

УДК:612.017.2:612.64.084:[615.22.1:615.07.9

**А.Г. Резников, Н.Д. Носенко**

ГУ «Институт эндокринологии  
и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко  
НАМН Украины»  
(г. Киев, Украина)

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ  
ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ  
ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ПОТОМКОВ**

**Ключевые слова:** блокаторы кальциевых каналов, глюкокортикоиды, перинатальный период, половое поведение, репродукция, адаптация.

**Резюме.** В настоящей работе суммированы результаты собственных экспериментальных исследований по изучению отдаленных последствий перинатального применения некоторых лекарственных средств для здоровья потомков. Показано, что введение блокаторов кальциевых каналов или глюкокортикоидов в критические периоды развития организма могут быть важными факторами возникновения функциональных расстройств систем репродукции и адаптации, а также полового поведения в отдаленные периоды жизни. Эти данные подтверждают концепцию о риске нежелательных отдаленных последствий раннего применения некоторых лекарственных средств для репродуктивного здоровья и адаптационного потенциала у взрослых потомков.

**Введение**

Индивидуальное развитие организма с момента его зарождения до завершения соматического и полового созревания происходит в соответствии с генетической программой, которая может быть модифицирована в раннем онтогенезе эпигеномными факторами биологической, физической и химической природы: гормонами, нейромедиаторами, нейропептидами, лекарственными средствами, вирусами, ионизирующим излучением и др. К отдаленным последствиям нарушения индивидуального развития организма относятся расстройства половой цикличности, бесплодие, нарушения эндокринной системы и обмена веществ, иммунитета, адаптивных реакций, сердечно-сосудистая патология, недостаточный интеллект и др. При этом патологические изменения могут обнаруживаться на микроструктурном уровне (размеры ядер нейронов, нейросекреторных ядер гипоталамуса, архитектура синаптических связей в мозге) или вовсе не выявляться, тогда как функциональная патология очевидна. В её основе лежат долговременные изменения передачи нервных импульсов, синтеза гормонов и нейромедиаторов, их рецепции и метаболизма, фосфорилирование белков мозга. Все это является предметом изучения сравнительно новой области медицинской науки – функциональной тератологии [6, 7].

Следует отметить, что выявление функциональных расстройств у потомства представляет сложную проблему в связи с тем, что

нарушения поведения, метаболизма и регуляции физиологических функций чаще всего обнаруживаются в позднем постнатальном периоде после завершения пубертации, именно поэтому функциональная тератология опирается, прежде всего, на результаты экспериментальных исследований на животных.

Вопрос о допустимости применения у беременных лекарственных средств широко дискутируется в медицинской литературе [4, 8]. Вместе с тем, при угрозе прерывания беременности, артериальной гипертензии, при неврологических, сердечно-сосудистых расстройствах и другой патологии возникает необходимость применения широкого спектра лекарственных средств: гормональных, гипотензивных, седативных, кардиотропных препаратов и др.

Среди гормональных препаратов наиболее часто применяют синтетические глюкокортикоиды (дексаметазон, преднизолон). Их назначают беременным женщинам при бронхиальной астме, при угрозе преждевременных родов – для ускорения созревания легких плода и профилактики дистресс-синдрома, а также для снижения риска врожденной гиперплазии коры надпочечных желез плода (как правило, начиная с первого триместра беременности). Между тем, антенатальное применение глюкокортикоидов, в частности дексаметазона, в клинике ассоциируется с повышением кровяного давления у подростков, возрастанием риска

развития нарушений психофизиологических функций (недостаточная концентрация внимания), повышенной эмоциональностью, недостаточной социальной адаптацией, аномалиями поведения. Принимая во внимание важную роль внутриклеточных ионов кальция в регуляции развития мозга на всех стадиях его морфогенеза и функционального созревания, определенный риск для развития плода могут представлять также и некоторые кардиотропные препараты, в частности, блокаторы кальциевых каналов. Все это определяет целесообразность изучения потенциальной опасности перинатального применения фармакологических средств для репродуктивного здоровья и адаптационного потенциала у взрослых потомков.

### Цель исследования

Цель работы состояла в изучении отдаленных последствий влияния глюкокортикоидов (гидрокортизона ацетата и дексаметазона) и блокаторов кальциевых каналов (нимодипина и верапамила), применяемых в пренатальном и раннем постнатальном периодах индивидуального развития, на становление нейроэндокринных механизмов регуляции полового поведения, репродуктивной функции и адаптивных реакций.

### Материалы и методы

Экспериментальные исследования проводили на взрослых потомках крыс линии Вистар (самцы и самки,  $n = 254$ ) в возрасте 3, 6 и 8 мес. Матери этих животных в последнюю неделю беременности (ежедневно с 15-го по 21-й день) получали один из исследуемых препаратов: гидрокортизона ацетат (50 мг/кг, подкожно), дексаметазон (0,1 мг/кг, внутримышечно) или нимодипин (20 мг/кг, перорально). Верапамил (0,5 мг/кг, подкожно) вводили новорожденным крысам ежедневно с 3-го по 7-й день постнатального периода (день рождения считали первым днем жизни). Контрольные группы состояли из интактных животных.

Животные содержались в одинаковых условиях вивария на стандартном рационе питания со свободным доступом к питьевой воде. Все эксперименты проводились с соблюдением требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и других научных целях.

Половое поведение самок по женско-

му и мужскому типам изучали по общепринятой методике [12]. Исследования полового поведения по женскому типу проводили на овариэктомированных за неделю до эксперимента самках в возрасте 3 мес., у которых вызывали эструс введением эстрадиола бензоата (0,1 мг на животное, внутримышечно) за 48 час. и прогестерона (0,5 мг на животное, внутримышечно) за 4-5 час. до тестирования. Опыты проводили в темной комнате при слабом красном освещении. Животные пребывали в темноте до момента тестирования не менее 4-5 ч. Самца помещали в клетку за 5 мин. до тестирования для адаптации к условиям опыта. К каждому самцу подсаживали подопытную самку, которая находилась в клетке в течение 10 мин. или до 10 садок самца. Регистрировали признаки процептивного поведения (приближение, обнюхивание половых органов, подсаживание, покусывание ушей) и рецептивного поведения (количество лордозных реакций). Рассчитывали лордозный коэффициент, т.е. процент лордозных реакций по отношению к общему количеству садок самца. Для тестирования полового поведения по мужскому типу к подопытной самке подсаживали на 10 мин. рецептивно активную интактную самку в стадии эструса. Регистрировали признаки мужского процептивного (приближение к рецептивной самке, обнюхивание ею половых органов) и копулятивного поведения (количество садок).

Половое поведение самцов по мужскому и женскому типам проводили в возрасте 3 мес. [16]. Половое поведение оценивали на протяжении двух последовательных недель (1 раз в неделю), помещая самцов на 30 мин. в клетку с рецептивной овариэктомированной самкой (см. выше). Регистрировали такие показатели мужского полового поведения, как латентный период первой садки, первой интромиссии и первой эякуляции, количество садок без интромиссий, количество интромиссий и общее количество эякуляций, а также рефрактерный постэякуляторный период – интервал между эякуляцией и последующей первой садкой. Для изучения полового поведения самцов по женскому типу их кастрировали за неделю до проведения эксперимента. До тестирования проводили заместительную гормональную терапию, как у овариэктомированных животных. Лордозное поведение оценивали по величине лордозного коэффициента.

Стрессорную реактивность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС) изучали у самцов и самок крыс в возрасте 6 мес. Анализировали гормональную реакцию коры надпочечных желез на острый тест-стресс (одночасовая иммобилизация). Эвтаназию животных осуществляли под легким эфирным наркозом сразу после окончания иммобилизации.

Исследование норадренергической реактивности ГГАС проводили на крысах в возрасте 8 мес. За 8 дней до основного эксперимента наркотизированным животным под стереотаксическим контролем в III желудочек мозга была имплантирована стальная направляющая канюля с мандреном [9]. За 24 ч до начала эксперимента в правую внешнюю яремную вену под слабым эфирным наркозом вставляли силиконовый катетер [14]. За 1 час до начала опыта катетер удлиняли с помощью полиэтиленовой трубки, заполненной раствором гепарина (50 МЕ/мл в 0,9%-ном растворе натрия хлорида). Мандрен заменяли внутренней канюлей, заполненной раствором норадреналина битартрата («Koch Light Labs», Великобритания). Введение норадреналина битартрата (10 мкг в 2 мкл 0,9% апиrogenного раствора натрия хлорида) осуществляли в течение 1 мин. Образцы крови для определения концентрации кортикостерона отбирали из катетера до и через 30, 60 и 90 мин. после введения норадреналина с последующим замещением крови раствором гепарина в эквивалентном объеме.

Содержание норадреналина в гипоталамусе определяли спектрофлуориметрическим методом [15]. Состояние ГАМКергической системы оценивали по изменению активности глутаматдекарбоксилазы в синаптических мембранах гиппокампа [13]. Содержание кортикостерона в плазме крови определяли флуориметрическим микрометодом [2].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента и непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Блокаторы кальциевых каналов. Перинатальное введение блокаторов кальциевых каналов оказывало заметное модифицирующее воздействие на формирование половой цикличности и полового поведения у взрослых

потомков. У самок после введения нимодипина в пренатальном периоде задерживалось половое созревание (в среднем на 10 дней), у 20% животных изменялась фазовая структура эстральных циклов за счет удлинения стадии покоя (диэструса). Введение верапамила самкам в первые дни после рождения хотя и не влияло на сроки пубертации, однако вызывало у большинства животных (64%) существенные нарушения половой цикличности, характеризующиеся нерегулярными эстральными циклами или их полным прекращением и развитием персистентного диэструса.

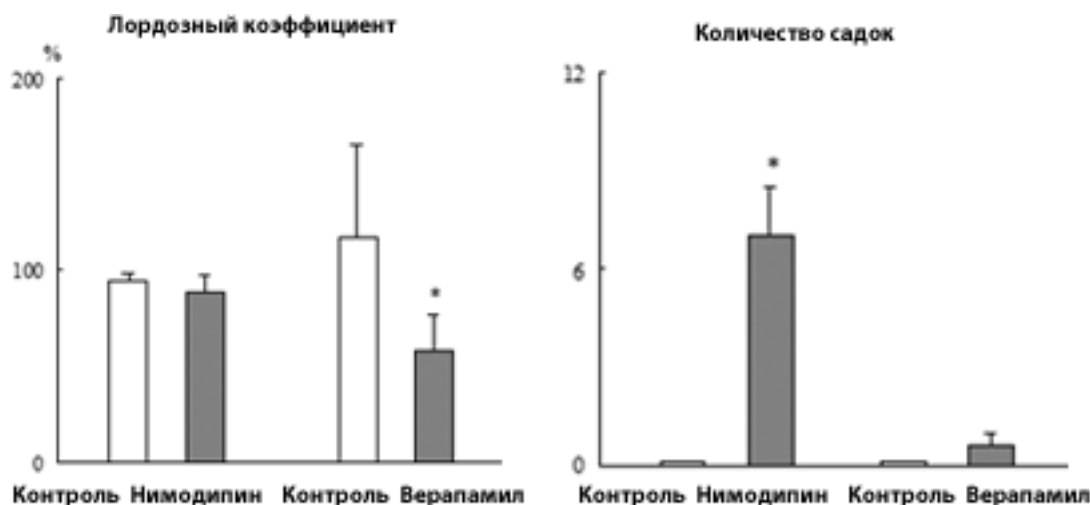
Значения показателей тестирования полового поведения самок по женскому типу после пренатального воздействия нимодипина практически не изменялись: все они демонстрировали активное процептивное и рецептивное поведение и имели достаточно близкие по значению лордозные коэффициенты (рис. 1). В то же время у них существенно изменялось гетеротипичное половое поведение. У всех животных этой группы наблюдалось появление признаков мужского полового поведения – садки (в среднем  $7,0 \pm 1,5$ ), которые отсутствовали у нормальных самок (рис. 1). Кроме того, подопытные самки характеризовались чрезвычайно активным процептивным поведением, значительно возрастало количество приближений к рецептивной самке (в среднем  $14,0 \pm 1,5$  при контроле  $5,8 \pm 1,1$ ,  $P < 0,01$ ). Все это свидетельствует о маскулинизирующем влиянии нимодипина.

Несколько иной эффект относительно формирования гомо- и гетеротипичного полового поведения у самок наблюдался при введении верапамила в раннем постнатальном периоде. У подопытных животных отмечалось ослабление женского полового поведения, о чем свидетельствует двукратное уменьшение лордозного коэффициента, на фоне отсутствия признаков поведения по мужскому типу (рис. 1).

Весьма вероятно, что различные последствия перинатального применения блокаторов кальциевых каналов у самок: нимодипина (маскулинизация полового поведения у самок, которая не сопровождается его дефеминизацией) и верапамила (дефеминизация полового поведения без его маскулинизации), могут быть связаны с некоторыми различиями в механизмах действия исследуемых препаратов. Известно, что верапамил может оказывать не только центральное, но и пе-

риферическое действие непосредственно на яичники [3]. Определенную роль в нарушении гетеротипичного поведения самок под влиянием нимодипина могут играть выявленные

нами ранее изменения метаболизма тестостерона в медиобазальном гипоталамусе, где, как известно, у грызунов расположен центр регуляции полового поведения.



**Рис. 1.** Влияние перинатального введения блокаторов кальциевых каналов на показатели полового поведения по женскому (лордозный коэффициент) и мужскому (количество садок) типам у самок крыс 3-месячного возраста.

\* $P < 0,05$  – по сравнению с контролем.

У самцов крыс пренатальное применение нимодипина не оказало существенного влияния на формирование полового поведения по мужскому типу, в то же время вызывало появление признаков женского полового поведения. Значительно увеличивалось количество самцов с рецептивным поведением, т.е. таких, которые в специальных тестах демонстрировали лордозную реакцию в ответ на садки активного самца (пассивный гомосексуализм), при этом существенно возрастал лордозный коэффициент ( $37,0 \pm 14,6$ ). Кроме того, у 80% подопытных самцов наблюдалось активное гомосексуальное поведение, которое проявлялось в садках кастрированного самца по отношению к активному самцу. Большинство животных этой группы (60%) характеризовались аномальным поведением, т.е. демонстрировали одновременно и лордозную реакцию, и садки. Можно полагать, что наблюдаемые нарушения полового поведения у подопытных самцов обусловлены существенными изменениями реакции на активирующее действие женских половых гормонов, в отличие от нормальных самцов, для которых характерна рефрактерность к этому действию.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о половой специфичности повреждающего действия блокаторов кальциевых каналов в перинатальном пе-

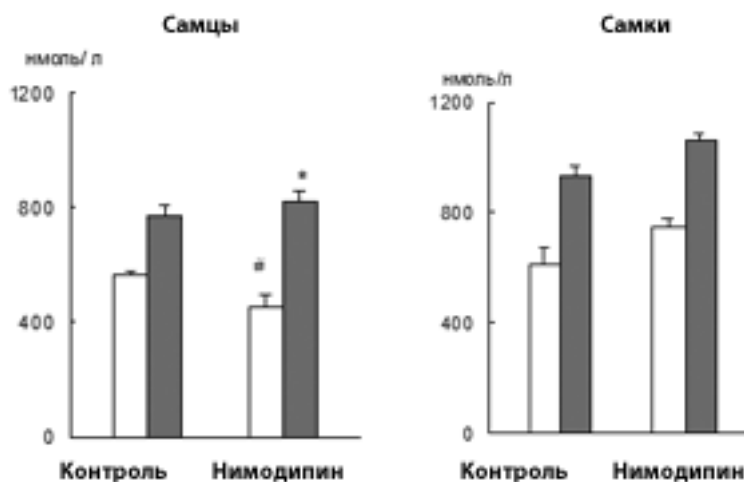
риоде на половое поведение взрослых потомков: пренатальное введение нимодипина вызывало феминизацию полового поведения у самцов и маскулинизацию – у самок, а введение верапамила в раннем постнатальном периоде – дефеминизацию полового поведения у самок.

Изучая отдаленные изменения стрессорной реактивности ГГАС и их механизмы у взрослых животных, мы оценивали некоторые параметры нейрогормональной составляющей первой фазы общего адаптационного синдрома, развивающегося в ответ на одночасовую иммобилизацию. Как известно, в норме у взрослых животных стрессорная реакция сопровождается повышением уровня кортикостерона в плазме крови, причем у самок амплитуда гормонального подъема была достоверно выше, чем у самцов. Это согласуется с имеющимися в литературе данными о более высокой стрессреактивности самок [1].

У взрослых самцов крыс, матери которых во время беременности получали нимодипин, адренкортикальная реакция на острый стресс существенно не изменялась, хотя базальный уровень кортикостерона в плазме крови снижался в среднем на 20% относительно контрольных величин (рис. 2). В аналогичной группе подопытных самок, находящихся в стадии диэструса,

достоверных изменений базальной секреции кортикостерона не наблюдалось, но постстрессорный уровень гормона в плазме крови был несколько выше, чем у контрольных животных. Применение вера-

памила в раннем постнатальном периоде не вызвало существенных изменений базальной и стрессорной секреции кортикостероидов у животных обоего пола после достижения возраста половой зрелости.

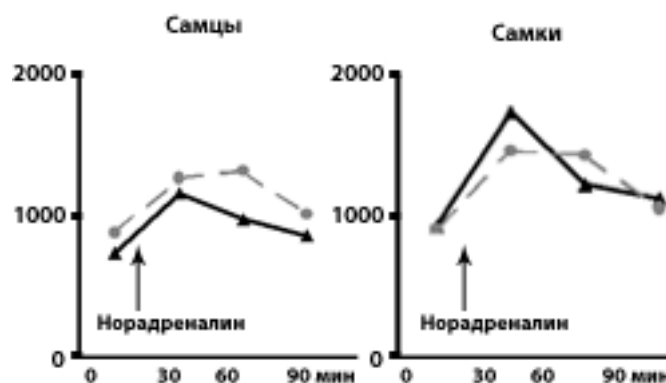


**Рис. 2.** Влияние пренатального введения Нимодипина на стрессовую реактивность ГАС (по уровню кортикостерона в плазме крови) самцов и самок крыс 6-месячного возраста.

Светлый столбик – базальный уровень, темный – после острого стресса (одночасовая иммобилизация). \*P<0,05 – по сравнению с базальным уровнем гормона в каждой из отдельных групп животных; #P<0,05 – с базальным уровнем у контрольных самцов; ^P<0,05 – с постстрессорным уровнем у контрольных самок.

При изучении норадренергической реактивности ГАС было показано, что контрольные животные (и самцы, и самки) реагировали на введение норадреналина в III желудочек мозга достоверным повышением уровня кортикостерона в крови на 30-й мин. после микроинъекции (рис. 3). У самок этот подъем уровня гормона был более выраженным, чем у самцов (на 90% по сравнению с 60% у самцов). К 60-й мин. концентрация кортикостерона снижалась практически до исходного

уровня. Пренатальное воздействие нимодипина вызвало у животных обоего пола пролонгацию адренкортикальной реакции ГАС на внутрижелудочковое введение норадреналина. На 60-й мин. уровень кортикостерона в крови оставался достоверно повышенным и возвращался к исходной величине лишь на 90-й мин. Подобные изменения норадренергической реактивности ГАС отмечены у животных после применения верапамила в раннем постнатальном периоде.



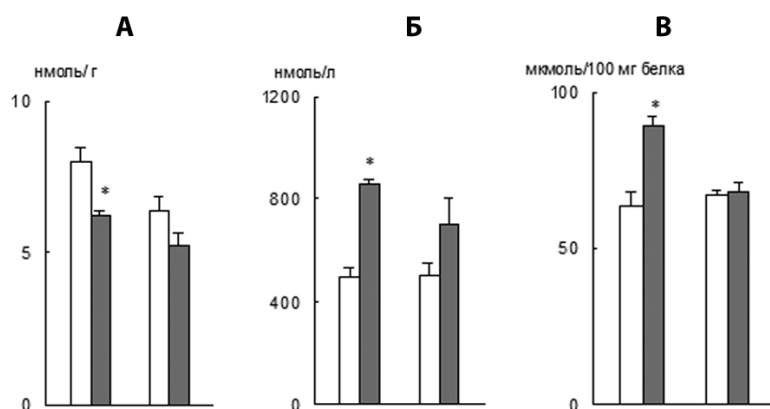
**Рис. 3.** Влияние пренатального введения нимодипина на норадренергическую реактивность ГАС (по уровню кортикостерона в плазме крови) самцов и самок крыс 8-месячного возраста.

Сплошная линия – контроль, пунктирная – опыт. Стрелкой обозначено введение норадреналина в 3-й желудочек мозга. \*P<0,05 – по сравнению с исходным уровнем гормона в каждой из отдельных групп животных.

Принимая во внимание, что блокаторы кальциевых каналов способны проникать через гематоэнцефалический барьер и блокировать кальциевые каналы нейронов головного мозга, вполне вероятно, что в развитии наблюдаемых функциональных изменений ГГАС важную роль играет нарушение баланса внутриклеточных концентраций ионов кальция в областях головного мозга, причастных к регуляции ГГАС. В то же время, если учесть возможность прямого действия блокаторов кальциевых каналов на гипоталамические нейроны, секретирующие кортиколиберин, а также на кортикотропоциты передней части гипофиза [11], нельзя исключить и вероятности вовлечения других механизмов в реализацию модулирующего действия нимодипина на функцию ГГАС. Следует также принять во внимание, что нимодипин может взаимодействовать с минералокортикоидными рецепторами гиппокампа [10] и таким способом частично изменять регуляцию тонической секреции кортикостероидов.

**Глюкокортикоиды.** Изучение влияния глюкокортикоидных гормонов у животных по-

казало, что нарушение их баланса в пренатальном периоде может вызывать значительные изменения в механизмах стрессорной и норадренергической регуляции активности ГГАС у взрослых потомков. Нами установлено, что эти изменения имеют четко выраженные половые особенности. У самцов наблюдалось ослабление адренокортикальной реакции на острый стресс, которое проявилось в уменьшении гормонального ответа коры надпочечных желез на одночасовую иммобилизацию (рис. 4, Б). Снижение стресс-реактивности ГГАС у подопытных самцов наблюдалось при отсутствии характерных для нормальных животных постстрессорных изменений концентрации норадреналина в гипоталамусе и активности глутаматдекарбоксилазы в гиппокампе, что может быть связано с импринтинговым влиянием экзогенных глюкокортикоидов на экспрессию тирозингидроксилазы – лимитирующего фермента синтеза катехоламинов (рис. 4, А, В). Существенную роль в ослаблении стресс-реактивности ГГАС у этих животных может также играть увеличение рецепторного связывания кортикостероидов в гиппокампе.



**Рис. 4.** Влияние пренатального введения глюкокортикоидов на содержание норадреналина в гипоталамусе (А), уровень кортикостерона в плазме крови (Б) и активность глутаматдекарбоксилазы в гиппокампе (В) половозрелых самцов крыс до и после острого стресса.

Светлый столбик – базальный уровень, темный – после острого стресса (одночасовая иммобилизация). \* $P < 0,05$  – по сравнению с базальным уровнем в каждой из отдельных групп животных

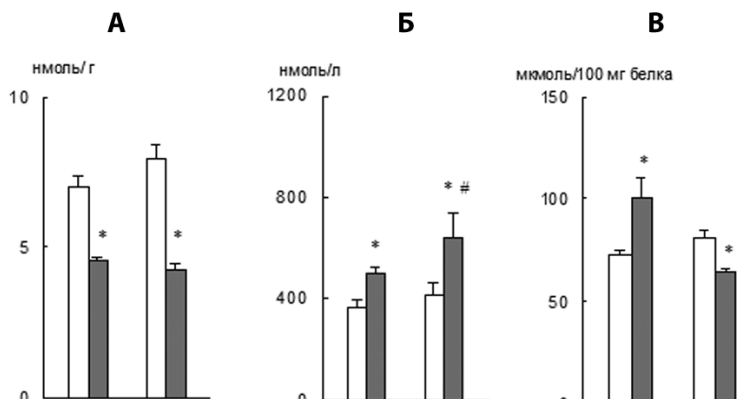
В отличие от самцов, у самок после пренатального действия гидрокортизона сохранялась способность адекватно реагировать на стрессорный стимул изменениями концентрации норадреналина в гипоталамусе: падение концентрации моноамина у подопытных и контрольных животных составляло соответственно 46,3 и 35,3% (рис. 5, А). При этом у них наблюдалось умеренное усиление адренокортикальной реакции на стрессорный стимул на фоне сниже-

ния активности глутаматдекарбоксилазы в гиппокампе, что может быть обусловлено уменьшением тормозного влияния ГАМКергической системы на стрессорную активность ГГАС (рис. 5, Б, В).

Изучение реакции ГГАС на центральную стимуляцию норадреналином показало, что ее выраженность у животных подопытной и контрольной групп существенно различалась. Подопытные самцы не реагировали на введение норадреналина в 3-й желудочек

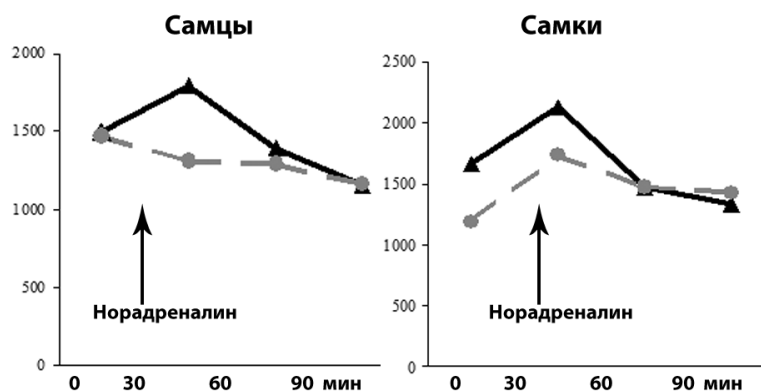
мозга повышением уровня кортикостерона в плазме крови, а у самок отмечалась пролонгированная адренкортикальная реакция на

интрацеребральную стимуляцию норадреналином на фоне снижения базальной секреции кортикостероидов (рис. 6).



**Рис. 5.** Влияние пренатального введения гидрокортизона ацетата на содержание норадреналина в гипоталамусе (А), уровень кортикостерона в плазме крови (Б) и активность глутаматдекарбоксилазы в гиппокампе (В) половозрелых самок крыс до и после острого стресса. # $P < 0,05$  – по сравнению с постстрессорным уровнем гормона.

Светлый столбик – базальный уровень, темный – после острого стресса (одночасовая иммобилизация). \* $P < 0,05$  – по сравнению с базальным уровнем в каждой из отдельных групп животных.



**Рис. 6.** Влияние пренатального введения глюкокортикоидов на норадренергическую реактивность ГГАС (по уровню кортикостерона в крови) самцов и самок крыс 8-месячного возраста. Сплошная линия – контроль, пунктирная – опыт. Стрелкой обозначено введение норадреналина в 3-й желудочек мозга. \* $P < 0,05$  – по сравнению с исходным уровнем гормона в каждой из отдельных групп животных.

Характерно, что действие синтетического агониста глюкокортикоидов дексаметазона в пренатальном периоде полностью воспроизводило эффект введения гидрокортизона ацетата беременным самкам в отношении изменений реактивности ГГАС у взрослых потомков [5]. Есть основание полагать, что эти изменения могут быть следствием прямого действия дексаметазона на плод. В эмбриональном периоде дексаметазон может свободно проникать через плацентарный барьер, поскольку известно, что синтетические глюкокортикоиды, в отличие от эндогенных гормонов, не метаболизируются  $11\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназой. Кроме того,

благодаря тому, что дексаметазон обладает высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и не способен комплексоваться с кортикостеронсвязывающим глобулином, уровень свободного дексаметазона в крови беременных животных достаточно высокий. Показано также, что введение дексаметазона беременным морским свинкам приводит к снижению экспрессии мРНК кортиколиберина в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса плода, что подтверждает его проникновение в фетальный мозг [12]. Следовательно, дексаметазон может влиять на развитие ГГАС плода и вызывать изменения, которые в половозрелом возраст-

те реализуются в определенных нарушениях адаптивных реакций.

### Заключение

Суммируя представленные результаты, можно прийти к выводу о том, что применение блокаторов кальциевых каналов или глюкокортикоидов в критические периоды развития организма могут быть важными факторами возникновения функциональных рас-

стройств систем репродукции и адаптации, а также полового поведения в отдаленные периоды жизни. Эти данные подтверждают концепцию о риске нежелательных отдаленных последствий раннего применения некоторых лекарственных средств для репродуктивного здоровья и адаптационного потенциала потомков и должны учитываться при назначении препаратов данной группы беременным женщинам.

### Литература

1. Анищенко Т.Г. Половые различия в стресс-реактивности у бодрствующих и анестезированных крыс при хирургическом стрессе / Т.Г. Анищенко, Н.Б. Игошева // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1992. – Т. 113, № 1. – С. 26–28.
2. Балашов Ю.Г. Флюориметрический микрометод определения кортикостерона: сравнение с другими методами / Ю.Г. Балашов // Физиол. журн. СССР. – 1990. – Т. 76, № 2. – С. 280–283.
3. Експериментальні аспекти порушення репродуктивної функції / Т.Ю. Вознесенська, Т.В. Блашків, О.А. Шепель, Р.І. Ячній. – Ніжин: Видавець ПП М.М. Лисенко, 2010. – 184 с.
4. Медведь В. Медикаментозное лечение во время беременности: особенности, опасности, ограничения / В. Медведь // Вісник фармакології та фармацевції. – 2008, № 9. – С. 15–21.
5. Носенко Н.Д. Роль гормональных факторов в пренатальной модификации полового диморфизма стрессорной реактивности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы у крыс / Н.Д. Носенко // Физиол. журн. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 125–126.
6. Резников А.Г. Патологические и клинические аспекты функциональной тератологии / А.Г. Резников // Мистецтво лікування. – 2007, № 1. – С. 10–15.
7. Резников А.Г. Функциональная тератология нейроэндокринной системы: этиология, патогенез, профилактика / А.Г. Резников // Здоров'я України. – 2007, №22/1. – С. 70–71.
8. Резников А.Г. Доклиническое изучение лекарственных средств в аспекте функциональной тератологии / А.Г. Резников, Н.Д. Носенко // Вісник фармакології та фармацевції. – 2007, № 10. – С. 22–25.
9. Antunes-Rodrigues J. Chemical stimulation of water, sodium chloride and food intake by injection of cholinergic and adrenergic drugs into the third brain ventricle / J. Antunes-Rodrigues. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1970. – Vol. 133. – P. 1464–1470.
10. A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity / J.D. Dietz, S. Du, C.W. Bolten [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51, N 3. – P. 742–748.
11. Calcium channel blockers impair the pituitary-adrenocortical responses to central adrenergic receptors stimulation / J. Borycz, A. J. Bugajski, A. Gadek-Michalska, J. Bugajski // J. Physiol. Pharmacol. – 1993. – Vol. 44. – P. 161–170.
12. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin system: Participation in the progesterone-induced facilitation of lordosis behavior in the ovariectomized estrogen-primed rat / E. Canchola, M. Rodríguez-Medina, H. Dueñas-Tentori [et al.] // Pharmacol. Biochem. Behav. – 1996. – Vol. 54. – P. 403–407.
13. Graham I. Distribution of some enzymes associated with the metabolism of glutamine in rat spinal cord / I. Graham, M. Aprison // J. Neurochem. – 1969. – Vol. 16, N4. – P. 559–566.
14. Harms P. A rapid and simple procedure for chronic cannulation of the rat jugular vein / P. Harms // J. Appl. Physiol. – 1974. – Vol. 36. – P. 391–392.
15. Jacobowitz D. Method for the rapid determination of norepinephrine, dopamine and serotonin in the same brain region / D. Jacobowitz, J. Richardson // Pharmacol. Biochem. Behav. – 1978. – Vol. 8. – P. 515–519.
16. Prenatal dexamethasone or stress but not ACTH or corticosterone alter sexual behavior in male rats / R.R. Holson, B. Gough, P. Sullivan [et al.] // Neurotoxicol. Teratol. – 1995. – Vol. 17. – P. 393–401.
17. Prenatal glucocorticoid modifies hypothalamo-pituitary-adrenal regulation in prepubertal guinea pigs / F. Dean, C. Yu, R.I. Lingas, S.G. Matthews // Neuroendocrinology. – 2001. – Vol. 73. – P. 194–202.



**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ ПЕРИНАТАЛЬНОГО  
ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
ДЛЯ ЗДОРОВ'Я НАЩАДКІВ**

*О.Г. Резніков, Н.Д. Носенко*

ДУ «Інститут ендокринології та обміну  
речовин ім. В.П. Комісаренка  
НАМН України»  
(м. Київ, Україна)

**Резюме.** В роботі підсумовані результати власних експериментальних досліджень віддалених наслідків перинатального застосування деяких лікарських засобів для здоров'я нащадків. Показано, що введення блокаторів кальцієвих каналів або глюкокортикоїдів у критичні періоди розвитку організму можуть бути важливими чинниками виникнення функціональних розладів систем репродукції та адаптації, а також статевої поведінки у віддалені періоди життя. Ці дані підтверджують концепцію про ризик небажаних віддалених наслідків раннього застосування деяких лікарських засобів для репродуктивного здоров'я та адаптаційного потенціалу у дорослих нащадків.

**Ключові слова:** блокатори кальцієвих каналів, глюкокортикоїди, перинатальний період, статеві поведінка, репродукція, адаптація.

**EXPERIMENTAL STUDY  
OF LONG-TERM OUTCOMES  
OF PERINATAL USE  
OF DRUGS FOR PROGENY HEALTH**

*A.G. Reznikov, N.D. Nosenko*

SI «Institute of Endocrinology and Metabolism  
named after V.P. Komissarenko  
NAMS of Ukraine»  
(Kyiv, Ukraine)

**Summary.** Results of own experimental studies of long-term outcomes of perinatal use of certain drugs for progeny health were summarized in this work. It has been shown that the use of calcium channel blockers or glucocorticoids in critical periods of organism development was an important factor of formation of functional disorders of reproduction and adaptation systems as well as, the sexual behavior in remote periods of life. These data support the concept of risk of undesirable long-term outcomes of the early use of certain drugs for the reproductive health and adaptation potential of adult progeny.

**Keywords:** calcium channel blockers, glucocorticoids, perinatal period, sexual behavior, reproduction, adaptation.