

А.А. Байрамов, И.Н. Зайченко, Л.А. Богданова, Н.С. Сапронов.

РОЛЬ ХОЛИНЭРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В РЕГУЛЯЦИИ ПОЛОВОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Отдел нейрофармакологии (рук.- член-корр. РАМН, профессор Н.С.Сапронов) Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика И.П.Павлова, 12 alekber@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Половое поведение (ПП) является наиболее уязвимым аспектом репродуктивности самцов при стрессе. Острые (ОС) и хронические стрессорные воздействия (ХС) модифицируют компоненты ПП в широких пределах. Если половая активность у крыс может стимулироваться острым кратковременным стрессированием животных, то ХС в зависимости от его характера вызывает значительную альтерацию почти всех зарегистрированных параметров ПП [6, 22, 23]. При этом следует отметить, что мотивационные компоненты, копуляторная деятельность и эякуляторный потенциал в тестах с различными стрессорами (иммобилизация, пребывание в холодной воде, электрический ток) изменяются в разной степени.

Исследование механизмов нарушения ПП при стрессорных воздействиях показало, что помимо гормональных факторов в них участвуют и медиаторные системы [21]. К настоящему времени установлено, что ПП регулируется активностью нескольких медиаторных систем, в том числе холинергическими механизмами [4, 10, 16, 21]. Холинергическая нейронная сеть, исходящая в основном из переднего мозга, иннервирует все корковые области. Поведенческие реакции индивида на внешние стимулы, в том числе и на стресс, в значительной степени обусловлены холинергическими механизмами. При этом ацетилхолин играет скорее нейромедиаторную, чем прямую синаптическую роль. [18, 19, 25, 28].

Вместе с тем, состояние холинергической медиаторной системы в процессе различных стрессовых воздействий недостаточно исследовано, а ее роль в изменениях ПП при различных видах стресса вовсе не изучена. Целью данной работы явилось изучение роли холинергической медиаторной системы в механизмах реализации ПП при стрессорных воздействиях в зависимости от его вида (иммобилизационный и шумовой) и продолжительности (острый и хронический).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте использовались молодые половозрелые самцы крыс линии Вистар с приобретенным половым опытом. Животные содержались в комнате с реверсивным

светом (12ч:12ч - день/ночь цикл, свет от 22.00). Учитывая наличие реципрокности взаимодействия между м- и н-холинергическими механизмами [1], в каждом опыте одну из двух испытуемых групп животных за 30 мин до стрессирования (в хроническом опыте – ежедневно) подвергали комбинированной премедикации с целью активирования м-холинергических механизмов: внутривенно вводили антихолинэстеразный препарат галантамин (в дозе 1 мг на кг массы тела) и н-холиноблокатор ганглерон (5 мг на кг). Животным контрольной группы вводили изотонический раствор хлорида натрия.

Параметры ПП регистрировали до стресса и через 1 час после стресса (структура ПП оценивалась по Гладковой А.И., 2000). Тестируемый самец помещался в испытательную камеру (размером 40x40x30 см) за 5 минут до предъявления сексуально восприимчивой самки. Исследование ПП проводили в течение темной фазы цикла и при тусклом красном освещении. Рецептивность у предварительно кастрированных самок вызывали последовательными введениями эстрадиол-дипропионата (25 мг, за 48 часов до опыта) и прогестерона (500 мкг, за 4 часа до опыта). Компоненты половой активности регистрировали визуально в течение 15 минут. Регистрировали латентные периоды и количество садок (ЛпС и САД соответственно), интромиссий (ЛпИ и ИМС) и эякуляций (ЛпЭ и ЭЯК). Два вторичных параметра определяли расчетным путем: период восстановления (ПВ) - время от первой эякуляции до следующей интромиссии; межэякуляторный интервал (МЭИ) – время между первой и второй эякуляторной сессиями. Индексы, полученные для интактных крыс или контрольные значения до стресса для большей демонстративности изменений ПП в некоторых случаях принимали за 100 %. Иммобилизационный стресс вызывали методом ограничения движения при ярком освещении. Животных испытуемой группы (n=12) помещали в пластиковые отсеки с ограниченным объемом (~60 см³) и подвижной «хвостовой» частью для подгонки длины иммобилизационного отсека под индивидуальной размер животного. Время пребывания крыс в отсеках составляло 1, 3 или 6 часов при остром стрессе, 1 или 3 часа каждый день в течение 5 или 10 дней при хроническом стрессе. При моделировании шумового стресса самцы крыс подвергались воздействию шума мощностью 150 дБ в замкнутой камере в течение 7 мин: однократно - при остром стрессе или по 7 мин ежедневно в течение 7 дней - при хроническом стрессе. Уровень тестостерона (Тс), лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью стандартных биохимических наборов (фирма «Хема») на ИФ-анализаторе «Униплан».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные экспериментальных исследований (рис.1) свидетельствуют о том, что острый иммобилизационный стресс продолжительностью 1 час приводит к увеличению числа ЭЯК за 15 мин и соответственно к сокращению временных параметров копуляторного поведения: ЛпС, ЛпИ и ЛпЭ. При хроническом стрессовом воздействии в течение 5 или 10 суток половая активность значительно усиливалась. Так, в пределах периода наблюдения, достоверно увеличилось число САД (на 23,6%), ИМС (на 37,4%), ЭЯК (на 66,7 %), снижались показатели временных параметров ПП - ЛпС, ЛпИ и ЛпЭ (на 60,1%, 38,4% и 40,6% соответственно), уменьшались значения МЭИ (на 40,6 %) и ПВ (на 60,0 %). Следует отметить, что на 5 сутки после последнего сеанса иммобилизации активность ПП оставалась достаточно высокой. Сохранение эффекта ХС на ПП проявлялось в повышенных значениях копуляторного и эякуляторного компонентов и в сокращении их латентных периодов по сравнению с контролем.

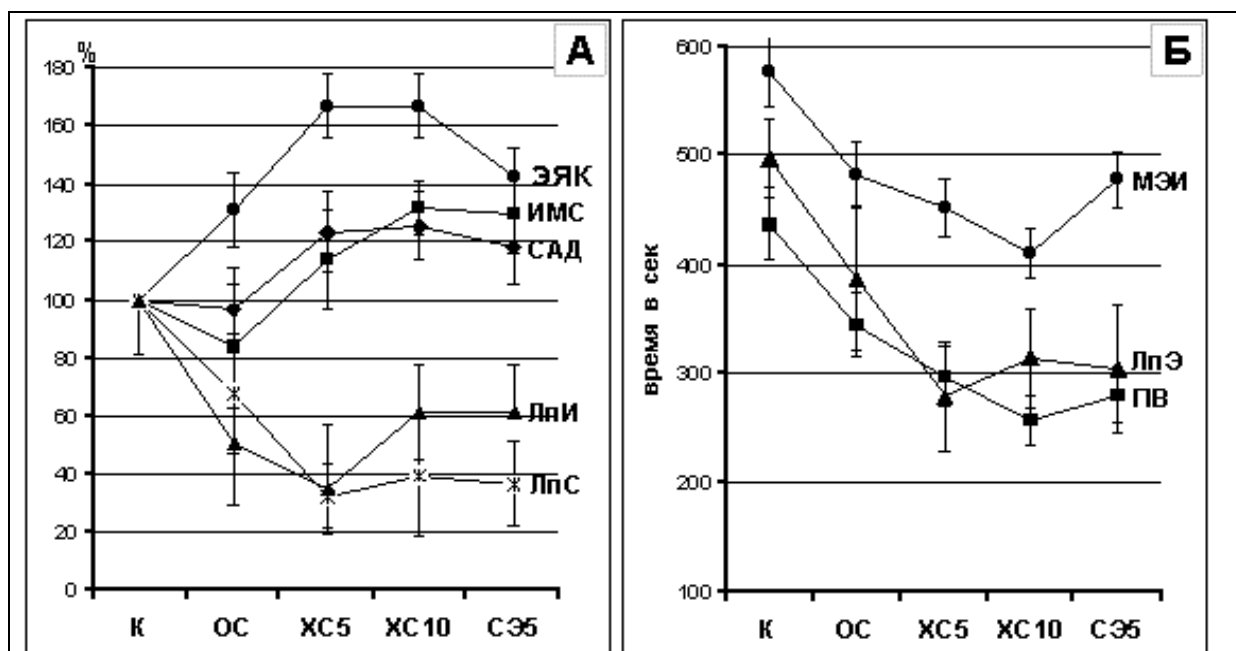


Рисунок 1. Параметры ПП при остром (ОС), хроническом 5-дневном (ХС 5), хроническом 10-дневном стрессе (ХС 10) с продолжительностью иммобилизации 1 час, и сохранение эффекта на 5 суток (СЭ 5) после стресса у сексуально опытных самцов крыс. **А** - число садок (САД), интромиссий (ИМС), эякуляций (ЭЯК), латентный период садки (ЛпС), латентный период интромиссии (ЛпИ). По оси ординат – значения в %. Показатели ПП до стрессирования приняты за 100%. **Б** - временные параметры ПП - латентный период эякуляции (ЛпЭ), межэякуляторный интервал (МЭИ) и период восстановления (ПВ) ($M \pm m$). По оси ординат – время в секундах.

В серии экспериментов с 3-часовой иммобилизацией при ОС и ХС отмечали разнонаправленное изменение параметров половой активности (рис.2). В условиях ОС количество САД, ИМС и ЭЯК изменялись незначительно, хотя периоды латентности

этих параметров сокращались в больших пределах: ЛпС - на 26,0%, ЛпИ - на 41,6% и ЛпЭ - на 20,0%. При ХС отмечалось достоверное увеличение количество ЭЯК, снижения МЭИ и ЛпЭ.

С целью фармакологической модуляции активности холинергической системы, в опытах с 3-часовой иммобилизацией животным за 30 минут до стрессирования вводили ингибитор ацетилхолинэстеразы галантамин и н-холиноблокатор ганглерон.

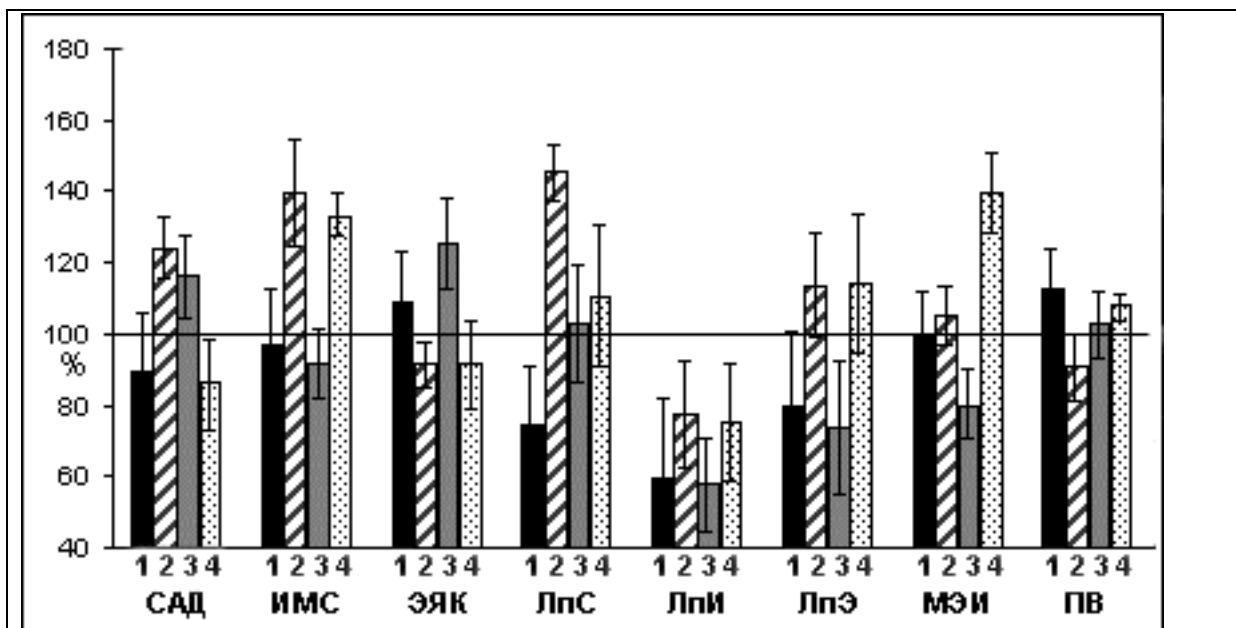


Рисунок 2. Изменение структуры ПП при ОС и 5-дневном ХС, с продолжительностью иммобилизации 3 часа. Значения приведены в %. Уровень параметров ПП до стресса приняты за 100%. Здесь и далее сокращения показателей ПП по оси X аналогичны рис.1. Обозначения : 1- ОС, 2- ОС с премедикацией, 3- ХС, 4- ХС с премедикацией.

Было установлено, что в группе, получавшей комбинированную инъекцию галантамина (в дозе 1 мг/кг) и ганглерона (в дозе 5,0 мг/кг), структура ПП значительно отличалась от таковой в группе, которая подверглась стрессу без предварительной премедикации (рис.2). Направленность изменений показателей ПП была противоположной той, что наблюдалась при стрессировании без премедикации. Так, при ОС возросло частота САД и ИМС (соответственно на 24,1% и 40,6%, $P < 0,05$), а при ХС количество САД снижалось (на 15,5%). Наблюдалось достоверное снижение количества ЭЯК, сопоставимое с контрольным уровнем, и повышение временных компонентов ПП. Результаты исследований, приведенные на рис.2, свидетельствуют о том, что комбинированное введение холинотропных препаратов при 3-часовом стрессе оказывало модулирующий положительный эффект на структуру ПП.

В опытах с более длительной 6-часовой иммобилизацией показано подавляющее

действие ОС на структуру ПП: уменьшилось число САД, ИМС и ЭЯК (соответственно на 18,7%, 19,4% и 24,1%, $P < 0,05$) (рис.3). В значительных пределах увеличивались ЛпС (на 92,3% $P < 0,01$) и ЛпИ (на 110,4% $P < 0,01$). Снижение числа ЭЯК происходило за счет увеличения ЛпЭ (на 33,1%, $P < 0,01$), поскольку параметры МЭИ и ПВ после стрессирования изменялись незначительно.

Совсем иная картина наблюдалась, если перед иммобилизацией вводили холинотропные препараты. Премедикация способствовала активации ПП - отмечалось увеличение копуляторных параметров - САД и ИМС (на 24,1% и 46,6% соответственно).

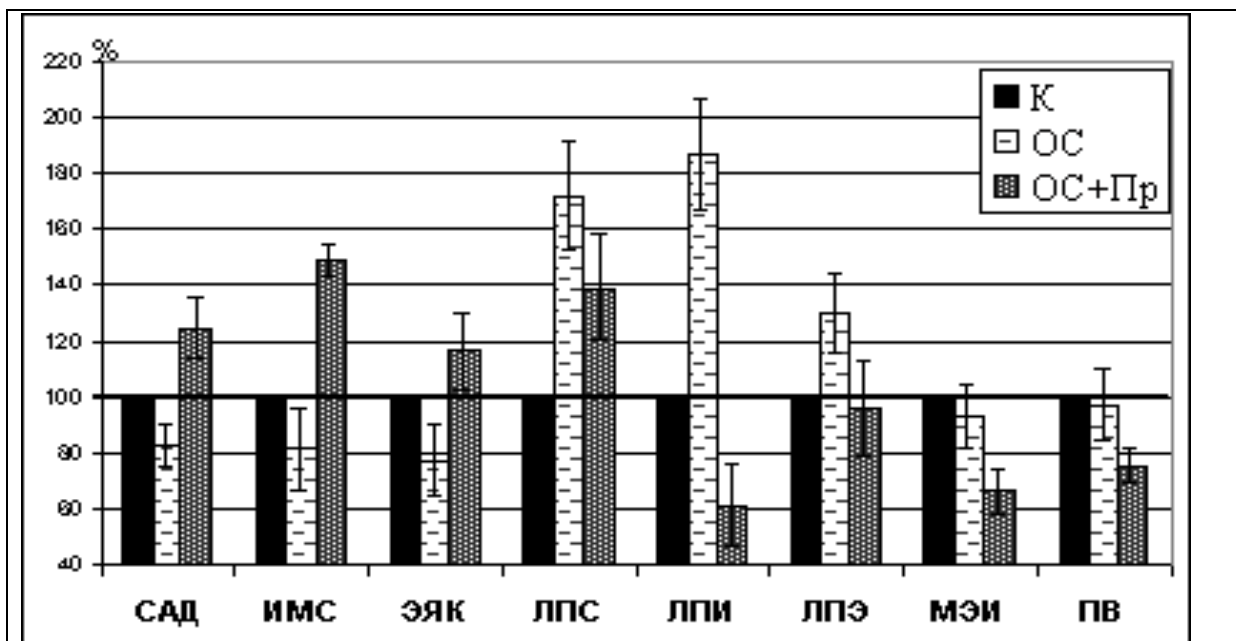


Рисунок 3. Влияние 6 часового иммобилизационного стресса на параметры ПП у контрольных (ОС) и предварительно инъецированных холинотропными препаратами крыс (ОС+Пр). Данные приведены в %. Параметры ПП до стрессирования (К) приняты за 100%.

Количество ЭЯК восстанавливалось до исходного уровня, наблюдаемого перед стрессом. Обращает на себя внимание тот факт, что увеличение числа ЭЯК происходило не столько из-за снижения ЛпЭ, сколько за счет изменения мотивационных компонентов ПП - сокращения времени МЭИ (на 34,1%, $P < 0,01$) и ПВ (на 25,0%, $P < 0,05$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что предварительная активация м-холинергических механизмов на фоне блокады н-холинергических оказывала активирующий эффект на проявление ПП после 6-часового стрессирования.

Результаты исследований поведенческих эффектов острого и хронического шумового стресса, представленные на рис. 4, свидетельствуют о том, что как ОС, так и ХС приводили к снижению половой активности. Так, показатели копуляторного

поведения – число САД и ИМС при ОС снижались на 38,4% и 32,7%, а при ХС на 36,5% и 36,2%, латентные периоды этих компонентов увеличивались, особенно при ХС (ЛпС в 8,9 раз, а ЛпИ - на 79,6% при $p < 0,01$). Наибольшие изменения наблюдались в эякуляторном поведении крыс. Следует отметить, что число ЭЯК снижалось в 2,27 раза при ОС и в 3,13 раза при ХС, то есть более значительно, чем копуляторные компоненты. В то же время ЛпЭ и МЭИ возрастали менее значительно - на 36,2% ($p < 0,01$) и 22,2% ($p < 0,05$) при ОС и на 44,9% ($p < 0,05$) и 16,2% при ХС; соответственно с увеличением продолжительности стресса повышался ПВ – на 10,4% при ОС и на 36,5% ($p < 0,01$) при ХС.

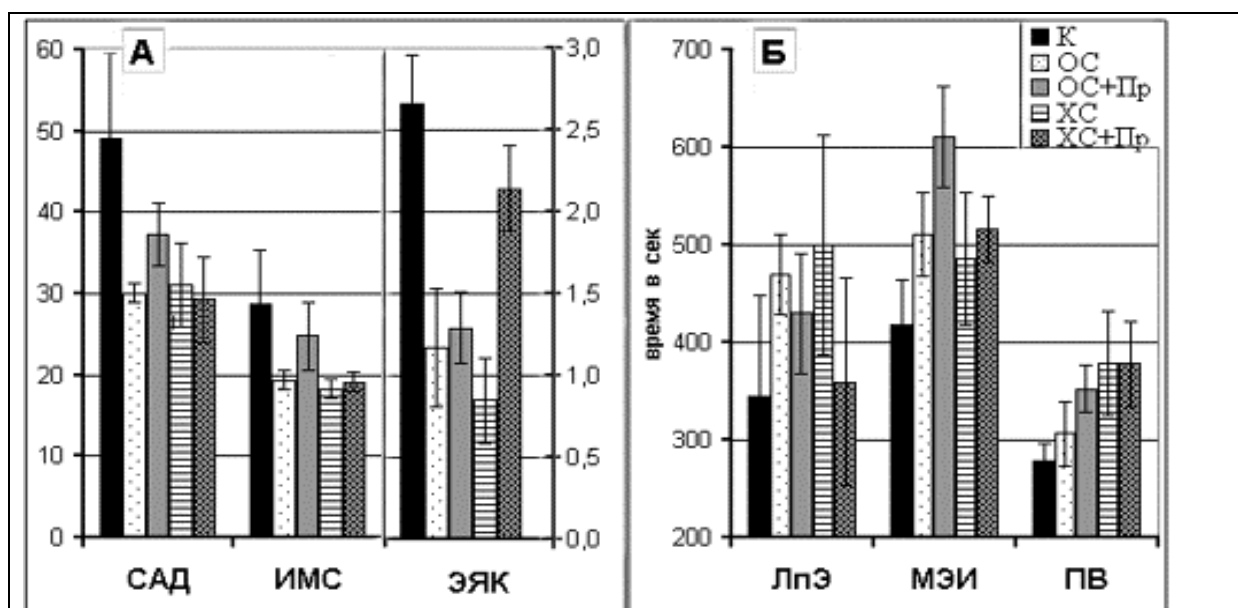


Рисунок 4. Влияние премедикации (Пр) на параметры ПП при остром (ОС) и хроническом 7-дневном (ХС) шумовом стрессе. **А** – количество регистрируемых актов копуляторной и эякуляторной активности; **Б** - показатели временных параметров ПП, по оси ординат – время в секундах.

В опытах с предварительным введением холинотропных препаратов было установлено, что премедикация способствовала активации некоторых компонентов ПП у крыс при шумовом стрессировании. Эффективность премедикации была менее значительной при этом виде стресса по сравнению с иммобилизационным. При шумовом ОС с премедикацией показатели копуляторного поведения возрастали, но не достигали исходного (до стрессового) уровня. Частота САД и ИМС увеличивалась на 23,9% и 28,5% соответственно. Примерно в этих же пределах изменялись их латентные периоды. Мотивационные компоненты ПП существенно не изменялись. При шумовом ХС премедикация оказывала влияние только на проявление эякуляторного поведения - количество ЭЯК увеличилось в 2,5 раза, хотя МЭИ практически не изменялся, а ЛпЭ

сократился лишь на одну треть по сравнению с данными ХС без премедикации. Позитивный эффект был выявлен также по отношению к ЛпС и ЛпИ – отмечалось сокращение их значений в 2,1 и в 2,3 раз.

Таким образом, результаты наших исследований показывают, что активация м-холинергических механизмов галантамином в комбинации с ганглероном модулирует активность ПП в период острого и хронического стрессов. Наибольший защитный эффект холинотропных препаратов наблюдался при иммобилизационном стрессе, как в отношении центральных, так и периферических компонентов ПП. При более жестком шумовом стрессе, где доминирует физический компонент, защитный эффект премедикации был менее выражен. В то же время при хроническом шумовом стрессе премедикация почти полностью восстанавливала уровень эякуляторной активности, что свидетельствует, очевидно, о действии холинотропных препаратов посредством вегетативной регуляции.

Сопоставление данных литературы и результатов собственных исследований позволяют предположить, что влияние холинотропных препаратов на половую активность при стрессе обусловлено несколькими механизмами. Согласно одному из них механизм, регулирующий ПП, в значительной степени обеспечивается нейрональными структурами, локализованными в преоптической зоне гипоталамуса и активируемыми различными нейромедиаторными системами [8]. Е.М.Hull и соавторы (1988А, 1988В) показали, что холинергическая активация преоптической области является критической для нормального коитуса, а введение м-холиноблокатора скополамина в эту область задерживает инициирование коитуса (копуляции).

Иммобилизационный стресс вызывает дисбаланс уровня большинства нейромедиаторов в структурах мозга, участвующих в регуляции ПП самцов [7,8,24,26,27]. Anisman и соавторы (1981) наблюдали снижение уровня ацетилхолина в мозге во время иммобилизационного стресса. Было выявлено значительное снижение активности фермента ацетилхолинэстеразы в гиппокампе у стрессированных крыс [26]. В модели депрессии на крысах было показано, что дефицит половой активности осуществляется в большей степени через адренергические и холинергические механизмы [5]. Холинергическая система участвует в регулировании мужского ПП главным образом посредством м-холинергического механизма, активирующегося через М1-мускариновый рецептор [12, 13, 21]. Поэтому активация м-холинергических механизмов холинотропными препаратами перед стрессорным воздействием компенсирует подавляющее действие ОС и ХС на проявление ПП и, более того, приводит к его некоторой активации.

Таким образом, результаты нашей работы находятся в соответствии с данными

других исследователей и указывают на участие холинергической медиаторной системы в механизмах нарушения ПП при иммобилизационном стрессе. Эффект холинотропных препаратов на активность ПП помимо прямого влияния может также осуществляться в результате их действия на другие медиаторные системы. Согласно исследованиям ряда авторов, холинергические механизмы переднего мозга модулируют высвобождение многих нейромедиаторов, включая дофамин, норадреналин, серотонин, глутамат и ГАМК, которые непосредственно регулируют процессы мотивации и компоненты коитуса [10, 11, 15, 17].

Другой механизм изменения ПП при стрессорных ситуациях может быть связан с гормональными факторами. При стрессорных воздействиях, как предполагается, нарушение ПП является следствием увеличения активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и сопутствующего уменьшения активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы [6, 22]. Такая антагонистическая зависимость, согласно этим исследованиям, лежит в основе ингибирования половой функции. Иными словами, нарушение ПП вследствие стресса является результатом антагонистической зависимости между тестостероном и кортикостероидами.

Исходя из этого положения, нами были исследованы уровни тестостерона и тропных гипофизарных гормонов - ЛГ и ФСГ в периферической крови у интактных и стрессированных крыс. Полученные данные свидетельствуют о том, что после 6-часового ОС содержание в крови Тс и ЛГ снижалось, уровень ФСГ увеличивался (рис.5А). Введение холинотропных препаратов перед стрессированием достоверно предотвращало падения уровня Тс во время иммобилизационного стресса. Кроме того, отмечалась нормализация уровней ЛГ и ФСГ. В эксперименте с шумовым стрессом аналогичные изменения наблюдались только при остром стрессе (рис.5Б).

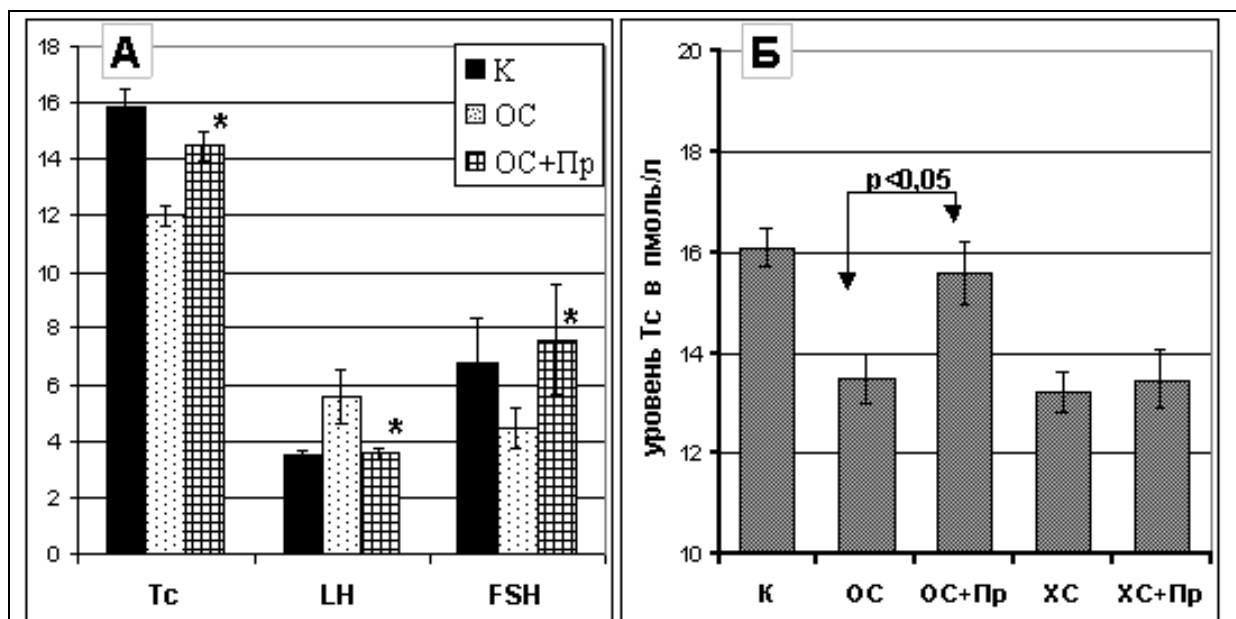


Рисунок 5. А. Уровень гормонов в крови у контрольных (К), стрессированных крыс (OC) и крыс, получавших холинотропные препараты (OC+Пр), после 6-часового иммобилизационного стресса. Шкала по оси ординат – пмоль/л для Тс и МЕ/л для ЛГ и ФСГ. * - изменения достоверны по отношению к OC группе ($P < 0,05$).

Б. Уровень Тс в крови у контрольных (К), у стрессированных крыс после острого (OC) и хронического 7-дневного (XC) шумового стресса, а также у крыс с премедикацией холинотропными препаратами при остром (OC+Пр) и хроническом стрессе (XC+Пр).

В хроническом опыте холинотропные препараты не оказали заметного влияния на уровень Тс в крови. Защитный эффект холинотропных препаратов, по нашему мнению, основан на блокировании выброса кортикоидных гормонов надпочечниками в результате ганглиоблокирующего действия ганглера. Согласно данным литературы, экспрессия никотиновых холинорецепторов на линейных клетках из миндалевидного ядра мозга увеличивает содержание мРНК-кортикотропина [14], кортикотропин-рилизинг фактора и адреноректорного гормона [2, 20]. На основании этого можно предположить, что блокада никотиновых холинорецепторов ганглером прерывает развитие физиологических эффектов стресса на уровне эндокринной системы.

Некоторыми исследованиями доказано, что влияние стресса на ПП зависит от характеристик стрессора и эти эффекты, также как и уменьшение содержания тестостерона, не обязательно связаны с увеличением уровня кортикостерона. Кроме того показано, что лечение тестостероном не предотвращало повреждающие эффекты стресса на ПП [6, 22]. Сравнительный анализ компонентов ПП и показателей гормонального фона при шумовом XC с премедикацией показал, что восстановление эякуляторной активности (см. рис.4Б) не коррелирует с аналогичной динамикой уровня Тс в крови (рис.5Б). Эти факты указывают на то, что механизм действия холинотропных

препаратов на эякуляторную активность при шумовом ХС не связан с колебанием уровня Тс. Можно предположить, что гормональные факторы в данном случае не играют значительной роли в поддержании эякуляторной активности. Поэтому в механизмах нарушения ПП, в зависимости от вида и продолжительности стресса, в одних случаях более важное значение имеет состояние медиаторного статуса мозга, в других - реакция эндокринной системы организма на стресс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При остром и хроническом иммобилизационном стрессе слабой и средней интенсивности (1-3 часа) имеет место усиление ПП, тогда как более продолжительные стрессирование (6 часов) приводит к снижению половой активности крыс-самцов.

2. В механизмах реализации ПП при стрессорных воздействиях большое значение принадлежит активности холинергической медиаторной системы. Активация м-холинергических механизмов при кратковременном стрессировании оказывает модулирующее действие на компоненты ПП, а при более сильном стрессе оказывает активирующий эффект.

3. Действие холинотропных препаратов на структуру ПП зависит как от вида стресса, так и от его продолжительности. Более значительный потенцирующий эффект от применения холинотропных препаратов наблюдается при иммобилизационном стрессе, характеризующемся выраженным эмоциональным компонентом, по сравнению с шумовым стрессом, основанном в большей степени на воздействии физического фактора.

4. Механизм действия холинотропных препаратов, кроме прямого влияния на структуру ПП, обусловлен также воздействием на нейроэндокринную регуляцию и другие нейромедиаторные системы организма, участвующие в реализации ПП.

ЛИТЕРАТУРА :

1. Лосев Н.А.//Вести НАН Белоруссии. Сер. мед.-биол. наук. 2001. № 1. С. 61-64.
2. Andersson K., Siegal R., Fuxe K. // Acta Physiol. Scand. 1983. Vol. 118. P. 35-40.
3. Anisman H., Kokkinidis I., and Sklar L. S. Contribution of neurochemical change to stress-induced behavioral deficits. *in* Cooper, S. J. (ed.), Theory in psychopharmacology, Academic press, London. 1981, P. 65-102.
4. Bitran D, Hull E. Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1987; 11. P. 365-389.
5. Bonilla-Jaime H, Retana-Marquez S, Velazquez-Moctezuma J. Pharmacological features of masculine sexual behavior in an animal model of depression. : *Pharmacol Biochem Behav.* 1998 May; 60.1. P. 39-45.
6. Bonilla-Jaime H., Retana-Marquez S., Vazquez-Palacios G et.al. //Neuropsychobiology. 2003. 48. 2. P. 55-58.
7. Corrodi, H., Fuxe, K., Lidbrink, P., and Olson, L. Minor trasquilizers, stress, and

- catecholamine neurons. *Brain Res.* 1971. 29. P. 1–16.
8. De'Souza, E. B. and Van Loon, G. R. Brain serotonin and catecholamine responses to repeated stress in rats. *Brain Res.* 1986. 367. P. 77–86.
 9. Dorner G. Hormone-dependent brain development and neuroendocrine prophylaxis. *Exp. Clin. Endocrinol.*, 1989. 94, Nos. 1/2, P. 4-22
 10. A. I. Gladkova. Neuropharmacological Modification of Male Sexual Behavior in Rats. *Neurophysiology*, 2000, Vol. 32, No. 4, P. 322-326
 11. Grady S.R., Meinerz N.M., Cao J // *J. Neurochem.* 2001. Vol. 76. P. 258–268.
 12. Hull E, Bitran D, Pehek E, Holmes G, Warner R, Band L, Clemens L. Brain localization of cholinergic influence on male sexual behavior in rats: agonists. *Pharmacol Biochem Behav* 1988A; 31: P. 169–174.
 13. Hull E, Pehek E, Bitran D, Holmes G, Warner R, Band L, Bazzet T, Clemens L. Brain localization of cholinergic influence of male sexual behavior: antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* 1988B; 31. P. 175–8.
 14. Kasckow J.W, Regmi A., Sheriff S. // *Life Sci.* 1999. Vol. 65. P. 2709–2714.
 15. Marshall D.L., Redfern P.H., Wonnacott S. // *J. Neurochem.* 1977. Vol. 68. P. 1511–1519.
 16. Mas M, Rodriguez del Castillo A, Guerra M, Davidson J, Battaner E. Neurochemical correlates of male sexual behavior. *Physiol Behav* 1987; 41. P. 341–345.
 17. McGehee D.S., Heath M.J., Gelber S., Devay R., Role L.W. // *Science.* 1995. Vol. 269. P. 1692–1696.
 18. McKenna T.M., Ashe J.H., Hui G.K., Weinberger N.M. // *Synapse.* 1988. Vol. 2. P. 54–68.
 19. Perry E., Walker M., Grace J., Perry R. // *Trends Neurosci.* 1999. Vol. 22. P. 273–280.
 20. Pomerleau O.F., Pomerleau C.S. // *Pharmacol Biochem Behav.* 1990. Vol. 36. P. 211–213.
 21. Retana S, Dominguez E, Velazquez-Moctezuma J. Muscarinic and nicotinic influences on masculine sexual behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 44. P. 913–917.
 22. Retana-Marquez S, Bonilla-Jaime H, Vazquez-Palacios G, Martinez-Garcia R, Velazquez-Moctezuma J. Changes in masculine sexual behavior, corticosterone and testosterone in response to acute and chronic stress in male rats. 1: *Horm Behav.* 2003 Nov;44(4). P. 327-337.
 23. Retana-Marquez S, Salazar ED, Velazquez-Moctezuma J. Effect of acute and chronic stress on masculine sexual behavior in the rat. *Psychoneuroendocrinology.* 1996 Jan;21(1) P. 39-50.
 24. Roth K.A., Mefford I.M., Barchas J.D. // *Brain Res.* 1982. Vol. 239. P. 417–424.
 25. Sillito A.M., Kemp J.A. // *Brain Res.* 1983. Vol. 289. P. 143–155.
 26. Sunanda B.S. Shankaranarayana R., Raju T.R. Restraint Stress-Induced Alterations in the Levels of Biogenic Amines, Amino Acids, and AChE Activity in the Hippocampus *Neurochemical Research*, 2000, Vol. 25, No. 12, , P. 1547-1552
 27. Thierry, A. M., Javoy, F., Glowinski, J., and Kety, S. S. Effects of stress on the metabolism of norepinephrine, dopamine and serotonin in the central nervous system of the rat. I. Modifications of norepinephrine turnover. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1968. 163. P. 163–171.
 28. Tremblay K., Warren R.A., Dykes R.W. // *J. Neurophysiol.* 1990. Vol. 64. P. 1212–1222.
 29. Velazquez-Moctezuma J, Dominguez Salazar E, Cruz Rueda ML. The effect of prenatal stress on adult sexual behavior in rats depends on the nature of the stressor. *Physiol Behav.* 1993 Mar;53(3), P. 443-448.