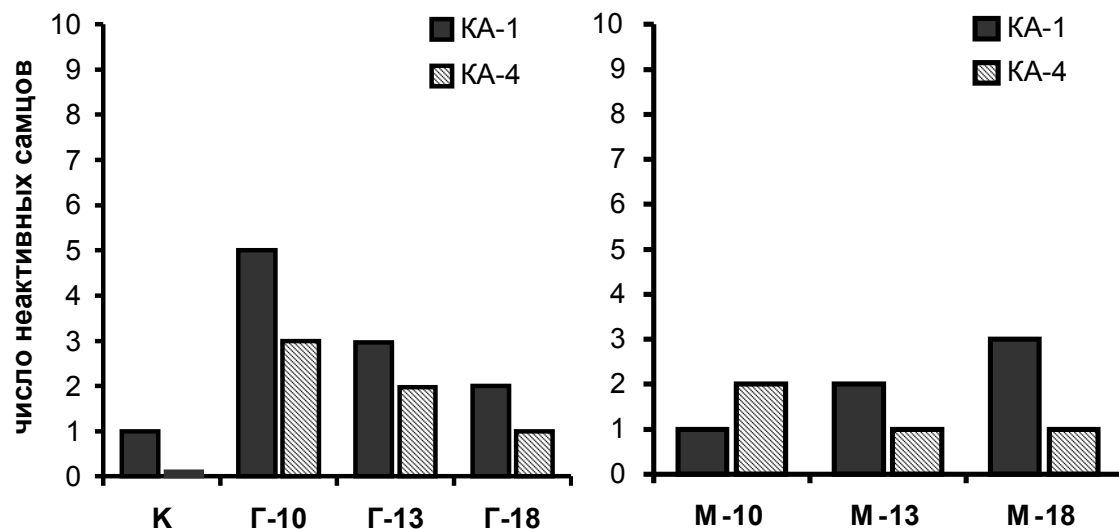


Рис.1. Динамика проявления половой активности (аппетентного поведения) у половозрелых потомств самцов, подвергнутых в пренатальному воздействию М- и Н-холинолитиков метамизила и ганглерона в 4 последовательных тестах на ПП. КА — копуляторная активность, темные столбики — число неактивных самцов в 1-м тесте на ПП, заштрихованные столбики — число неактивных самцов в 4-м тесте на ПП

Выделенные структуры мозга гомогенизировали в охлажденной 0,1 N хлорной кислоте, центрифугировали при 14000 g в течение 7 минут при 4°C. Каждая структура из мозга крыс хранилась в отдельной 0,2 мл пробирке и после взвешивания переносилась на 0,5 мл пробирку, где гомогенизировали в течение 45-60 секунд на ледяной подложке с помощью микрогомогенизатора с наконечником из стальной проволоки. Далее гомогенат центрифугировали в этой же пробирке в микроцентрифуге (Backman, Германия). Слой супернатанта фильтровали через 0,20 мм Millipore фильтр. Часть супернатанта в объеме 20 мкл вводили в систему HPLC-ED. Аналитическое время пробега пробы в хроматографической колонке составляло 18 минут в изократическом режиме при скорости 1,0 мл/мин. Идентификацию и чистоту хроматографических пиков, а также их количественную оценку осуществляли по отношению к пикам, полученным от внешних стандартов. Стандарты для контроля вводили в систему в начале и в конце работы хроматографа. Для оценки оборота ДА в структурах мозга были рассчитаны отношения 3,4-дигидроксифенил-уксусная кислота (ДОФУК)/ДА от измеренных концентраций этих нейрхимических веществ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием дисперсионного анализа ANOVA с помощью пакета программ ORIGIN 7,0. При статистической обработке определялась средняя арифметическая, ее ошибка ($M \pm m$) и 95% доверительный интервал. Различия между значениями считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование исходной половой активности и динамики приобретения полового опыта у 3,5-4-месячных самцов крыс показало, что введение метамизила и ганглерона беременным самкам в различные сроки гестации вызывает отдаленные нару-

шения половой функции у половозрелых потомств (рис.1).

В первом тесте на проявление первичной половой активности отмечали значительное снижение мотивационного компонента ПП у потомства, подвергнутого пренатальному воздействию ганглерона (группы Г10-Г18). Среди самцов этой группы было выявлено наибольшее число особей, у которых полностью отсутствовали какие-либо элементы половой активности, проявления элементов appetitive поведения и конsummации (далее «неактивные» самцы). Сравнительный анализ половой активности у самцов в группах с ганглероном свидетельствует, что наиболее значительное снижение половой функции отмечается у самцов, пренатально подвергнутых воздействию ганглерона в 10-13 сутки беременности, по сравнению с контрольным потомством (рис.1).

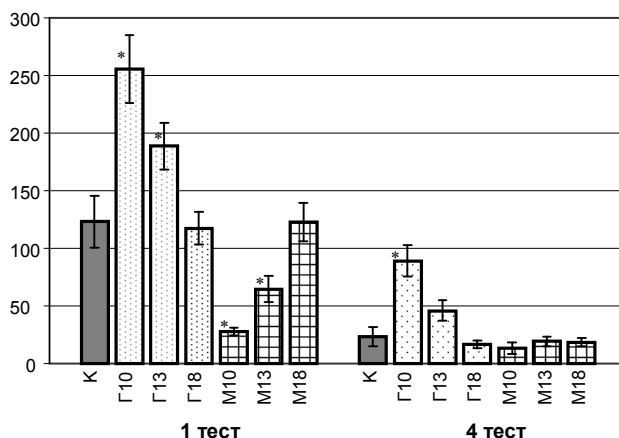


Рис.2. Временной параметр мотивационного компонента ПП у взрослых потомств крыс, подвергнутых пренатальному воздействию М- и Н-холинолитических препаратов ($M \pm m$). К — контрольная группа, Г-10-18 — группы с воздействием ганглерона в 10, 13 и 18 сутки гестации, М-10-18 — группы с воздействием метамизила в 10 и 18 сутки гестации. 1 — первое тестирование, 4 — четвертое тестирование. * — изменения достоверны по отношению к контрольной группе ($P < 0,05$)

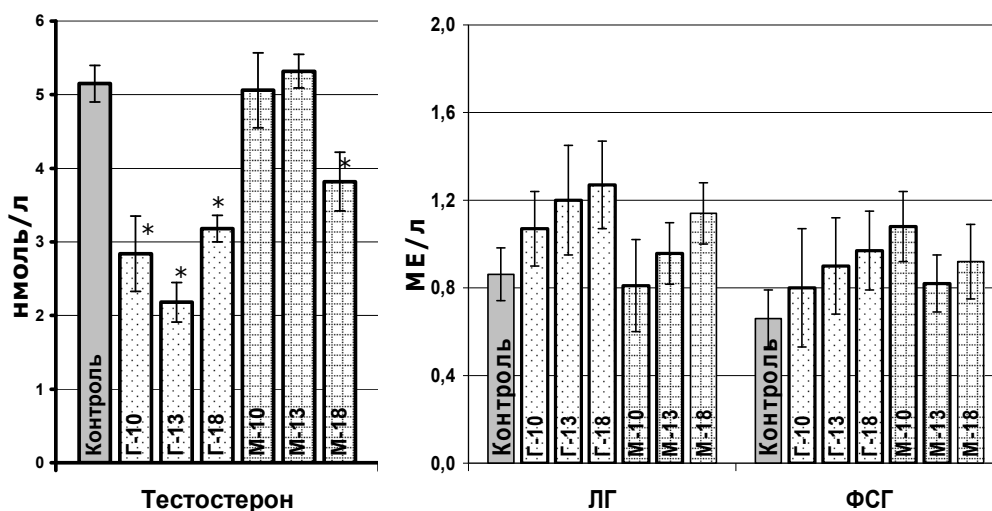


Рис.3. Уровень гормонов (нмоль/л) в крови у контрольных (К), подвергнутых пренатальному воздействию метамизила (М) и ганглерона (Г) 2-месячных потомств. * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

У потомства, подвергнутого воздействию метамизила в пренатальном периоде (группы М10-М18), количество «неактивных» самцов было значительно меньше, а после приобретения полового опыта сокращалось до 1-2 особей, как по копулятивной, так и по эякуляторной активности (рис.2).

Динамика приобретения полового опыта в 4-х последовательных тестах с рецептивными самками показывала значительное улучшение характеристики мотивационного компонента полового поведения для групп с метамизилом, тогда как в группах с пренатальным воздействием ганглерона ситуация мало изменялась. Позитивную динамику можно отметить только у самцов группы Г18.

Полученные данные свидетельствуют, что введение беременным самкам ганглерона и в меньшей степени метамизила приводит к стойким нарушениям мотивационного компонента половой функции. Данный факт объясняется тем, что воздействие метамизила и ганглерона в пренатальном периоде вызывает значимые отдаленные эндокринные нарушения и изменение нейромедиаторной активности в структурах мозга.

Было выявлено значительное и достоверное снижение Тс у потомств, подвергнутых пренатальному воздействию ганглерона в 10-18 сутки гестации (рис.3). Максимально низкое значение Тс отмечается у потомства группы Г13 (снижение в 2,36 раз). Обнаружено также достоверное снижение уровня Тс у группы М18, с пренатальным воздействием метамизила. Повышенная динамика ФСГ у всех опытных групп была недостоверной по отношению к контролю. Уровень ЛГ у потомств с пренатальным воздействием ганглерона был также недостоверно повышен.

Изменение гормонального фона может быть одной из причин сниженной половой функции у потомств, подвергнутых пренатальному воздействию ганглерона, поскольку Тс является основным гормоном для осуществления половой функции. Сниженный уровень Тс коррелировал с низкой половой активностью и количеством сексуально неактивных

самцов у этих же групп. Можно сказать также, что у более сексуально активных самцов потомств, подвергнутых пренатальному воздействию метамизила, определили более высокий уровень Тс.

Изучение нейромедиаторной активности в суммарном мозге у 20-дневных эмбрионов мужского пола с пренатальной экспозицией ганглерону показало достоверное снижение концентрации ДА при воздействии на 10 сутки гестации и его значительное увеличение на 29,9% ($p \leq 0,01$) в 13 сутки гестации. В группе Г-10 снижение уровня ДА сопровождалось увеличением его оборота, тогда как увеличение уровня ДА в группе Г-13 не сопровождалось изменением его оборота, что свидетельствует о том, что увеличение его уровня является следствием увеличения его синтеза (рис.1-3).

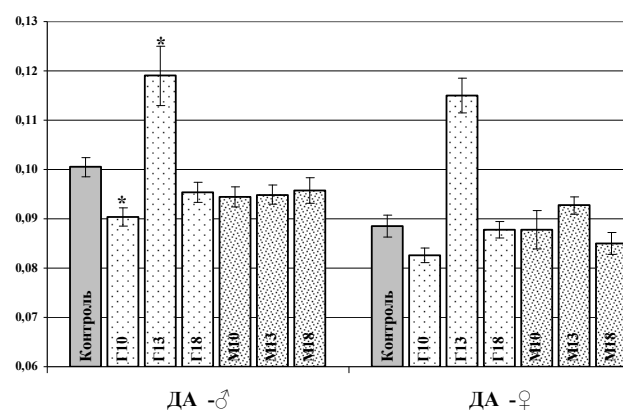


Рис.4. Содержание и оборот дофамина в головном мозге 20-дневных эмбрионов крыс

Результаты нейрохимических исследований показали, что пренатальная экспозиция метамизилу не оказала существенное влияние на содержание дофамина в головном мозге эмбрионов (рис.4). Таким образом, динамика содержания нейромедиатора ДА показывает, что в ранние сроки (10- и 13-е сутки) гестационного периода развитие дофаминерги-

ческой системы в тканях мозга оказалось более чувствительным к воздействию Н-холинотропного препарата ганглера и менее чувствительным к воздействию М-холинотропного препарата метамизила.

У 2-месячного потомства самцов уровень дофамина в гипоталамусе был значительно снижен во всех группах ганглера Г10, Г13 и Г18 в больших пределах 31,7% — 36,9% ($p \leq 0,001$) с максимальным падением в группе Г13 (рис.5). Среди потомств с пренатальной экспозицией метамизилу достоверное снижение отмечали лишь в группе М18 (17,6%, $p \leq 0,05$). Динамика изменения ДОФУК по группам по отношению к контролю была аналогична ДА: отмечали значительное падение концентрации ДОФУК во всех группах в пределах 1,5-2 раза. Этот факт является следствием того, что снижение уровня медиатора происходит вследствие увеличения интенсивности его катаболизма — процессов распада нейромедиатора.

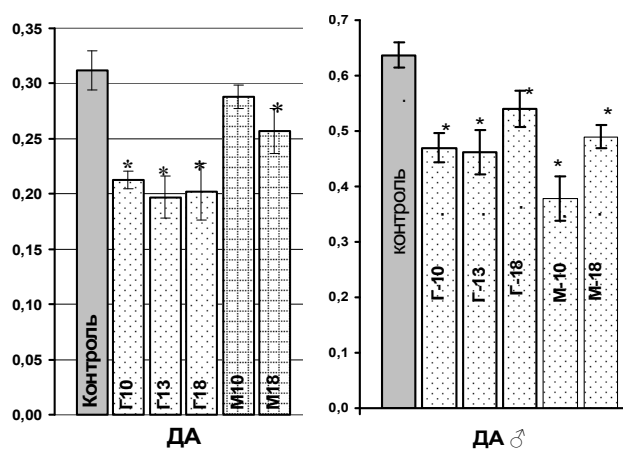


Рис. 5. Содержание и оборот дофамина в гипоталамусе у 2-месячных потомств крыс

В гиппокампе и амигдале отмечены аналогичные изменения: снижение уровня дофамина в группах с ганглера, с максимально низким уровнем в группе Г-10 в гипоталамусе и группе Г-13 в амигдале, и отсутствие изменений в группах с пренатальным воздействием метамизила.

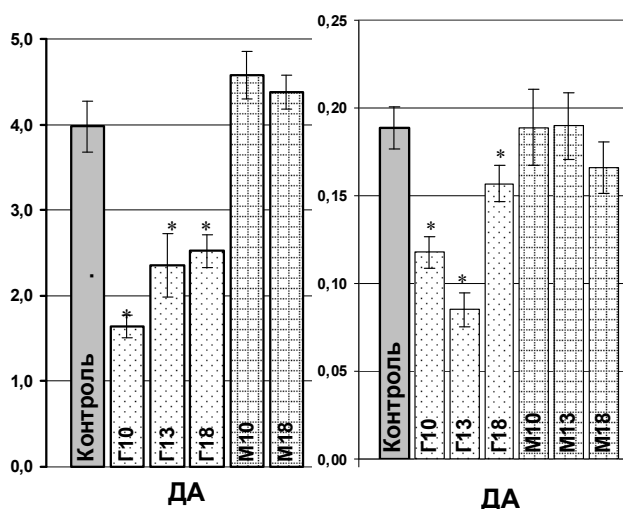


Рис. 6. Содержание ДА в гиппокампе и амигдале у 2-месячных потомств самцов крыс

Таким образом, пренатальное воздействие ганглера и в меньшей степени метамизилом приводит к значительным нарушениям мотивационного компонента половой функции у половозрелых потомств самцов, выражающихся в низких значениях проявления первичной половой активности, и увеличения латентности подхода и половой дисфункции после приобретения полового опыта. Основными причинами в патогенезе нарушения половой функции у потомства можно отметить значительное снижение уровня основного андрогена тестостерона, а также повреждение дофаминергических систем мозга, проявляющееся в снижении уровня дофамина.

Выводы

1. Пренатальное воздействие ганглера и в меньшей степени метамизилом приводит к значительным нарушениям мотивационного компонента половой функции у половозрелых потомств самцов, выражаемых в низких значениях проявления первичной половой активности, и увеличения латентности подхода и половой дисфункции после приобретения полового опыта.

2. Результаты эндокринных исследований свидетельствуют об изменении гормонального фона у самцов крыс в виде значительного снижения уровня основного андрогена Тс, что является одной из причин нарушения половой функции у потомств, подвергнутых пренатальному воздействию М- и Н-холинолитиков.

3. Пренатальная экспозиция холинотропным препаратам завершается альтерациями дофаминергических систем мозга у 20-дневных плодов крыс и у 2-месячных потомств, которые вовлечены в этиопатогенез поведенческих нарушений в пубертатном периоде.

1. Никитина И.Л., Байрамов А.А. Формирование пола и репродуктивной системы человека: прошлое, настоящее, будущее // Лечение и профилактика. 2014. №2(10). С.76-85.
2. Сапронов Н.С., Байрамов А.А. Холинергические механизмы регуляции мужской половой функции. СПб.: Арт-Экспресс, 2013. 272 с.
3. Bitran D., Hull E. Pharmacological analysis of male rat sexual behavior // Neurosci. Biobehav. Rev. 1987. №11. P.365-389.
4. Dorner G. Hormone-dependent brain development and neuroendocrine prophylaxis // Exp. Clin. Endocrinol. 1989. Vol.94, №1/2. P.4-22.
5. Батуев А.С., Соколова Л.В. Учение о доминанте как теоретическая основа формирования системы «мать-дитя» // Вестник СПбГУ. 1994. Т.2, №10. С.85-102.
6. Науменко Е.В., Дыгало Н.Н., Маслова Л.Н. Длительная модификация стрессорной реактивности воздействиями в пренатальном онтогенезе // Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. Новосибирск: Наука, 1990. С.28-40.
7. Безрукова О.Н. Родительский статус будущей матери и факторы, влияющие на позицию в воспитании ребенка // Психосоциальные основы социальной адаптации ребенка. СПб., 1999. С.28-36.
8. Bairamov A.A., G.Yu.Yukina, A.Yu.Babenko et al. Development of Male Sexual Function after Prenatal Modulation of Cholinergic System // Sexual Dysfunctions. Special Issues. EU, Croatia: InTech, 2011. 250 p.
9. Bairamov A.A., Poletaeva A.O., Proshin S. N. et al. Sexual Function in Adult Male Rats after Prenatal Modulation of the

- Cholinergic System // Neuroscience and Behavioral Physiology. 2009. Vol.39, №5. P.463-470.
10. Байрамов А.А., Новикова Е.Н., Прошин С.Н. Влияние пренатального стресса на половое поведение // Медико-биол. и социально-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2008. №2. С.53-61.
 11. Торкунова О.В., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Холинергическая модуляция и нейрохимические аспекты врожденного поведения крыс при действии низкочастотных акустических колебаний // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2015. Т.13, №1. С.32-40.
 12. 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.
 13. Everitt B.J., Robbins T.W. Central cholinergic systems and cognition // Ann. Rev. Psychol. 1997. Vol.48. P.649-684.
 14. Levin E.D., Simon B.B. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals // Psychopharmacology. 1998. Vol.138. P.217-230.
 15. Байрамов А.А. Сапронов Н.С. Влияние М- и Н-холинолитиков на пренатальное развитие моноаминергической системы головного мозга // Медицинский академический журнал. 2007. Т.7, №4. С.52-58.
 16. Байрамов А.А., Прошин С.Н., Гаврилов Н.А. и др. Нейрохимические эффекты пренатального введения холинергических средств на постнатальное развитие моноаминергической системы головного мозга // Медицинский академический журнал. 2010. Т.10, №1. С.31-40.
 17. 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.
 18. Sherman K.A., Kuster J.E., Dean R.L. et al. Presynaptic cholinergic mechanisms in brain of aged rats with cognitive impairment // Neurobiol. Aging. 1981. №2. P.99-104.
 19. Slotkin T.A., Tate C.A., Cousins M.M., Seidler F.J. Functional alterations in CNS catecholamine systems in adolescence and adulthood after neonatal chlorpyrifos exposure // Dev. Brain Res. 2002. Vol.133. P.163-173.
 20. Байрамов А.А., Полетаева А.О., Юкина Г.Ю., Богданова Л.А. Отдаленные нейрохимические эффекты пренатального воздействия селективных М- и Н-холинолитиков // Российский биомед. журнал. 2008. Т.9. С.90-100.
 21. Pfau J.G., Phillips A.G. Role of dopamine in anticipatory and consummatory aspects of sexual behavior in the male rat // Behav. Neurosci. 1991. Vol.105. P.727-743.
 22. McGehee D.S., Heath M.J., Gelber S. et al. Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors // Science. 1995. Vol.269. P.1692-1696.
 23. Сташина Е.В., Полетаева А.О., Гаврилов Н.А. и др. Отдаленные эффекты пренатального воздействия центральных М- и Н-холинотропных агонистов на процессы обучения и памяти у крыс // Психическое здоровье. 2016. №12 (127). С.25-29.
 24. 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.
 25. Slotkin T.A. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? // J. Pharm. Exp. Therapy. 1998. Vol.285. P.931-945.
 26. Slotkin T.A. If nicotine is a developmental neurotoxicant in animal studies, dare we recommend nicotine replacement therapy in pregnant women and adolescents? // Neurotoxicol. Teratol. 2008. Vol.30, №1. P.1-19.
 27. Slotkin T.A., Lappi S.E., Seidler F.J. Impact of fetal nicotine exposure on development of rat brain regions: critical sensitive periods or effects of withdrawal? // Brain Res. Bull. 1993. Vol.31. P.319-328.
 28. Lisk R., Greenwald D. Method for treating male sexual dysfunction // Neuroendocrinology. 1983. Vol.36. №3. P.211-217.
 29. Lechenie i profilaktika, 2014, no.2(10), pp.76-85.
 30. Sapronov N.S., Bayramov A.A. Kholinergicheskie mekhanizmy regulatsii muzhskoy polovoy funktsii [Cholinergic mechanisms of regulation of male sexual function]. Saint Petersburg, Art-Ekspres Publ., 2013, 272 p.
 31. Bitran D., Hull E. Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. Neurosci. Biobehav. Rev., 1987, no.11, p.365-389.
 32. Dörner G. Hormone-dependent brain development and neuroendocrine prophylaxis. Exp. Clin. Endocrinol., 1989, vol. 94, no.1/2, pp. 4-22.
 33. Batuev A.S., Sokolova L.V. Uchenie o dominante kak teoreticheskaya osnova formirovaniya sistemy "mat'-ditya" [The doctrine of the dominant as a theoretical basis for the formation of the "mother-child" system]. Vestnik SpbGU, 1994, vol.2, no.10, pp.85-102.
 34. Naumenko E.V., Dygalo N.N., Maslova L.N. Dlitel'naya modifikatsiya stressornoy reaktivnosti vozdeystviyami v prenatal'nom ontogeneze [Long-term modification of stress reactivity by influences in prenatal ontogenesis]. Ontogeneticheskie i genetiko-evolyutsionnye aspekty neyroendokinnoy regulatsii stressa. Novosibirsk, Nauka Publ., 1990, pp. 28-40.
 35. Bezrukova O.N. Roditel'skiy status budushchey materi i faktory, vliyayushchie na pozitsiyu v vospitanii rebenka [Parental status of the expectant mother and factors affecting the position in the upbringing of the child]. Psikhofiziologicheskie osnovy sotsial'noy adaptatsii rebenka [Psychophysiological foundations of the child's social adaptation]. Saint Petersburg, 1999, pp. 28-36.
 36. Bairamov A.A., Yukina G.Yu., Babenko A.Yu. et al. Development of Male Sexual Function after Prenatal Modulation of Cholinergic System, pp.93-117. In: Sexual Dysfunctions — Special Issues. — EU, Croatia, InTech Publ., 2011, 250 p.
 37. Bairamov A.A., Poletaeva A.O., Proshin S. N. et al. Sexual Function in Adult Male Rats after Prenatal Modulation of the Cholinergic System. Neuroscience and Behavioral Physiology, 2009, vol. 39, no.5, pp. 463-470.
 38. Bayramov A.A., Novikova E.N., Proshin S.N. Vliyanie prenatal'nogo stressa na polovoe povedenie [Influence of prenatal stress on sexual behaviour]. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations, 2008, no. 2, pp.53-61.
 39. Torukunova O.V., Bayramov A.A., Shabanov P.D. Kholinergicheskaya modulyatsiya i neyrokhimicheskie aspekty vrozhdennogo povedeniya kryis pri deystvii nizkochastotnykh akusticheskikh kolebaniy [Cholinergic modulation and neurochemical aspects of innate behavior of rats under the action of low-frequency acoustic vibrations]. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii, 2015, vol.13, no.1, pp.32-40.
 40. Beer A., Slotkin T.A., Seidler F.J. Nicotine Therapy in Adulthood Reverses the Synaptic and Behavioral Deficits Elicited by Prenatal Exposure to Phenobarbital. Neuropsychopharmacology, 2005, vol. 30, pp.156-165.
 41. Everitt B.J., Robbins T.W. Central cholinergic systems and cognition. Ann. Rev. Psychol., 1997, vol. 48, pp. 649-684.
 42. Levin E.D., Simon B.B. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. Psychopharmacology, 1998, vol.138, pp. 217-230.
 43. Bayramov A.A. Sapronov N.S. Vliyanie M- i N-kholinolitikov na prenatal'noe razvitie monoaminergicheskoy sistemy golovnogogo mozga [Influence of M- and H-anticholinergics on prenatal development of the monoaminergic system of the brain]. Medical Academic Journal, 2007, vol.7, no. 4, pp.52-58.
 44. Bayramov A.A., Proshin S.N., Gavrilov N.A. et al. Neyrokhimicheskie efekty prenatal'nogo vvedeniya kholinergicheskikh sredstv na postnatal'noe razvitie monoaminergicheskoy sistemy golovnogogo mozga [Neurochemical effects of prenatal administration of cholinergic drugs on the postnatal development of the monoaminergic system of the brain]. Medical Academic Journal, 2010, vol.10, no.1, pp.31-40.
 45. Azmitia E.C. Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis. Brain Res Bull., 2001, vol. 56, pp. 413-424.

References

1. Nikitina I.L., Bayramov A.A. Formirovanie pola i reproduktivnoy sistemy cheloveka: proshloe, nastoyashchee, budushchee [Formation of sex and the human reproductive

18. Sherman K.A., Kuster J.E., Dean R.L. et al. Presynaptic cholinergic mechanisms in brain of aged rats with cognitive impairment. *Neurobiol. Aging*, 1981, no.2, pp. 99–104.
19. Slotkin T.A., Tate C.A., Cousins M.M., Seidler F.J. Functional alterations in CNS catecholamine systems in adolescence and adulthood after neonatal chlorpyrifos exposure. *Dev. Brain Res.*, 2002, vol.133, pp.163–173.
20. Bayramov A.A., Poletaeva A.O., Yukina G.Yu. et al. Otdalennye neyrokhimicheskie efekty prenatal'nogo vozdeystviya selektivnykh M- i N-kholinolitikov [Long-term neurochemical effects of prenatal exposure to selective M- and H-anticholinergics]. *Russian Biomed. Journal*, 2008, vol.9, pp.90–100.
21. Pfaus J.G., Phillips A.G. Role of dopamine in anticipatory and consummatory aspects of sexual behavior in the male rat. *Behav. Neurosci.*, 1991, vol. 105, pp. 727–743.
22. McGehee D.S., Heath M.J., Gelber S. et al. Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors. *Science*, 1995, v. 269, p.1692–1696.
23. Stashina E.V., Poletaeva A.O., Gavrilov N.A. et al. Otdalennye efekty prenatal'nogo vozdeystviya sentral'nykh M- i N-kholinoblokatorov na protsessy obucheniya i pamyati u krysa [Long-term effects of prenatal exposure to central M- and H-anticholinergics on learning and memory processes in rats]. *Psikhicheskoe zdorov'e*, 2016, no.12 (127), pp.25–29.
24. Slotkin T.A. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxins: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2004, vol.198, pp.132–151.
25. Slotkin T.A. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J. Pharm. Exp. Therapy*, 1998, vol. 285, pp. 931–945.
26. Slotkin T.A. If nicotine is a developmental neurotoxicant in animal studies, dare we recommend nicotine replacement therapy in pregnant women and adolescents? *Neurotoxicol Teratol.*, 2008, vol. 30, no.1, pp.1–19.
27. Slotkin T.A., Lappi S.E., Seidler F.J. Impact of fetal nicotine exposure on development of rat brain regions: critical sensitive periods or effects of withdrawal? *Brain Res. Bull.*, 1—993, vol. 31, pp.319–328.
28. Lisk R., Greenwald D. Method for treating male sexual dysfunction. *Neuroendocrinology*, 1983, vol.36, no.3, pp.211–217.