

Особливості формування статевої поведінки в пренатально стресованих щурів за умов дії німодипіну в критичний період статевої диференціації мозку

Л.В. Тарасенко

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

Резюме. Метою дослідження було провести за допомогою блокатора кальцієвих каналів німодипіну вивчення участі клітинних кальцієвих каналів у регуляції статевої поведінки в пренатально стресованих самців та самиць щурів. Пероральне застосування німодипіну на тлі стресування вагітних самиць спричинило в їхніх нащадків жіночої статі суттєве послаблення маскулізації гетеротипової статевої поведінки. Пренатально стресовані за умов застосування німодипіну самці характеризувались появою лордозної реакції без проявів гомо- та бісексуальності, при цьому параметри чоловічої статевої поведінки в цих тварин залишались незмінними. Отримані результати свідчать про участь кальцієвої сигналізації у формуванні нейроендокринної регуляції системи репродукції в ранньому онтогенезі, а також у патогенезі її порушень внаслідок гормонального дисбалансу та пренатального стресу.

Ключові слова: пренатальний стрес, блокатори кальцієвих каналів, гомотипова та гетеротипова статеві поведінка.

Нейроендокринна система відіграє ключову роль у регуляції фундаментальних процесів життєдіяльності організму, до яких належать індивідуальний розвиток, репродуктивна функція та

адаптаційні реакції на зрушення гомеостазису і подразники оточуючого середовища. Відомо, що онтогенетичні процеси первинно детерміновані генетичною програмою і значною мірою здійснюються під впливом чинників мікрооточення клітин (гормонів, нейротрансмітерів, нейропептидів тощо), які здійснюють у критичні періоди індивідуального розвитку модифікацію специфічних властивостей клітин, програмують їхню диферен-

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

ціацію та чутливість до фізіологічних подразників.

Зокрема в наших попередніх дослідженнях було встановлено модифікуючий вплив стресу материнського організму на статеву поведінку, стресову та норадренергічну реактивність гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи, морфологічні характеристики, вміст та обіг біогенних моноамінів та метаболізм стероїдних гормонів у дискретних структурах мозку, причетних до регуляції систем репродукції та адаптації [1,2].

Одним із клітинних та молекулярних механізмів функціональних порушень систем репродукції та адаптації може бути залучення іонів кальцію до регуляції процесів нейрогенезу. Внутрішньоклітинний кальцій залучений до регуляції розвитку та міграції нейронів у неонатальному періоді [3,4], відіграє певну роль у процесах апоптозу в період диференціації секс-диморфних ядер гіпоталамуса [5]. На думку авторів, збільшення об'єму ядер медіально-преоптичної області в нормальних самців є андрогензалежним процесом і може бути пов'язано з менш інтенсивним, порівняно з самицями, апоптозом нейронів. Крім того, продемонстровано залучення кальцій/кальмодулінової системи до регуляції процесів статевої диференціації гіпоталамуса [6].

Отже, враховуючи ключову роль кальцієвої сигналізації в процесах нейрогенезу, можна припустити її участь у гормонозалежному програмуванні нейроендокринної системи та його розладів.

У нашому дослідженні ми використали блокатор кальцієвих каналів L-типу німодипін, який здатний проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр й безпосередньо впливати на нейрони [7,8]. Крім того, оскільки цей препарат досить широко використовується в медичній практиці для лікування деяких неврологічних та серцево-судинних захворювань, у тому числі й у вагітних жінок, певний інтерес становило дослідити віддалені наслідки перинатального застосування німодипіну відносно становлення нейроендокринних механізмів регуляції системи репродукції.

Матеріали та методи

Лабораторні тварини утримувались і використовувались в експерименті відповідно до міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних цілей (Страсбург, 1986).

Для експерименту були відібрані самиці щурів із регулярними естральними циклами. Після запліднення їх було розподілено на 4 групи: 1) інтактні самиці; 2) стресовані з 15-ї по 21-у

добу вагітності імобілізацією протягом 1 год. (модель пренатального стресу); 3) самиці, яким вводили німодипін за 30 хв до імобілізації; 4) самиці, які отримували в той же термін німодипін. Німодипін використовували у вигляді суспензії таблеткової маси в гелі Дорфмана (0,5 % карбоксиметилцелюлози у 0,9% розчині натрію хлориду з доданням 0,4% твіну-80 та 0,9% бензилового спирту). Доза діючої речовини становила 20 мг/кг (0,2 мл суспензії на 100 г маси). За даними літератури, застосована доза німодипіну є оптимальною для блокування кальцієвих каналів L-типу в клітинах головного мозку [9]. Всіх вагітних самиць розсаджували поодиночі і залишали їх до пологів із реєстрацією доби народження щуренят.

Гомо- і гетеротипову статеву поведінку досліджували в самців і самиць 3-місячного віку за загальноприйнятою методикою [10]. Усі дослідження статевої поведінки здійснювали в темній кімнаті при слабкому червоному світлі на тваринах, що перебували в темряві до моменту тестування протягом не менше 4-5 годин. Вивчення статевої поведінки в самиць за жіночим типом проводили на оварієктомованих за один тиждень до експерименту тваринах, у яких індукували еструс введенням естрадіолу бензоату (0,1 мг на тварину внутрішньом'язово) за 48 год. та прогестерону (0,5 мг на тварину внутрішньом'язово) – за 4-5 год. до тестування. Самця поміщали в клітку за 5 хв до тестування для його адаптації до умов дослідження. До кожного самця підсаджували досліджувану самицю, яка знаходилась в клітці впродовж 10 хвилин або до 10 садок у самця. Реєстрували ознаки процептивної поведінки (наближення, обнюхування статевих органів, підсакування, покусування вух) та рецептивну поведінку (кількість лордозних реакцій). Обчислювали лордозний коефіцієнт, тобто відсоток лордозних реакцій відносно загальної кількості садок у самця.

Для тестування статевої поведінки за чоловічим типом до піддослідної оварієктомованої самиці підсаджували на 10 хв рецептивно активну інтактну самицю в стадії еструсу. Спостерігали за наближенням тварини до рецептивної самиці, обнюхуванням нею статевих органів (чоловіча процептивна поведінка), а також реєстрували кількість садок (чоловіча копулятивна або рецептивна поведінка).

Статеву поведінку за чоловічим та жіночим типом у самців щурів вивчали за методикою [11]. У дослідження відбирали самців контрольної і піддослідних груп віком 90 днів. Їх статеву поведінку оцінювали впродовж двох послідовних

Оригінальні дослідження

тижнів (1 раз на тиждень), поміщаючи їх на 30 хв в клітку з рецептивною оварієктомованою самоцею. Самця поміщали в клітку за 5 хв до тестування для його адаптування до умов дослідження. До кожного самця підсаджували самицю, яка знаходилась у клітці впродовж 30 хв. Послідовно реєстрували такі показники чоловічої статевої поведінки: латентні періоди першої садки, першої інтромісії та першої еякуляції, кількість садок без інтромісій, інтромісій та загальну кількість еякуляцій, а також рефрактерний постеякуляторний інтервал.

Для вивчення статевої поведінки за жіночим типом усіх самців було кастровано за тиждень до проведення дослідження. За 48 год. до тестування було проведено замісну гормональну терапію естрадіолу бензоатом та прогестероном. 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 (співвідношенням лордозних реакцій до загальної кількості садок). Також спостерігали, але не реєстрували, наявність залицяльної поведінки.

Статистичну обробку результатів проводили за *t*-критерієм Стьюдента та *U*-критерієм Манна-Уїтні залежно від виду розподілу досліджуваних показників.

Таблиця 1. Показники статевої поведінки за жіночим типом у пренатально стресованих на тлі застосування німодипіну самиць щурів 3-місячного віку (n=5)

Група тварин	Кількість лордозів	Лордозний коефіцієнт, %	% самиць	
			з процептивною поведінкою	з рецептивною поведінкою
Контроль (оварієктомовані)	8,2±0,9	94,6±3,5	100	100
Пренатально стресовані	7,4±0,9	82,0±9,7	100	100
Німодипін	5,8±1,2	89,2±7,8	100	100
Пренатально стресовані + німодипін	8,0±1,1	89,4±8,3	100	100

Таблиця 2. Показники статевої поведінки за чоловічим типом у пренатально стресованих на тлі застосування німодипіну самиць щурів 3-місячного віку (n=5)

Група тварин	Кількість		% самиць	
	наближень до самиці	садок	з процептивною поведінкою	з рецептивною поведінкою
Контроль (оварієктомовані)	5,8±1,1	0	100	0
Пренатально стресовані	9,2±2,8	1,6±0,5	100	80
Німодипін	14,0±1,5*	7,0±1,5*	100	100
Пренатально стресовані + німодипін	6,4±1,9^	0,6±0,6^	100	20

Примітки: * – вірогідність різниці із тваринами контрольної групи; # – вірогідність різниці із пренатально стресованими самицями; ^ – вірогідність різниці із тваринами групи «Німодипін».

Результати та їх обговорення

Показники гомотипової (за жіночим типом) статевої поведінки самиць як у пренатально стресованих за умов дії німодипіну тварин, так і за умов роздільної дії кожного з цих чинників практично не змінювались: всі вони демонстрували активну процептивну і рецептивну поведінку і мали досить близькі за значеннями лордозні коефіцієнти (табл. 1).

Натомість гетеротипова (за чоловічим типом) статева поведінка суттєво змінювалась у піддослідних самиць щурів (табл. 2). На відміну від контрольних тварин, у самиць усіх трьох піддослідних груп спостерігались садки. Так, у групі самиць, що були піддані дії німодипіну в пренатальному періоді, їх кількість була найвищою і вони спостерігалися в усіх тварин. Крім того, самиці цієї групи характеризувались надзвичайно активною процептивною поведінкою: у них вірогідно зростала кількість наближень до рецептивної самиці. У 80% пренатально стресованих самиць їх кількість була достовірно нижчою, ніж за умов самостійної дії німодипіну, але вищою, ніж у контрольних тварин. Нарешті, у пренатально стресованих за умов дії німодипіну самиць садки було відмічено лише в одній з 5 самиць (20%) у групі і їх кількість вірогідно відрізнялась лише від тварин за умов самостійного пренатального застосування німодипіну.

Таким чином, отримані дані свідчать на користь участі Ca²⁺-залежних механізмів у ранньому програмуванні гетеротипової статевої поведінки самиць щурів. Раніше нами було виявлено послаблення жіночої статевої поведінки при незмінній чоловічій статевої поведінці в самиць під впливом дії верапамілу в неонатальному періоді [12]. Спостережувана маскулінізація статевої поведінки в самиць за умов застосування німодипіну в пренатальному періоді, яка не супроводжується її дефемінізацією, ймовірно, може бути пов'язана з різницею в механізмах дії німодипіну та верапамілу. Відомо, що останньому з них притаманна не тільки центральна, але й периферична дія безпосередньо на ооцити [13]. Не виключено, що певна роль у порушенні гетеротипової поведінки самиць під впливом німодипіну

належить і виявленим нами змінам метаболізму тестостерону, зокрема його 5 α -відновлення, у медіобазальному гіпоталамусі, де в самиць гризунів, як відомо, розташований центр регуляції статевої поведінки [14].

Однакова спрямованість порушень статевої поведінки за чоловічим типом у самиць за умов окремої дії пренатального стресу або німодипіну свідчить про спільність механізмів її реалізації, опосередкованих порушеннями кальцієвого гомеостазу в залучених до регуляції статевої поведінки ділянках мозку в цих тварин. Разом із тим, послаблення маскулінізації статевої поведінки в пренатально стресованих за умов дії німодипіну самиць наводить на думку про причетність інших стресових чинників, зокрема опіоїдів, до взаємодії з кальцієвими каналами нейронів головного мозку, що розвивається. Проте це питання потребує подальшого вивчення.

Участь Ca²⁺-залежних механізмів у регуляції статевої поведінки в самців щурів досліджено недостатньо. Зокрема в літературі наведено дані щодо впливу цілої низки інгібіторів кальцій-кальмодулінової системи на статеву поведінку самців щурів [6]. Проте, у згаданій роботі не використовувався такий широко розповсюджений на сьогодні блокатор кальцієвих каналів як німодипін. Відсутні дані й щодо ефектів німодипіну за умов його пренатального застосування відносно раннього програмування статевої поведінки в щурів. У проведених раніше дослідженнях нами було підтверджено наявність порушень статевої поведінки в пренатально стресованих самців щурів за типом її демаскулінізації [15,16]. Отже вивчення статевої поведінки у самців щурів за умов поєднаної дії пренатального стресу та блокатора внутрішньоклітинних кальцієвих каналів німодипіну також становило певний інтерес.

Результати дослідження статевої поведінки за чоловічим типом у самців щурів 3-місячного віку наведено в таблиці 3.

Часові і кількісні характеристики статевої поведінки за чоловічим типом аналізувались окремо для кожного тестування, оскільки для деяких параметрів (латентності першої садки, інтромісії та еякуляції, кількості еякуляцій) у 1-му і 2-му тестуваннях у

Таблиця 3. Вплив пренатального стресу на тлі дії німодипіну на параметри статевої поведінки за чоловічим типом у самців щурів (n = 5)

Параметри	Групи самців			
	Інтактні	Пренатально стресовані	Німодипін	Пренатально стресовані + Німодипін
Перше тестування				
Латентний період (с): першої садки	29,0 \pm 3,6	55,2 \pm 17,1	32,6 \pm 9,2	18,0 \pm 2,9*
першої інтромісії	63,4 \pm 14,1	115,8 \pm 40,6	34,0 \pm 9,8	42,6 \pm 24,0
першої еякуляції	723,6 \pm 74,6	671,6 \pm 147,7	715,0 \pm 137,3	686,6 \pm 289,0
Постеякуляторний рефрактерний період (с)	345,4 \pm 40,0	554,8 \pm 122,2	420,8 \pm 50,5	262,2 \pm 91,4
Кількість: садок без інтромісій	3,8 \pm 1,6	1,6 \pm 0,7	0,6 \pm 0,4	1,0 \pm 0,6
інтромісій	15,2 \pm 1,9	12,0 \pm 0,9	13,8 \pm 1,6	13,4 \pm 1,8
еякуляцій	2,2 \pm 0,2	1,4 \pm 0,2*	2,0 \pm 0,3	1,8 \pm 0,6
Друге тестування				
Латентний період (с): першої садки	7,6 \pm 1,3 ^{###}	33,0 \pm 7,0 ^{**}	8,2 \pm 1,2 ^{*,a}	10,2 \pm 3,9 ^a
першої інтромісії	13,2 \pm 4,1 ^{**}	38,4 \pm 10,0 [*]	36,4 \pm 26,5	12,2 \pm 6,0
першої еякуляції	402,6 \pm 52,1 [*]	638,6 \pm 77,9 [*]	775,2 \pm 233,6	393,4 \pm 145,1
Постеякуляторний рефрактерний період (с)	315,4 \pm 23,0	381,6 \pm 33,4	341,8 \pm 54,7	261,6 \pm 78,5
Кількість: садок без інтромісій	0,6 \pm 0,6	0,4 \pm 0,4	0,6 \pm 0,5	0
інтромісій	15,4 \pm 1,1	16,8 \pm 1,8	14,0 \pm 3,8	16,6 \pm 3,4
еякуляцій	3,0 \pm 0,3 ^{**}	1,6 \pm 0,2 ^{**}	2,0 \pm 0,3	2,0 \pm 0,6

Примітки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ порівняно з інтактними тваринами. ^{*} $p < 0,05$, ^{**} $p < 0,01$, ^{###} $p < 0,001$ порівняно з тією ж групою тварин у I тестуванні. ^a – достовірність різниці порівняно з групою пренатально стресованих самців.

межах кожної з досліджених груп тварин було відмічено наявність вірогідної різниці, що пов'язано з надбанням сексуального досвіду і формуванням стереотипних поведінкових реакцій.

Пренатальний стрес викликав порушення як центрального (подовження періоду до першої садки в 4,3 рази, до першої інтромісії у 2,9 рази), так і периферичного (збільшення латентності еякуляцій в 1,6 рази і зменшення їх кількості в 1,9 рази) механізмів регуляції чоловічої статевої поведінки.

Як самостійне застосування німодипіну, так і введення його вагітним самицям перед імобілізаційним стресуванням не викликало суттєвих змін досліджених характеристик статевої поведінки за чоловічим типом у їхніх нащадків чоловічої статі. Більш того, у пренатально стресованих за умов дії німодипіну самців відновлювався, порівняно з пренатально стресованими тваринами, латентний період садки, тобто один із проявів мотиваційного компоненту.

Дослідження статевої поведінки за жіночим типом, проведене на кастрованих самцях, які отримали замісну гормональну терапію естрадіолу бензоатом та прогестероном, виявило значні порушення в групі самців, що отримували німодипін в пренатальному періоді, та пренатально стресованих на тлі дії німодипіну тварин (табл. 4). В обох групах зросла кількість самців із рецептивною поведінкою, тобто таких, що демонстру-

Оригінальні дослідження

Таблиця 4. Показники статевої поведінки за жіночим типом у пренатально стресованих на тлі застосування німодипіну самців щурів 3-місячного віку (n = 5)

Група тварин	Кількість лордозів	Лордозний коефіцієнт, %	Кількість садок рецетивних самців	% самців			
				з процентивною поведінкою	з рецетивною поведінкою	з гомосексуальною поведінкою	з бісексуальною поведінкою
Контроль (кастровані)	0	0	0	60	0	0	0
Пренатально стресовані	0	0	0	100	0	0	0
Німодипін	2,6±1,6*	37,0±14,6*	3,0±1,0*	100	80	80	60
Пренатально стресовані + німодипін	2,8±1,6*#	28,0±16,6*#	0^	60	60	0	0

Примітки: * – вірогідність різниці з групою інтактних самців за критерієм U; # – вірогідність різниці з пренатально стресованими самцями за критерієм U; ^ – вірогідність різниці з самцями, що отримували німодипін в пренатальному періоді за критерієм U.

вали лордозну реакцію у відповідь на садки активного самця. Крім того, у 80% самців у групі, що отримували німодипін в пренатальному періоді, спостерігалась гомосексуальна поведінка, що проявлялась у садках кастрованого самця по відношенню до активного самця. Зрештою, 60% тварин цієї групи характеризувались бісексуальною поведінкою, тобто демонстрували водночас і лордозну реакцію, і садки. У групі пренатально стресованих за умов застосування німодипіну тварин не було відмічено самців з гомо- та бісексуальною поведінкою.

Таким чином, самостійне застосування німодипіну в пренатальному періоді спричинило значні порушення статевої поведінки в самців щурів за жіночим типом, що цілком узгоджується з даними щодо аналогічних змін гетеротипової поведінки самців щурів, викликаних застосуванням інших інгібіторів кальцій-кальмодулінової системи у ранньому постнатальному періоді [6]. Разом із тим, у пренатально стресованих на тлі застосування німодипіну самців не спостерігалось проявів гомо- та бісексуальної поведінки, хоча в 60% тварин цієї групи, на відміну від пренатально стресованих самців, спостерігалась лордозна реакція.

Таким чином, можна припустити, що у фемінізації статевої поведінки самців за умов самостійного застосування німодипіну та при його поєднанні із пренатальним стресуванням дії провідним чинником є саме опосередковані німодипіном ефекти на клітинні кальцієві канали L-типу.

Результати проведених досліджень свідчать про участь кальцієвої сигналізації у формуванні нейроендокринної регуляції системи репродукції в ранньому онтогенезі, а також у патогенезі її епігенетичних порушень внаслідок гормонального дисбалансу та пренатального стресу.

Список використаної літератури

1. Резников А.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В., Синицын П.В., Полякова Л.И. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты

- пренатального стресса у самцов и самок крыс // Пробл. эндокринол. 2000, 46, № 1, 30-34. (Reznikov A.G., Nosenko N.D., Tarasenko L.V., Sinitsyn P.V., Polyakova L.I. Early and remote neuroendocrine effects of prenatal stress in male and female rats // Problemy endokrinologii. 2000, 46, N 1, 30-34).
- Reznikov A.G., Nosenko N.D., Tarasenko L.V. Prenatal stress and glucocorticoid effects on the developing gender-related brain // J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 1999, 69, N 1-6, 109-115.
 - Mattson M.P. Calcium as sculptor and destroyer of neural circuitry // Exp. Gerontol. 1992, 27, 29-49.
 - Pappas I.S., Parnavelas J.G. Generation and differentiation of cortical calretinin-expressing neurons in vitro // Soc. Neurosci. Abstr. 1996, 22, 988.
 - Davis E.C., Popper P., Gorski R.A. The role of apoptosis in sexual differentiation of the rat sexually dimorphic nucleus of the preoptic area // Brain Res. 1996, 734, 10-18.
 - Rodriguez-Medina M., Canchola E., Vergara-Onofre M., Rosado A. Ca²⁺/Calmodulin system: participation on rat sexual hypothalamic differentiation // Pharm. Biochem. Behav. 1993, 46, 697-702.
 - Bar P.R.D., Traber J., Schuurman T., Gispen W.H. CNS and PNS effects of nimodipine // J. Neural. Transm. (Suppl.). 1990, 31, 55-71.
 - Gispen W.H., Hamers F.P. Calcium and neuronal dysfunction in peripheral nervous system // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1994, 747, 419-430.
 - Biessels G.J., ter Laak M.P., Kamal A., Gispen W.H. Effects of the Ca²⁺ antagonist nimodipine on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats // Brain Res. 2005, 1035, 86-93.
 - Canchola E., Rodriguez-Medina M., Dueas-Tentori H., Mercado E., Rosado A. Ca²⁺/calmodulin system: Participation in the progesterone-induced facilitation of lordosis behavior in the ovariectomized estrogen-primed rat // Pharmacol. Biochem. Behav. 1996, 54, N 2, 403-407.
 - Holson R.R., Gough B., Sullivan P., Badger T., Sheenan D.M. Prenatal dexamethasone or stress but not ACTH or corticosterone alter sexual behavior in male rats // Neurotoxicol. Teratol. 1995, 17, 393-401.
 - Тарасенко Л.В. Метаболізм тестостерону в мозку неонатально андрогенізованих самиць щурів раннього постнатального віку за умов застосування верапамілу // Патологія. 2008, 5, № 2, 33. (Tarasenko L.V. Testosterone brain metabolism in neonatally androgenized female rats of early postnatal age treated with verapamil // Patologia. 2008, 5, N 2, 33).
 - Вознесенська Т.Ю., Алексеева І.М., Янчій Р.І. Вплив верапамілу на ооцити мишей // Тези доп. Конф. «Актуальні проблеми фармакології та токсикології», Київ. 2000, 7. (Voznesenska T.Yu., Alekseeva I.M., Yanchiy R.I. Verapamil effects on mouse oocytes // Abstracts of Conference «Actual problems of pharmacology and toxicology», Kyiv. 2000, 7).
 - Тарасенко Л.В. Вплив внутрішньоклітинних іонів кальцію на метаболізм тестостерону в мозку пренатально стресованих щурів // Клін. експерим. патологія. 2012, XI, № 3(41), ч.1, 162-165. (Tarasenko L.V. Influence of intracellular calcium ions on testosterone metabolism in the brain of prenatally stressed rats // Klin. Experim. Patologia. 2012, XI, N 3(41), p.1, 162-165).
 - Тарасенко Л.В. Протекторна дія дексаметазону щодо порушень метаболізму тестостерону у мозку та статевої поведінки, індукованих пренатальним стресом у щурів // Ендокринологія. 2008, 13, № 2, 248-256. (Tarasenko L.V. Dexamethasone protective

effect concerning disorders of testosterone metabolism and sexual behavior induced by prenatal stress in rats // *Endokrynologia*. 2008, 13, N 2, 248-256).

16. Reznikov A.G., Nosenko N.D., Tarasenko L.V., Sinitsyn P.V., Lymareva A.A. Prenatal dexamethasone prevents early and long-lasting neuroendocrine and behavioral effects of maternal stress on male offspring // *Фізіол. Журн.* 2008, 54, № 5, 28-39. (*Physiol. Zhurnal*, 2008, 54, N 5, 28-39).

(Надійшла до редакції 17.07.2014)

Особенности формирования полового поведения у пренатально стрессированных крыс в условиях действия нимодипина в критический период половой дифференциации мозга

Л.В. Тарасенко

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

Резюме. Цель исследования заключалась в изучении участия клеточных кальциевых каналов в регуляции полового поведения у пренатально стрессированных самцов и самок крыс при помощи блокатора кальциевых каналов нимодипина. Пероральное применение нимодипина перед стрессированием беременных самок привело у их потомков женского пола к существенному ослаблению маскулинизации гетеротипического полового поведения. Пренатально стрессированные в условиях применения нимодипина самцы характеризовались появлением лордозной реакции без проявлений гомо- и бисексуальности, при этом параметры мужского полового поведения у этих животных оставались неизменными. Полученные результаты свидетель-

ствуют об участии кальциевой сигнализации в формировании нейроэндокринной регуляции системы репродукции в раннем онтогенезе, а также в патогенезе ее нарушений вследствие гормонального дисбаланса и пренатального стресса.

Ключевые слова: пренатальный стресс, блокаторы кальциевых каналов, гомотипическое и гетеротипическое половое поведение.

Peculiarities of sexual behaviour formation in prenatally stressed rats exposed to nimodipine during critical period of brain sexual differentiation

L.V. Tarasenko

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

Summary. The object of the research was to study the participation of calcium channels in the regulation of sexual behaviour, by means of calcium channel blocker nimodipine in prenatally stressed male and female rats. Oral nimodipine used before stressing of pregnant females caused substantially weakening of heterotypical sexual behavior masculinization. Prenatally stressed exposed to nimodipine male offsprings were characterised by appearance of lordose reaction without demonstration of homo- or bisexuality, while male sexual behaviour parameters remained unchanged. The results obtained indicate that calcium signalling participate in the forming of neuroendocrine regulation of reproduction in the early ontogenesis and in the pathogenesis of its disorders due to hormonal imbalance and prenatal stress.

Keywords: prenatal stress, calcium channel blockers, homotypical and heterotypical sexual behaviour.