

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.6, 616-092

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.1

МОНОАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПОСЛЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ МОДУЛЯЦИИ ХОЛИНОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

© Сташина Е.В., Ганзенко М.А., Лисовский А.Д., Маградзе Р.Н., Козар Я.В., Фисенко Д.Е., Байрамов А.А., Шабанов П.Д.

*Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12**Резюме*

Цель. Оценить эффекты пренатального введения центральных холинолитиков метамизила и ганглера в различные сроки гестации на содержании нейромедиаторов дофамина и серотонина, а также их метаболитов в головном мозге эмбрионов к 20-му дню пренатального развития.

Методика. Беременным самкам крыс на разных сроках гестации (9-11, 12-14 и 17-19 сут. беременности) производили трёхразовые внутримышечные инъекции Н-холиноблокатора ганглера в дозе 10 мг/кг или М-холиноблокатора метамизила в дозе 2 мг/кг (дозы препаратов определялись селективностью их холинолитического действия). Исследование содержания медиаторов и метаболитов у плодов крыс проводили на 20-суточных зародышах крыс. В криостате при -20°C выделяли головной мозг без мозжечка. Концентрацию нейромедиаторов дофамина и серотонина, и их метаболитов в гомогенате головного мозга определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления.

Результаты. В гестационном периоде введение беременным самкам крыс препаратов М- и Н-холинолитиков в течение 3 дней вызывало значительное изменение активности моноаминергической системы головного мозга у 20-дневных плодов крыс. Сравнительный анализ показывает, что в пренатальном периоде к воздействию холинолитиков более чувствительна серотонинергическая, по сравнению с дофаминергической системой мозга. Снижение концентрации серотонина и его оборота отмечается во всех «критических сроках» второй половины беременности при воздействии как метамизила, так и ганглера. Дофаминергическая система головного мозга у генотипических самцов и самок эмбрионов более чувствительна к воздействию Н-холинолитика ганглера. Пренатальная экспозиция ганглера способствует сглаживанию полового диморфизма по содержанию дофамина в тканях головного мозга и к усилению этого различия по содержанию серотонина.

Заключение. Пренатальное воздействие холинолитиков беременным самкам приводит к зависимым от пола нарушениям дофаминергических и серотонинергических систем мозга у 20-дневных плодов крыс, что определяет характер будущих поведенческих дисфункций у потомства крыс в половозрелом возрасте.

Ключевые слова: гестационный период, серотонин, дофамин, центральные холинолитики, метамизил, ганглерон, головной мозг, эмбрионы крыс

MONOAMINERGIC SYSTEM OF THE RAT BRAIN AFTER PRENATAL MODULATION WITH CHOLINOTROPIC DRUGS

Stashina E.V., Ganzenko M.A., Lisovskiy A.D., Magradze R.N., Kozar Ya.V., Fisenko D.E., Bairamov A.A., Shabanov P.D.

*Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia**Abstract*

Objective. To evaluate the effects of prenatal administration of the central cholinolytics metamisil and ganglerson at different gestation periods on the content of the neurotransmitters dopamine and serotonin, as well as their metabolites in the brain of embryos by the 20th day of prenatal development.

Methods. Pregnant female rats at different gestation periods were given three-time intramuscular injections of N-cholinoblocker gangleron at the dose of 10 mg/kg or M-cholinoblocker metamizil at the dose of 2 mg/kg (the drugs doses were determined by the selectivity of their cholinolytic action). The study of the content of mediators and metabolites in rat fetuses was carried out on 20-day-old rats embryos. The brain without the cerebellum was isolated in the cryostat at -20 °C. The concentration of dopamine and serotonin neurotransmitters and their metabolites in the brain homogenate was determined by high-efficiency liquid chromatography.

Results. In the gestational period, the administration of M- and N-cholinolytic drugs to pregnant female rats for 3 days caused a significant change in the activity of brain monoaminergic system in the 20-day-old rats fetuses. Comparative analysis shows that in the prenatal period, the serotonergic system is more sensitive to the effects of cholinolytics, compared with the brain dopaminergic system. A decrease in the concentration of serotonin and its turnover is observed in all "critical periods" of the second half of pregnancy when exposed to both metamizil and gangleron. The brain dopaminergic system on genotypic male and female embryos is more sensitive to the effects of the N-cholinolytic gangleron. Prenatal exposure of the gangleron helps to smooth out sexual dimorphism in the content of dopamine in brain tissues and to strengthen this difference in the serotonin content.

Conclusion. Prenatal exposure to cholinolytics to pregnant females leads to sex-dependent disorders of the brain dopaminergic and serotonergic systems in 20-day-old rat fetuses, which determines the nature of future behavioral dysfunctions in puberty rat offspring.

Keywords: gestational period, serotonin, dopamine, central cholinolytics, metamizil, gangleron, brain, rat embryos

Введение

В развитии головного мозга эмбриональный период и генетические факторы играют значительную роль. Нормальное течение данного процесса может быть нарушено под влиянием различных факторов внешней среды, воздействующих на дифференцировку нейронов и на созревание в них нейромедиаторных систем для связи с другими нейронами. [1, 11]. Факторы, воздействующие на развивающийся мозг в этот период, нарушают нормальный онтогенез нейромедиаторных систем норадреналина, серотонина, дофамина и ацетилхолина [1, 16] показывают высокую чувствительность в критические периоды развития. Перинатальные манипуляции активностью холинергической системы, приводят к различным структурно-функциональным изменениям в развивающемся головном мозге [3, 4, 13, 17].

Холинергические афференты играют важную роль в дифференцировке коры мозга (холинергическая иннервация коры мозга появляется позже, чем моноаминергическая). В продолговатом мозге холинергические маркеры появляются рано, вероятно, из-за раннего развития нервной клетки в филогенетически древней части мозга [2, 4, 8]. При значительном сокращении холинергической иннервации происходит задержка клеточной дифференцировки коры мозга [3]. Эти изменения могут коррелировать с когнитивным и поведенческим дефицитом в постнатальном периоде [2, 5, 6, 7].

Для корковой активации, памяти и обучения ацетилхолин является одним из главных нейромедиаторов мозга. Пренатальное воздействие неблагоприятных химических факторов на мозг опосредованы изменением активности холинергической системы, что обуславливает отдаленные поведенческие нарушения у взрослых индивидов. Холинергическая система мозга в период нейронального развития представляют собой главную мишень для воздействия хлорорганических соединений через системное торможение активности фермента ацетилхолинэстеразы и последующую холинергическую гиперстимуляцию [2, 12, 14].

Хлорорганические соединения повреждают и проводящие пути холинергической системы [13]. Терапевтическое действие фенобарбитала в период беременности также связано нарушением холинергической синаптической передачи [4]. Эмбриональная экспозиция никотина приводит к гибели нервных клеток, к нарушениям их пролиферации и дифференцирования [1, 10, 17]. Никотин, фенобарбитал и др. экологические токсиканты, проявляющие холинотропные свойства, оказывают влияние на все медиаторные системы, однако они в значительной мере опосредованы через изменение активности холинергической системы [2, 4, 9, 12]. В литературе отсутствуют сведения о нейробиологических эффектах пренатального применения холинолитиков избирательного М- и Н-типа действия.

Целью исследования явилось изучение воздействия М- и Н-холинергической системы на развития нейромедиаторных систем мозга эмбрионов крыс в разные сроки пренатального периода.

Методика

Работа выполнена на крысах линии Wistar, полученных из питомника «Рапполово» РАМН, Ленинградская область. Все животные содержались на одинаковой диете, включавшей брикетированный корм, овощи и воду. Эксперимент состоял из нескольких серий опытов.

Для получения самок крыс с известной датой беременности самок в стадии проэструс – эструс подсаживали к самцам. День обнаружения спермиев в вагинальных мазках считали первым днём беременности. Далее беременным самкам на разных сроках гестации (9-11, 12-14 и 17-19 сут. беременности) производили трёхразовые внутримышечные инъекции (1 раз в день) Н-холиноблокатора ганглера (эфир γ -диэтиламино-1,2-диметилпропил пара-изобутоксibenзойной кислоты гидрохлорид) в дозе 10 мг/кг или М-холиноблокатора метамизила (хлоргидрат 1,2-диэтиламиноизопропилового эфира бензойной кислоты) в дозе 2 мг/кг (дозы препаратов определялись селективностью их холинолитического действия). Опытные группы формировали по срокам пренатального воздействия препаратов и по половому признаку. Плоды интактных крыс являлись группой контроля.

Исследование содержания медиаторов и метаболитов у плодов крыс проводили на 20-суточных зародышах крыс. Беременных самок на 20-х сут. беременности забивали путём дислокации шейных позвонков. Плоды извлекали из матки и отделяли от зародышевых оболочек. Потомство разделяли по половому признаку, декаптивировали и голову сразу же замораживали в жидком азоте (хранение осуществляли также в жидком азоте). Далее в криостате при -20°C мозг отделяли от черепной коробки, исключая мозжечок.

Концентрацию нейромедиаторов дофамина (ДА) и серотонина (5-ГТ) и их метаболитов в тканях головного мозга определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC-ED) в системе Beckman System Gold с электрохимическим детектором LC-4C. Для хроматографического анализа использовали ткани целого мозга, которые гомогенизировали в охлажденной 0,1N хлорной кислоте, центрифугировали при 14 000 g в течение 7 мин. при $+4^{\circ}\text{C}$. Часть супернатанта в количестве 20 мкл (объем петли инжектора) вводили в систему HPLC-ED. Разделение пиков проходило в хроматографической колонке SphereClone 5 μ ODS 2 (250 \times 4,60 mm) с предколонкой SecurityGuard (ODS 4mm L \times 3,0 mm ID) производства «Phenomenex». 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) от измеренных концентраций этих нейрхимических 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 исследования

Анализ нейрхимических данных нейромедиаторного статуса головного мозга эмбрионов крыс различного генетического пола показал, что воздействие холинолитиками центрального действия метамизилом и ганглероном при ведении на 9-19 сут. гестации вызывает дисбаланс в содержании ДА, 5-ГТ и их метаболитов в головном мозге эмбрионов опытных групп к 20-м сут. пренатального развития по сравнению с контролем. У эмбрионов самцов при пренатальной экспозиции ганглера на 9-11 сут. пренатального развития (группа Г10) отмечено достоверное снижение концентрации ДА (рис. 1).

Уровень ДОФУК, метаболита ДА, в эти же сроки не изменялся (табл.). В группе Г10 снижение содержания ДА сопровождалось увеличением его оборота (рис. 2). При введении ганглера на 12-14 сут. гестации отмечали значительное увеличение уровня ДА (на 29,9%, $p < 0,01$), которое не сопровождалось изменением его оборота, что свидетельствует об увеличении интенсивности синтеза медиатора.

У эмбрионов самок в группах с пренатальным воздействием ганглера на 9-11 сут. пренатального развития отмечали снижение концентрации ДА и его значительное увеличение (на 18,4%, $p \leq 0,01$) при введении препарата на 12-14 сут. гестации. По содержанию ДОФУК у самок

наблюдали более значительное изменение и в отличие от самцов, изменение уровня ДА сопровождалось более значительным снижением оборота ДА.

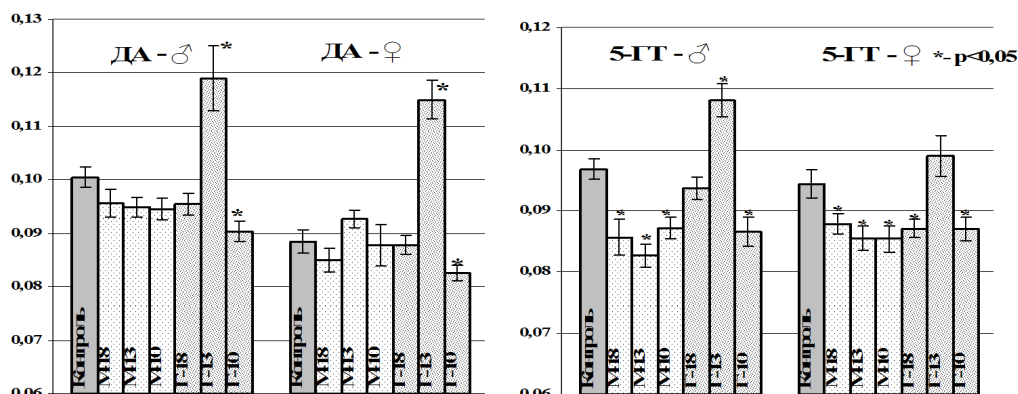


Рис. 1. Содержание дофамина (ДА – слева) и серотонина (5-ГТ – справа) в головном мозге 20-дневных эмбрионов крыс. По оси ординат – содержание медиатора в головном мозге в нг/мг сырой ткани. ♂-♀ – знаки генетического пола эмбрионов, соответственно самцы и самки, Г10-Г13 и Г18– группы с воздействием ганглерона на 9-11, 12-14 и 17-19 сут. гестации соответственно, М10-М13 и М18– группы с воздействием метамизила на 9-11, 12-14 и 17-19 сут. гестации соответственно. * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

Таблица. Содержание 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (ГИУК) в головном мозге 20-дневных эмбрионов крыс

Группы	N	ДОФУК – ♂	ГИУК – ♂	ДОФУК – ♀	ГИУК – ♀
Контроль	63	0,0121±0,0008	0,1262±0,0030	0,0150±0,0011	0,1292±0,0031
М18	32	0,0090±0,0009*	0,1061±0,0032	0,0051±0,0003*	0,1074±0,0025*
М13	47	0,0119±0,0004	0,1000±0,0025*	0,0097±0,0005*	0,1034±0,0030*
М10	41	0,0085±0,0008*	0,1156±0,0028	0,0115±0,0008*	0,1116±0,0030
Г18	36	0,0054±0,0004*	0,1278±0,0026	0,0102±0,0006*	0,1112±0,0019
Г13	16	0,0110±0,0013	0,1390±0,0042	0,0090±0,0009*	0,1280±0,0045
Г10	33	0,0132±0,0030	0,1139±0,0032	0,0054±0,0006*	0,1049±0,0034*

Примечание: n – число эмбрионов в группе; * – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

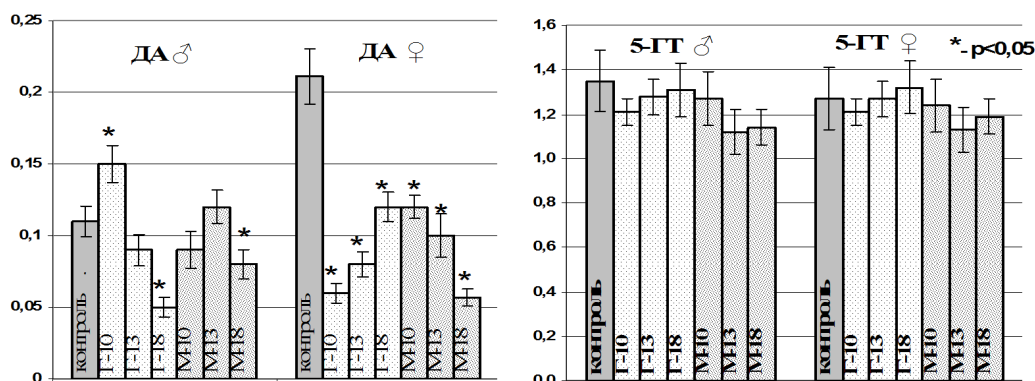


Рис. 2. Обмен дофамина (ДА – слева) и серотонина (5-ГТ – справа) в головном мозге у 20-дневных эмбрионов крыс. По оси ординат – содержание медиатора в головном мозге в нг/мг сырой ткани. ♂-♀ – знаки генетического пола эмбрионов, соответственно самцы и самки, Г10-Г13 и Г18 – группы с воздействием ганглерона на 9-11, 12-14 и 17-19 сут. гестации соответственно, М10-М13 и М18– группы с воздействием метамизила на 9-11, 12-14 и 17-19 сут. гестации соответственно. * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

Наиболее значительное снижение отношения ДА/ДОФУК выявлено в ранние сроки гестации при воздействии ганглера и в более поздние сроки при воздействии метамизила.

Обмен серотонина. Изменение уровня 5-ГТ в эмбриональном мозге было более значительным по сравнению с ДА, как при воздействии метамизила, так и ганглера во всех исследованных периодах гестации по сравнению с группой контроля. У эмбрионов самцов отмечено достоверное снижение концентрации 5-ГТ в мозге во всех периодах пренатального воздействия метамизила. В группах с ганглером отмечено снижение концентрации 5-ГТ в мозге при введении препарата на 9-11 и 17-19 сут. пренатального развития. Динамика содержания ГИУК, метаболита 5-ГТ, была аналогичной с содержанием самого медиатора, при этом отмечали достоверное снижение в группах М10 и М13 (крысы, получавшие метамизил) и Г10 (крысы, получавшие ганглерон).

У эмбрионов самок пренатальное воздействие метамизила приводило к таким же результатам, что и у самцов, а именно, к снижению уровня 5-ГТ во всех исследуемых группах. Наиболее значительное падение содержания 5-ГТ (14,7%, $p < 0,05$) отмечали в группе М13. В эти же сроки воздействие Н-холинолитика ганглера, как и в случае с ДА, приводило к достоверному увеличению концентрации 5-ГТ в тканях мозга (на 11,7%, $p < 0,05$). Содержание ГИУК было достоверно снижено во всех исследуемых группах (за исключением группы Г13). В отличие от ДА, оборот 5-ГТ как у эмбрионов самцов, так и у эмбрионов самок оставался стабильным во всех исследуемых группах.

Обсуждение результатов исследования

Результаты исследований доказали, что модуляция М-холинергической, как и Н-холинергической системы развивающегося мозга плода может привести к значительным изменениям в активности основных медиаторных систем мозга. Сравнительный анализ данных показывает, что в пренатальном периоде к воздействию холинолитиков более чувствительна 5-ГТ-ергическая медиаторная система, чем ДА-ергическая система. Отмечается снижение концентрации 5-ГТ и его оборота на всем протяжении второй половины периода беременности при воздействии метамизилом и ганглером. Однако, ДА-ергическая система головного мозга у генотипических самцов и самок эмбрионов более чувствительна к воздействию Н-холинотропного препарата ганглера.

Исследования обмена ДА показали, что пренатальная экспозиция метамизила не оказала существенного влияния на содержание ДА в головном мозге эмбрионов. В то же время прослеживается определенная тенденция к снижению уровня ДА в исследуемых группах, за исключением группы М13 у самцов. В ранние сроки гестационного периода (9-11 и 12-14 сут.) у плодов различного генетического пола развитие ДА-ергической системы в тканях мозга оказалось более чувствительной к воздействию Н-холинолитика ганглера и менее чувствительной к воздействию М-холинолитика метамизила.

Ряд исследований доказывают чувствительность нейромедиаторной системы развивающегося мозга к воздействию различных препаратов и экологических токсикантов, обладающих холинотропной активностью. Например, никотин повреждает развитие центральных механизмов норадренергической, ДА-ергической, 5-ГТ-ергической и холинергической системы в мозге крыс [15].

Существуют данные, что различные реакции на пренатальное воздействие никотина связаны с генетическим полом эмбрионов [10]. Результаты наших исследований показали: введение метамизила и ганглера вызывают не только изменение обмена нейромедиаторов в головном мозге, но и изменение полового диморфизма по этим показателям. По содержанию ДА в тканях мозга имеющееся достоверное межполовое различие ($p < 0,01$) в контрольной группе после пренатального воздействия холинолитиков нивелировалось в группах М13 и Г13. В остальных группах половые различия сохранялись. По содержанию 5-ГТ – противоположная ситуация: появляется достоверное различие ($p < 0,05$) по уровню 5-ГТ между самцами и самками эмбрионов в Г18 и Г13. Экспозиция метамизила не приводила к значимым изменениям.

Пренатальное введение ганглера способствует к проявлению полового диморфизма по содержанию ДА в тканях головного мозга и к появлению различия – 5-НТ.

Выводы

1. Пренатальное воздействие холинолитиков центрального действия метамизила и ганглерона вызывает дисбаланс в содержании нейромедиаторов ДА, 5-ГТ, а также их метаболитов в головном мозге эмбрионов к 20-му дню пренатального развития.
2. Серотонинергическая медиаторная система более чувствительна к воздействию холинолитиков (как метамизила, так и ганглерона). Дофаминергическая система головного мозга у генотипических самцов и самок эмбрионов более чувствительна к воздействию Н-холинотропного препарата ганглерона.
3. Пренатальная экспозиция ганглерона способствует сглаживанию полового диморфизма по содержанию ДА в тканях головного мозга и к усилению этого различия по содержанию 5-НТ.

Литература (references)

1. 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. [Bairamov A.A. Sapronov N.S. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. Medical Academic Journal. – 2007. – V.7, N4. – P. 52-58. (in Russian)]
2. Байрамов А.А., Новикова Е.Н., Прошин С.Н. Влияние пренатального стресса на половое поведение // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2008. – №2. – С. 53-61 [Bairamov A.A., Novikova E.N., Proshin S.N. *Mediko-biologicheskiye i sotsialno-psikhologicheskiye problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. Journal of Medical Biology and socio-psychol. security issues in emergency situations. – 2008. – N2. – P. 53-61. (in Russian)]
3. 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. [Bairamov A.A., Proshin S.N., Gavrilov N.A. i dr. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. Medical Academic Journal. – 2010. – T.10, N1. – P. 31-40. (in Russian)]
4. Байрамов А.А., Полетаева А.О., Юкина Г.Ю., Богданова Л.А. Отдаленные нейрохимические эффекты пренатального воздействия селективных М- и Н-холинолитиков // Российский биомедицинский журнал. – 2008. – Т.9. – С. 90-100. [Bairamov A.A., Poletaeva A.O., Yukina G.Ju., Bogdanova L.A. *Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. Russian Biomedical Journal. – 2008. – T.9. – P. 90-100. (in Russian)]
5. Кузнецова Н.Н., Лосев Н.А. Влияние холинергических препаратов на электроэнцефалографию головного мозга кастрированных кроликов-самцов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т.16, №3. – С. 19-24. [Kuznecova N.N., Losev N.A. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2018. – T.16, N3. – P. 19-24. (in Russian)]
6. Сташина Е.В., Зеленер А.О., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Изменение мотивационного компонента половой функции у потомств крыс после пренатального воздействия холинотропных препаратов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т.18, №1. – С. 29-36. [Stashina E.V., Zelener A.O., Bairamov A.A., Shabanov P. D. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2020. – T.18, №1. – P. 29-36. (in Russian)]
7. 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. [Torkunova O.V., Bairamov A.A., Shabanov P. D. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2015. – T.13, №1. – P. 32-40. (in Russian)]
8. 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. – V.29, N5. – P. 879-890.
9. Barone S., Das K.P., Lassiter T.L., White L.D. Vulnerable processes of nervous system development: a review of markers and methods // *Neurotoxicology*. – 2000. – V.21. – P. 15-36.
10. 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. – V.30. – P. 156-165.
11. Berger-Sweeney J., Hohmann C.F. Behavioral consequences of abnormal cortical development: insights into developmental disabilities // *Behavioural Brain Research*. – 1997. – V.86, N2. – P. 121-142.

12. Johnston M.V., Silverstein F.S. Development of neurotransmitters // Polin RA, Fox WW, editors. Fetal and Neonatal Physiology. – Philadelphia: Saunders, 1998. – P. 2116-2117.
13. Pendleton R.G., Rasheed A., Roychowdhury R., Hillman R.A. New role for catecholamines: ontogenesis // Trends Pharmacol. Sci. – 1998. – V.19. – P. 248-251.
14. Raines K.W., Seidler F.J., Slotkin T.A. Alterations in serotonin transporter expression in brain regions of rats exposed neonatally to chlorpyrifos // Developmental Brain Research. – 2001. – V.130. – P. 65-72.
15. Ray D.E., Richards P.G. The potential for toxic effects of chronic, low-dose exposure to organophosphates // Toxicology Letters. – 2001. – V.120. – P. 343-351.
16. Richardson J.R., Chambers J.E. Neurochemical effects of repeated gestational exposure to chlorpyrifos in developing rats // Toxicological Sciences. – 2004. – V.77, N1. – P. 83-90.
17. Slotkin T.A. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2004. – V.198. – P. 132-151.

Информация об авторах

Сташина Елена Владимировна – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: lena-stashina@mail.ru

Ганзенко Мария Анатольевна – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: maga_85@mail.ru

Лисовский Анатолий Дмитриевич – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: lisovskiy.t@mail.ru

Маградзе Роман Нодарович – врач-гинеколог центральной районной больницы г. Тосно, соискатель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: lisovskiy.t@mail.ru

Козар Ярослав Викторович – лаборант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: kozar_ya@mail.ru

Фисенко Дмитрий Евгеньевич – лаборант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: dmitfis@gmail.com

Байрамов Алекбер Азизович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С. В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: alekber@mail.ru

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий кафедрой фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.