

© В. Н. БАБИЧЕВ, 1998

УДК 612.822.2:577.175.31.08

В. Н. Бабичев

НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**(состояние физиологических исследований и перспективы их применения в клинической практике)**

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Статья посвящена проблеме нейроэндокринных взаимоотношений между истинными нейромедиаторами адренергической и холинергической природы, а также нейромедиаторами пептидной природы с нейросекреторными нейронами, регулирующими секрецию гонадотропинов и пролактина. Дана характеристика около 30 нейромедиаторов различного происхождения с учетом их локализации в структурах ЦНС, причастности к синтезу и секреции гонадолиберина, гонадотропинов, пролактина, а следовательно, и функционирования репродуктивной системы в целом. Проанализировано значение гормонального фона половых стероидов в системе этих сложных взаимосвязей. Приведены собственные сведения и данные литературы о динамике изменения уровня катехоламинов в структурах гипоталамуса, причастных к регуляции гонадотропной функции гипофиза; корреляционные отношения между изменением уровня половых стероидов и гонадотропинов в крови в ходе цикла и динамикой изменения катехоламинов и люлиберина в гипоталамусе. Обсужден вопрос о возможных механизмах координации различных нейромедиаторов адренергической природы и аминокислотных медиаторов с различными механизмами действия в регуляции нормального функционирования репродуктивной системы. Рассмотрен вопрос о целесообразности лечения нарушений репродуктивной системы центрального генеза путем сочетанного использования гормональных препаратов и препаратов, дающих нейротропный эффект.

The author analyzes the neuroendocrine relationships between the true adrenergic and cholinergic neuromediators and peptide neuromediators, on the one hand, and neurosecretory neurons regulating gonadotropin and prolactin secretion, on the other. About 30 neuromediators of different origin are characterized with due consideration for their localization in the CNS structures, involvement in the production and secretion of gonadotropin releasing factor, gonadotropins, prolactin, and, hence, the function of the reproductive system in general. The impact of the hormone background of sex steroids in the system of these intricate relationships is analyzed. The author presents his own findings and published data on the time course of catecholamine levels in hypothalamic structures involved in the regulation of the pituitary gonadotropic function and analyzes correlations between changed levels of sex steroids and gonadotropins in the blood and the time course of changes of catecholamines and luteotropin releasing factor in the hypothalamus. Possible mechanisms of coordination of different neuromediators of adrenergic origin and amino neuromediators with different mechanisms of action during the regulation of normal function of the reproductive system are discussed. The author assesses the efficacy of treating disorders of the reproductive system caused by the CNS disorders by combinations of sex hormones and neurotropic agents.

Главным достижением нейроэндокринологов последних лет является убедительное доказательство причастности нейромедиаторов к нейроэндокринной интеграции действия нейросекреторных нейронов, регулирующих секрецию тропных гормонов гипофиза. Перечень нейромедиаторов как адренергической, так и холинергической природы, а также ряда нейропептидов, принимающих участие в регуляции выделения, в частности, гонадотропинов, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ), а также пролактина (ПРЛ), может занять значительное место. Во-первых, это норадреналин (НА), адреналин (А), дофамин (ДА), серотонин (С), гистамин, γ -аминомасляная кислота (ГАМК), ацетилхолин; во-вторых, соматостатин (СИГ), люлиберин (ЛГ-РГ), тиролиберин (ТРГ), кортиколиберин (КРГ), соматолиберин (СРГ), тахикинины, нейрогензин, нейропептид У, пептид УУ, панкреатический пептид, натрийуретический фактор предсердия, окситоцин и вазопрессин, галанин, холецистокинины, ангиотензин II, брадикинин, бомбезин, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), гастроингибиторный полипептид,

глюкагон, опиоидные пептиды и некоторые другие [70]. Все эти вещества несут нейрогенную информацию, необходимую для нормального функционирования нейросекреторных нейронов, определяющих секрецию ЛГ и ПРЛ. Прежде всего они включают в себя люлиберинпродуцирующие нейроны, регулирующие выделение ЛГ и ФСГ: нейроны, секретирующие пролактинингибирующий гормон, гипоталамический пролактин-рилизинг гормон, ТРГ, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), а также ДА. Максимально полное понимание нейроэндокринного контроля основывается прежде всего на точном знании топографии нейросекреторных нейронов и обычных проводниковых нейронов. В связи с этим необходимо определить главные проекции на нейросекреторные нейроны и идентифицировать нейромедиаторы, содержащиеся в них. Информация, касающаяся анатомических связей, должна быть интегрирована с данными о рецепторах, включенных в медиацию. Отличительной особенностью гипоталамических структур в плане норадренергической иннервации является незначительное ее количество в них [7, 17, 22]. Нервные терминалы

проецируются в гипоталамус из клеточных тел ствола А, содержащих дофамин-*b*-гидроксилазу, которая обнаружена и в норадренергических, и в адренергических нейронах, тесно контактирующих с ЛГ-РГ-содержащими нейронами в преоптической области, хотя ультраструктурно показать тесную связь между НА и ЛГ-РГ-содержащими нейронами не удается. Однако обнаружены синапсы между норадренергическими нейронами и ГАМК-содержащими нейронами в этой области. Следует обратить внимание и на возможность несинаптического взаимодействия катехоламин-содержащих нейронов в ЦНС.

Клеточные тела адренергических нейронов идентифицированы в 3 группы: группа С-1 в основном сосредоточена в ростральной вентролатеральной части продолговатого мозга; группа С-2 — в ростромедиальной части ядер солитарного тракта и группа С-3 — в ростромедиальной части продолговатого мозга. Пути достижения гипоталамуса их волокнами неясны, несмотря на то, что высокая концентрация А обнаружена в дорсомедиальных, паравентрикулярных, перивентрикулярных, аркуатных, а также в супраоптических ядрах.

Дофаминергические нейроны, иннервирующие гипоталамус, имеют клеточные тела в трех областях мозга: во-первых, это тубероинфундибулярные нейроны, которые составляют 3—5% клеточных тел нейронов аркуатной области и обозначаются как А12. Терминали этих нейронов обнаружены в срединном возвышении в тесном контакте с первичными капиллярами гипофизарного портального сплетения. Эти нейроны функционируют как нейросекреторные нейроны: выделяют большое количество ДА в портальную кровь и играют ведущую роль в регуляции ПРЛ, а также ЛГ-РГ [78]. 2-я группа дофаминергических нейронов расположена в каудальном таламусе, заднем гипоталамусе, проецируется в перивентрикулярную и дорсальную часть гипоталамуса и обозначается как А 11 и А 13. Группа клеточных нейронов А 14 локализуется более рострально в передних перивентрикулярных ядрах и проецируется в преоптическую область. Нейроны этой группы имеют синаптические контакты с ЛГ-РГ-продуцирующими нейронами [23]. Обращает на себя внимание диффузное распределение описанных выше дофаминергических нейронов в гипоталамусе, что затрудняет изучение их роли в регуляции гонадотропинов.

1. Моноамины и их роль в регуляции гонадотропинов

Изложение контрольных функций катехоламинергических нейронов в секреции гонадотропинов целесообразно начать с их роли в регуляции пульсирующего выделения ЛГ, которая определяется квантовым выделением ЛГ-РГ.

Торможение норадренергической активности в результате блокады синтеза норадреналина, блокады α -адренергических рецепторов или разрушения вентрального норадренергического пучка *b*-гидроксидофамином всегда вызывает угнетение пульсирующего выделения ЛГ у овариэктомированных крыс, в то время как блокада β -адренорецепторов пропранолоном не оказывает никакого влияния [34, 58]. Аналогичные результаты получе-

ны и на обезьянах: блокада α -рецепторов феносибензамином и фентоламином угнетала пульсирующее выделение ЛГ, тогда как обработка пропранолоном была неэффективной [14, 64]. Эти и другие эксперименты с введением агонистов α -рецепторов (клонидина) дают возможность утверждать, что стимулирующее действие НА на секрецию ЛГ осуществляется через α -рецепторы, однако до сих пор не определен точно подкласс этих рецепторов, хотя большинство авторов относят их к подклассу α_2 . Показано, что адреналин-содержащие нейроны также могут включаться в регуляцию пульсирующего выделения ЛГ, однако локальная ингибция синтеза А не оказывает влияния на пульсирующее выделение ЛГ [21]. В данном случае не исключено действие α -адренергических антагонистов через эти нейроны, так же как и через норадренергические. Эти и другие наблюдения позволяют утверждать, что норадренергические нейроны в нормальных условиях включаются в процесс пульсирующего выделения ЛГ, однако на отдельных нейронах обнаружены адренергические рецепторы, активация которых вызывает торможение пульсирующего выделения ЛГ [39].

Много исследований было посвящено изучению роли дофаминергических нейронов в пульсирующем выделении ЛГ [27, 44], но до сих пор остается открытым вопрос о том, какую роль выполняют половые гормоны в этой системе регуляции. Дело в том, что дофаминергические нейроны не включаются в процесс пульсирующего выделения ЛГ у овариэктомированных крыс [26].

При освещении роли биогенных аминов в регуляции выделения гонадотропинов важно отметить их значение в овуляторном выбросе ЛГ. В связи с этим целесообразно проанализировать влияние половых гормонов на активность катехоламинсодержащих нейронов и оценить позитивный и негативный эффект эстрадиола и прогестерона в системе обратной связи. На модели овариэктомированных крыс с имплантацией эстрадиола (Э-2) показано наличие выброса ЛГ (подобно овуляторному) каждые 24 ч, что сопровождается увеличением скорости обмена НА в преоптической и аркуатной областях и супрахиазматических ядрах, а также срединном возвышении [24, 71]. У животных, которым вводили Э-2 и прогестерон, выброс ЛГ сопровождается увеличением скорости обмена НА. Эти данные тесно коррелируют с данными, наблюдаемыми у интактных циклирующих крыс [65], у которых отмечено увеличение скорости обмена НА в преоптической области во 2-й половине проэструса, т. е. во время овуляторного выброса ЛГ, тогда как в другие стадии цикла подобных изменений в обмене НА в этой области не зарегистрировано. О негативном действии Э-2 на обмен НА свидетельствуют данные, наблюдаемые у овариэктомированных животных, когда скорость обмена НА в преоптической области увеличивалась через 3 сут, и введение Э-2 приводило к снижению скорости его обмена в этой области и срединном возвышении уже через 3 ч. Аналогичные результаты были получены в перивентрикулярных ядрах, медиобазальном гипоталамусе. Действие эстрогенов на обмен НА может осуществляться как непосредственно на уровне

норадренергических нейронов, содержащих эстрогенные рецепторы, так и через опиоидные или ГАМК-содержащие интернейроны, которые также содержат рецепторы стероидных гормонов [40].

Скорость обмена адреналина в некоторых областях гипоталамуса также увеличивается одновременно с овуляторным выбросом ЛГ, это касается главным образом медобазального гипоталамуса и преоптической области. В связи с этим фактом у исследователей возникает вопрос о степени сродства к половым гормонам α - или β -адренергических рецепторов, число которых и степень их родства к половым гормонам меняются в ходе цикла.

Влияние половых гормонов на активность дофаминергических нейронов проявляется менее отчетливо по сравнению с норадренергическими нейронами. Дело в том, что изменение состояния тубероинфундибулярных дофаминсодержащих нейронов более тесно связано с секрецией ПРЛ. Введение эстрогенов повышает уровень ПРЛ, который в свою очередь усиливает обмен ДА в этих нейронах [77]. Тем не менее показано наличие рецепторов к Э-2 в дофаминергических клеточных телах нейронов аркуатного ядра и повышение скорости обмена ДА в этом ядре и срединном возвышении во 2-й половине стадии проэструса; в преоптической области изменения дофаминергической активности в это время не наблюдаются [37, 48, 69]. Овариэктомия незначительно влияла на обмен ДА в некоторых областях гипоталамуса, в то время как введение Э-2 вызывало снижение обмена ДА в преоптической области и срединном возвышении и увеличение в медиобазальном гипоталамусе [24].

В литературе имеется ряд сообщений о влиянии катехоламинергических агентов на овуляторный выброс ЛГ в проэструсе и эстрогенвызванным выбросе ЛГ. Начало этим исследованиям было положено в 1950 г. Сойером [67], который показал, что α -адренергические антагонисты блокируют овуляцию у крыс. В дальнейшем были использованы более специфические фармакологические агенты, такие как α -метил-п-тирозин и диэтилдитиокарбомат, блокирующие синтез катехоламинов или синтез НА и А соответственно, которые тормозили овуляторный выброс ЛГ [19]. Блокада α -адренергических рецепторов также прерывает овуляцию, причем наиболее эффективным является препарат празозин, который избирательно блокирует подтип α_1 -рецепторов, тогда как блокада другого подтипа рецепторов (α_2) пипероксаном была неэффективна. Экспериментаторы часто используют такой методический прием, как разрушение норадренергического пучка 6-гидроксидофамином или хирургическое его рассечение, обычно приводящее к временной блокаде овуляции [59]. Аналогичные результаты были получены и в случае стероидвызванного выброса ЛГ: торможение как синтеза катехоламинов, так и α -адренергических рецепторов соответствующими агентами устраняло этот выброс.

Возникает вопрос: избирательно ли действие НА и А на процесс овуляторного выделения ЛГ или имеет место сочетанное их влияние? Как НА, так и А оказывает влияние через α - и β -адренергические рецепторы, и необходимы специфиче-

ские ингибиторы, которые бы селективно сжижали синтез адреналина [47]. При оценке действия тех или иных нейромедиаторов следует обратить внимание на способ их введения, а также на гормональный фон [55].

Описанные выше данные позволяют утверждать, что норадренергические и адренергические нейроны включаются в стимуляцию овуляторного выброса ЛГ у грызунов, и действие их опосредуется через α_1 -адренергические рецепторы, локализованные в основном в медиальной преоптической области. Активность норадренергических нейронов в этой области повышается во 2-й половине дня стадии проэструса. Роль дофаминсодержащих нейронов в регуляции овуляторного выброса ЛГ спорна: в одном случае введение относительно специфического антагониста пимозина в утренние часы проэструса снижает выброс ЛГ у крыс во 2-й половине дня [18], этот же препарат, введенный женщинам за 2 ч до ожидаемого выброса ЛГ в середине менструального цикла, снижает величину этого выброса [53], в другом — внутрижелудочковое введение ДА в проэструсе у крыс способствует увеличению уровня ЛГ в крови. Аналогичная картина наблюдается и у овариэктомированных стероидобработанных крыс в тех же экспериментальных условиях [77], хотя другие исследователи не наблюдали такого увеличения [61]. Внутривенная инфузия ДА женщинам вызывает значительное снижение уровня ЛГ в середине цикла, действуя на уровне срединного возвышения, где отсутствует гематоэнцефалический барьер, и влияя на гонадотрофы гипофиза [51].

Исследования *in vitro* также дают спорные результаты. Так, перфузия ДА фрагментов медиобазального гипоталамуса самцов крыс увеличивает выделение ЛГ-РГ, которое, однако, блокировалось введением антагониста α -адренергических рецепторов-фентоламина, а не антагониста ДА пимозина. ДА обладает способностью ускорять выделение НА из терминалей на уровне срединного возвышения, но не оказывает влияния на обратный захват и обмен НА. Такие противоречивые данные о действии ДА на систему ЛГ-РГ—ЛГ затрудняют интерпретацию роли и значения ДА в этом процессе.

Исследователей интересует еще один представитель группы биогенных аминов—С. Серотонинергическая система ЦНС представляет собой популяцию нейронов ствола мозга, которые берут начало в ядрах шва среднего мозга. Их аксоны проецируются с высокой степенью коллатерализации в область переднего мозга и гипоталамуса. Серотонинергические клеточные тела обнаружены также и в самом гипоталамусе, так как обширная деафферентация его не вызывает полного истощения С в нем. Волокна из ядер шва проецируются в гипоталамус через медиальный пучок, дорсальный шов аркуатного тракта. Аркуатные ядра получают плотную серотонинергическую иннервацию, которая тесно контактирует с дофаминергическими клеточными телами аркуатного ядра и медиальной зоны инсепта. Выявлены синаптические контакты в этой области, хотя и нечастые; допускается наличие внесинаптической взаимосвязи. Описаны многочисленные анатомические данные, описывающие тесные контакты между

нейрональными элементами, содержащими ЛГ-РГ и С в септопреоптической области, концевой пластинке и срединном возвышении [41, 43, 45]. Взаимодействие между С и ЛГ-РГ, С и ДА может служить основой для предположения об участии С в регуляции гонадотропинов и ПРЛ. С обнаружен также в нервных терминалях, локализованных в промежуточной доле, и в задней доле гипофиза [63]. Он обнаружен и в нервных окончаниях, локализованных вокруг больших кровеносных сосудов аденогипофиза, а также в секреторных гранулах гонадотрофов.

Причастность С к регуляции гонадотропной функции гипофиза доказана многочисленными исследованиями, и он может играть как стимулирующую, так и тормозную роль в зависимости от гормонального фона. Подтверждением этого может быть блокада овуляции у зрелых крыс при системном введении больших количеств С [73], а также блокада овуляции у неполовозрелых животных, которая вызывалась введением сыворотки жеребой кобылы [74]. Внутрижелудочковое введение С блокировало выделение ЛГ, вызванное электрохимической стимуляцией преоптической области. Прямая электрохимическая стимуляция серотонинергических нейронов в дорсальных ядрах шва тормозит секрецию ЛГ у овариэктомированных крыс и блокирует спонтанную овуляцию у интактных животных [10]. Введение метерголина—блокатора серотониновых рецепторов — в вышеупомянутом эксперименте устраняло тормозной эффект на выбросе ЛГ [10], не оказывая влияния на характер пульсирующего выделения ЛГ, т. е. тормозная роль С не всегда проявляется в отсутствие половых гормонов.

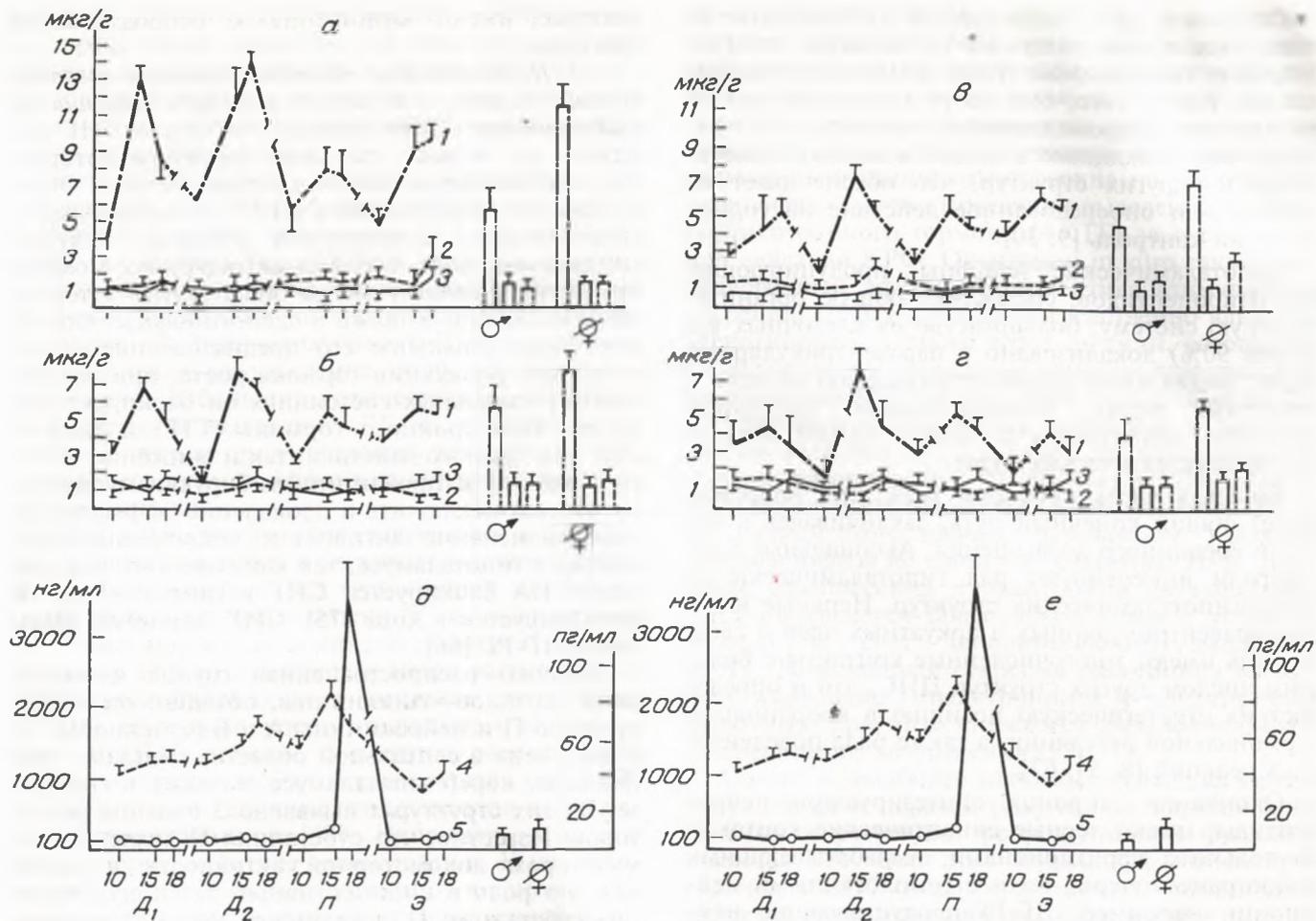
В литературе имеются доказательства стимулирующей роли С в процессе овуляции. Хери [42] показал, что сниженный уровень С блокирует овуляцию и уменьшает уровень ЛГ в проэструсе у крыс. Разрушение дорсальных и медиальных ядер шва нейротоксином вызывает дозозависимую блокаду овуляции, вызванную введением СЖК [57]. Функциональное восстановление серотонинергических нейронов и реиннервация гипоталамуса после его разрушения способствовали восстановлению секреции гонадотропинов [70]. Вышеупомянутые противоречия Кордон и Гловински [50] объясняют наличием или тормозного серотонинового центра, локализованного в медиобазальном гипоталамусе, или стимулирующего центра, локализованного в преоптико-супрахиазматической области. Большинство исследователей считают, что главным фактором, определяющим направленность действия С на процесс секреции гонадотропинов и овуляцию, является гормональный фон. Например, внутрижелудочковое введение С блокирует выделение ЛГ у кастрированных самок крыс, но стимулирует выделение ЛГ у интактных самцов и не оказывает влияния на уровень ЛГ у интактных самок крыс [46]. Введение С в кровь существенно увеличивает уровень ЛГ у овариэктомированных крыс, получавших Э-2, и у интактных животных в стадии эструса [12]. Последовательное введение Э-2 и прогестерона вызывает значительное увеличение концентрации С и его синтеза в дорсальном ядре шва — месте локализации серотонинергических клеточных тел [20], а также в срединном возвышении и

переднем гипоталамусе. Введение Э-2 овариэктомированным крысам вызывает избирательное увеличение плотности рецепторов С в преоптической области, переднем гипоталамусе, латеральном септуме, аркуатных ядрах, срединном возвышении [15], т. е. в тех структурах, которые причастны к контролю овуляции.

Действие С на секрецию ЛГ и овуляцию проявляется через регуляцию секреции ЛГ-РГ из нейросекреторных нейронов [16, 52], и серотонинергическая система является одной из многих нейросекреторных систем, тесно связанных с гонадотропинрегулирующей системой преоптико-переднего и медиобазального отделов гипоталамуса и срединного возвышения. Половые гормоны модулируют активность этой нейротрансмиттерной системы.

Подтверждением вышеизложенного являются данные, полученные в лаборатории физиологии эндокринной системы Эндокринологического научного центра РАМН. Исследовали роль каждого из описанных выше биогенных аминов в гипоталамической регуляции гонадотропной функции гипофиза в конкретной гормональной ситуации. Прежде всего важно было показать, меняется ли уровень нейромедиаторов в различных структурах гипоталамуса в ходе эстрального цикла. Оказалось, что у самок крыс выявляются суточные ритмы динамики биогенных аминов: уровень НА, ДА и С в утренние часы был ниже, чем в дневные или вечерние. Такая динамика была выражена для НА в дорсо- и вентромедиальных и премамиллярных ядрах, для С в области аркуатных ядер и срединного возвышения, а для ДА во всех исследованных фрагментах гипоталамуса. В преоптической области отмечены изменения концентрации НА в ходе эстрального цикла. Максимальное содержание наблюдалось в 18 ч стадии диэструс-2, затем оно снижалось, уровень ДА и С в этой области существенным образом не менялся (см. рисунок). В области аркуатного ядра — срединного возвышения содержание ДА и С определялось стадией эстрального цикла в большей степени, чем уровень НА. Максимальный уровень ДА был в 18 ч стадии диэструс-2, вслед за тем отмечалось резкое снижение между 18 ч стадии диэструс-2 и 10 ч стадии проэструса. Важно отметить, что изменения уровня моноаминов в исследованных областях гипоталамуса были наиболее четко выражены в то время эстрального цикла, когда имело место существенное изменение активности всей системы гипоталамус—гипофиз—гонады, причастной к овуляции. Подтверждением этого служат наши экспериментальные данные по локальному введению моноаминов в исследованные области гипоталамуса [1, 3—6]. Оказалось, что микроинъекции НА в преоптическую область вызывают увеличение содержания ЛГ в крови во 2-й половине стадии диэструс-2 и 1-й половине стадии проэструса, аналогичная картина отмечена и при введении ДА, но только в область аркуатного ядра—срединного возвышения. Подтверждена мысль о стимулирующем влиянии норадренергической иннервации переднего гипоталамуса на выделение ЛГ в период, предшествующий преовуляторной волне гонадотропинов.

Весьма доказательными в плане конкретизации точек приложения исследуемых нами биогенных



Изменение уровней ДА (1), С (2) и НА (3) в различных областях гипоталамуса: в аркуатной области — срединном возвышении (а); в преоптической области (б); в премамиллярной — мамиллярной области (в); в дорсомедиальной — вентромедиальной области (г).

д, е — уровни Э-2 (4) и ЛГ (5) в крови в ходе эстрального цикла у интактных самок крыс. Д-1 — диэструс-1; Д-2 — диэструс-2; П — проэструс; Э — эструс. По осям абсцисс: д, е — время суток каждой стадии цикла.

аминов и их функциональной значимости в центральной регуляции репродуктивной функции были исследования, направленные на анализ взаимосвязи между изменением чувствительности нейронов гипоталамуса к моноаминам и уровнем ЛГ в гипофизе и крови. Оказалось, что в начальный период преовуляторного подъема уровня ЛГ (18 ч стадии диэструс-2) ДА блокировал нейрональную активность как преоптической области, так и аркуатного ядра—срединного возвышения. В стадии проэструса он активировал нейроны аркуатных ядер и тормозил нейроны преоптической области. НА, наоборот, угнетая активность нейронов обеих областей в стадии диэструс-2 (18 ч), активировал нейроны преоптической области в 12 ч стадии проэструса и угнетал активность нейронов аркуатной области. С блокировал активность нейронов преоптической области только в стадии проэструса (12 ч), в другие стадии цикла эффекта не отмечено.

Активирующее действие ДА в 12 ч стадии проэструса на нейроны аркуатного ядра сопровождалось увеличением уровня ЛГ в крови. НА, активируя нейроны преоптической области, повышал уровень ЛГ в крови, а при микроионофорезе в область аркуатных ядер на фоне разнонаправленного изменения нейрональной активности он лишь незначительно увеличивал уровень гормона. С

снижал содержание ЛГ в крови при микроионофорезе как в преоптическую область, так и в область аркуатного ядра. Анализ полученных данных позволил рассматривать НА в качестве ведущего агента в регуляции секреции ЛГ, основной точкой приложения которого является преоптическая область. ДА реализует свой эффект через аркуатную область гипоталамуса, а С играет роль синхронизирующего агента [2, 25].

2. Нейропептиды и их роль в регуляции гонадотропинов и ПРЛ

Дальнейшего прогресса в изучении эндокринологии репродукции можно будет ожидать по мере выяснения роли ряда новых биохимических соединений, выделяемых в группу пептидных нейромедиаторов. Эти вещества вносят свои коррективы в наши представления о функционировании нервной системы, в механизмы регуляции эндокринных функций со стороны ЦНС. Обнаружение регуляторных пептидов, общих как для нервной, так и для эндокринной систем, вызвало революцию в наших представлениях о неврологии и эндокринологии. Перечень этих веществ дан в начале статьи (их около 30), и каждое, судя по последним данным, причастно к регуляции секреции ПРЛ и гонадотропинов. Большинство из них

локализовано в медиобазальном гипоталамусе и, выделяясь в гипофизарную портальную систему, действует на несколько типов аденогипофизарных клеток. Кроме того, они могут взаимодействовать со многими нейромедиаторами непептидной природы, поступающими в медиобазальный гипоталамус из других структур, что обеспечивает их прямое или опосредованное действие на гормональный контроль [9, 30].

Гипоталамические нейроны, продуцирующие ряд нейропептидов, составляют общую организационную систему; большинство их клеточных тел (более 90%) локализовано в паравентрикулярных ядрах, медиальной перивентрикулярной области и аркуатных ядрах. Незначительные популяции нейронов обнаружены в преоптической области и супрахиазматических ядрах.

Большая часть проекций всех этих нейронов имеет общий конечный путь, заканчиваясь в области срединного возвышения. Аксональные коллатерали иннервируют ряд гипоталамических и экстрагипоталамических структур. Нервные клетки паравентрикулярных и аркуатных ядер в свою очередь имеют многочисленные контакты с большим числом других структур ЦНС, что и определяет их стратегическую позицию в координации гормональной регуляции, а также ряда поведенческих реакций [8, 54, 62].

Окончания нейронов, синтезирующих нейропептиды, имеют тесные синаптические контакты не только с перикарионами, вырабатывающими нейротрансмиттеры, но и с гомологичными нейронами; например, ЛГ-РГ-продуцирующие нейроны и их волокна могут иметь окончания на аналогичных ЛГ-РГ-продуцирующих клеточных телах. Кроме того, соседние нервные волокна, поступающие в срединное возвышение, могут иметь между собой аксо-аксональные контакты. Учитывая большой набор нейропептидов, принимающих участие в регуляции репродуктивной функции, целесообразно сгруппировать их по месту синтеза с учетом общности их анатомических и функциональных свойств. Такими группами могут быть 1) нейропептиды, продуцируемые нейронами, локализованными главным образом в преоптической области: СИГ, ЛГ-РГ, такикинины, нейротензин, натрийуретический фактор предсердия; 2) нейропептиды, продуцируемые нейронами аркуатной области: панкреатический полипептид, пептид УУ, нейропептид У; 3) нейропептиды, продуцирующиеся в перикарионах паравентрикулярных или супраоптических ядер; ТРГ, КРГ, холецистокинин, вазопрессин, окситоцин, ангиотензин, брадикинин, бомбезин; 4) гастроинтестинальные пептиды: ВИП, гастроингибиторный пептид; 5) семейство опиоидных пептидов.

Описание функциональных свойств каждого из вышеперечисленных нейропептидов представляет особый раздел исследований, начиная с анатомической организации структур, синтезирующих его, путей биосинтеза, распределения их рецепторов в ЦНС, влияния на аденогипофиз и ряд других факторов. Наша задача — описать механизм действия этих нейропептидов как на гипоталамическом, так и на гипофизарном уровне, за счет которого происходит модуляция секреции гонадотропинов, ПРЛ, окситоцина, т. е. тех гормонов,

которые имеют отношение к репродуктивной функции.

2.1. Нейропептиды, синтезирующиеся в преоптической области, и их роль в регуляции секреции гонадотропинов. Целесообразно начать с СИГ как одного из первых статинов, структура которого была установлена: это 14-членный пептид. Определена его локализация в ЦНС: он обнаружен в гипоталамусе, лимбической области, септуме, гиппокампе, коре, т. е. весьма диффузно. Соматостатинсвязывающие места обнаружены в тех же областях мозга, а также в аденогипофизе. Основное функциональное его предназначение — это угнетение продукции гормона роста, при некоторых гормональных состояниях он блокирует секрецию тиреотропного гормона (ТТГ) и ПРЛ за счет как прямого действия, так и снижения чувствительности к пролактинингибирующему фактору. Нельзя исключить и проявление эффекта СИГ через изменение активности нейромедиаторных систем в гипоталамусе, так как известно, что секреция НА блокируется СИГ в гипоталамусе, но стимулируется в коре [75]. СИГ блокирует выделение ЛГ-РГ [66].

Широко распространенная группа классических пептидов — такикинины, объединяющая субстанцию П и нейрокинины А и Б (субстанция К), обнаружена в септальной области, амигдале, гиппокампе, коре, гипоталамусе, а также в гипофизе. В этих структурах выявлено 3 подтипа рецепторов. Известно, что субстанция П является стимулятором локомоторной активности и играет важную роль в ноцицептивных реакциях. Введение субстанции П в желудочек мозга стимулирует выделение ПРЛ и тормозит выделение гормона роста у крыс и приматов [28]. Показан также прямой эффект на гипофиз в условиях *in vitro*, отмеченный по изменению уровня ПРЛ. Что касается влияния остальных такикининов на гонадотрофы, то в литературе имеются противоречивые сообщения. Если у крыс их внутрижелудочковое введение стимулировало выделение ЛГ, то у обезьян такой эффект отсутствовал [28]. Инкубация гипофизарных клеток с субстанцией П снижает чувствительность гонадотрофов к ЛГ-РГ. Известна флюктуация содержания субстанции П в гипоталамусе самок крыс в ходе цикла, а также концентрации ее рецепторов в гипофизе: максимальное связывание было отмечено в позднем проэструсе [31].

Известный пептид нейротензин, состоящий из 13 аминокислотных остатков, широко распространен в ЦНС, особенно в клеточных телах нейронов, амигдалы и септальной области, а также в гипоталамических структурах, в которых обнаружены и места его связывания. Основное функциональное предназначение этого пептида — стимуляция секреции инсулина, ингибция секреции глюкагона и модуляция гастроинтестинальной перистальтики. Внутрижелудочковое введение значительных доз нейротензина снижает уровень ЛГ в крови, тогда как внутривенное введение или инкубация с клетками гипофиза не влияли на уровень ЛГ. Эти факты допускают возможность модуляторной роли нейротензина в гипоталамическом контроле гонадотропной функции гипофиза. Прямое его введение в преоптическую область стимулировало выделение ЛГ. Направленность

ответной реакции ПРЛ на введение нейротензина определяется способом его введения, а также уровнем половых гормонов в крови [35]. Ряд эффектов нейротензина связывают с его действием на обмен ДА, опосредованно влияющим на содержание гонадотропинов.

Натрийуретический фактор предсердия — 28-членный пептид, впервые обнаруженный в предсердии, идентифицирован в ряде структур ЦНС, особенно в тех областях, которые контролируют баланс воды, включая сосудистый орган концевой пластинки и срединное возвышение. Основное его предназначение в ЦНС — угнетение выделения вазопрессина, особенно после дегидратации. В больших количествах он способен стимулировать выделение ЛГ из гипофизарных клеток *in vitro* и пролонгировать действие ЛГ-РГ. Показан его прямой эффект на синтез тестостерона в семенниках.

2.2. Нейропептиды, синтезирующиеся в аркуатной области, и их роль в регуляции гонадотропинов. Наиболее значимыми из этой группы нейропептидов являются нейропептид У и нейропептид УУ, относящиеся к семейству панкреатических пептидов. Оба эти пептида в мозге распределены диффузно, обнаружены в амигдале, септальной области, стриатуме, коре, гиппокампе и гипоталамусе. В ЦНС описано 2 подтипа рецепторов к этим полипептидам. Ряд исследователей описывают значительное влияние этих пептидов на секрецию гонадотропинов [47]. Например, показано блокирующее действие нейропептида У на выделение ЛГ у кастрированных самцов и самок крыс, тогда как у интактных особей его введение увеличивало секрецию ЛГ. Нейропептид У снижает частоту пульсации ЛГ-РГ из срединного возвышения, в случае же прямого действия на гонадотрофы гипофиза он усиливает секрецию ЛГ в ответ на введение ЛГ-РГ. Этот же нейропептид дает тормозной эффект на половое поведение.

2.3. Нейропептиды, синтезирующиеся в паравентрикулярных и супрахиазматических ядрах, и их роль в регуляции гонадотропинов. Пептиды, синтезирующиеся в этих структурах, являются наиболее активными и адекватными в плане специфического влияния на репродуктивную систему. Это объясняется самой структурой ядер, их расположением, наличием обильных контактов со всеми структурами как в гипоталамусе, так и вне его. По своему составу они весьма неоднородны — в основном это крупноклеточные нервные клетки разных типов, хотя отмечаются и мелкоклеточные нейрональные образования в их латеральной части. Паравентрикулярные ядра получают очень богатую иннервацию, так как с каждым крупноклеточным нейроном контактирует более 2500 аксонов; отмечено также множество аксональных коллатералей. Паравентрикулярные ядра проецируются во все структуры гипоталамуса, нейрогипофиза, ядра спинного мозга и являются главным связующим звеном в проявлении стрессорной реакции в виде гормонального ответа.

Первыми из охарактеризованных нейропептидов, синтезирующихся в этих структурах, были вазопрессин и окситоцин, а также их предшественники нейротензины 1 и 2; в дальнейшем были выделены ТРГ, кортикотропин-релизинг-фактор (КРФ), холецистокинин, ангиотензин, брадики-

нин, бомбезин и ВИП. Вазопрессин и окситоцин являются нонапептидами, имеющими дисульфидный мостик; кроме паравентрикулярных и супраоптических ядер, они обнаружены в других областях ЦНС. Известно 3 подкласса вазопрессинового рецепторов и 1 — окситоциновых. Основная гормональная функция вазопрессина на уровне аденогипофиза — это стимуляция выделения адренокортикотропного гормона (АКТГ) за счет усиления действия КРФ. Окситоцин *in vitro* также дает аналогичный эффект. Оба пептида стимулируют секрецию ПРЛ у крыс, непосредственно влияя на аденогипофиз, а также через аргинин, вазотоцин. Сообщается и о тормозном влиянии вазопрессина на секрецию ПРЛ за счет повышения обмена ДА в тубероинфундибулярных нейронах, а также в других областях ЦНС [13, 68]. В стимуляторный эффект вазопрессина на выделение ПРЛ могут включаться опытные нейроны, что подтверждается снятием этого эффекта налоксоном. Удаление нейрогипофиза не влияет на секрецию ПРЛ. Действие вазопрессина и окситоцина на выделение ПРЛ проявляется более эффективно в условиях стресса за счет дополнительного выделения АКТГ. Повышенная секреция окситоцина блокирует выделение гонадотропинов у лактирующих животных, при этом снижается выделение ЛГ-РГ из срединного возвышения [13].

Одним из наиболее значимых пептидов, синтезирующихся в паравентрикулярных ядрах и причастных к регуляции репродуктивной функции, является ТРГ. Этот трипептид диффузно распространен в ЦНС, и характерной его особенностью является асимметричное распределение в гипоталамусе человека: большая его часть выявлена в левой половине, а максимальная концентрация обнаружена в паравентрикулярных и аркуатных ядрах, а также в аденогипофизе. В этих структурах найдены рецепторы к нему, существующие в двух формах. ТРГ непосредственно стимулирует выделение ПРЛ и гормона роста, помимо выполнения своей прямой функции: стимуляции синтеза и секреции ТТГ. Стимулирующий эффект ТРГ на выделение ПРЛ усиливается под влиянием эстрадиола за счет увеличения тиролиберинсвязывающих мест на лактотрофах. Показано, что число рецепторных мест флюктуирует в ходе овуляторного цикла. Широкий аспект действия ТРГ на гормональные и нейрофизиологические показатели можно объяснить его способностью влиять на обмен нейромедиаторов в мозге, в частности на НА, С, ацетилхолин и некоторые другие.

Действие КРФ на репродуктивную систему проявляет неспецифический характер, оказывая в основном стимулирующее действие на продукцию всех гормонов, производных от пропиомеланокортина. КРФ оказывает тормозное действие на выделение ЛГ-РГ и гонадотропинов [60]. Внутривенное введение КРФ способно заблокировать секрецию ПРЛ, снизить половую рецептивность у самок и стимулировать выделение окситоцина.

Следующее семейство нейропептидов, локализованное в основном в паравентрикулярных ядрах, — холецистокинины. В то же время они обнаружены и в ряде других структур мозга и сопоставимы с распределением КРФ и СИГ, а также ДА, С и ГАМК. Рецепторы к холецистокининам

обнаружены во многих структурах ЦНС, максимальное их количество содержится в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах, вентральной части гипоталамуса, а также в аденогипофизе [78]. Число рецепторных мест меняется под влиянием половых гормонов. Овариэктомия, например, вызывает их увеличение [38]. Холецистокинины стимулируют выделение ПРЛ и гормона роста при прямом влиянии на гипофиз. Внутрижелудочковое их введение или имплантация в преоптическую область повышает уровень гонадотропинов в крови, тогда как внутривенное введение блокирует выделение ПРЛ. Эти эффекты, по-видимому, опосредуются действием нейропептида на дофаминергические структуры тубероинфундибулярного ядра и являются эстрогензависимыми. Имеются сведения об изменении полового поведения под влиянием холецистокинина [56].

Такой широко известный нейропептид, как ангиотензин II, также причастен к регуляции гонадотропной функции гипофиза. Он широко распространен в ЦНС, обнаружен в аденогипофизе, в этих же структурах найдены и рецепторы к нему. Этот пептид обладает способностью стимулировать выделение ЛГ при внутрижелудочковом введении у крыс, и этот эффект является стероидзависимым: у овариэктомированных крыс ангиотензин II снижает амплитуду пульсации ЛГ. Физиологическая роль эндогенного ангиотензина сводится к снижению или приостановке преовуляторного выделения ЛГ [72]. Ангиотензин II увеличивает выделение ПРЛ, непосредственно влияя на аденогипофизарные лактотрофы, причем этот эффект зависит от эстрогенов, которые снижают число рецепторов к ангиотензину II. Внутрижелудочковое введение ангиотензина II вызывает снижение уровня ПРЛ в плазме крови за счет прямого включения тубероинфундибулярных дофаминергических нейронов. Ряд исследователей показали изменение числа рецепторных мест к ангиотензину II в ходе полового цикла, которое достигает максимума в проэструсе в преоптической области.

Следует обратить внимание на то, что описанные выше нейропептиды обладают одним общим свойством, а именно: пролактинстимулирующим, проявляющимся на уровне как аденогипофиза, так и гипоталамуса через пролактинингибирующий фактор. Большинство их повышает активность дофаминергических нейронов тубероинфундибулярной области. Что касается их влияния на гонадотропную функцию гипофиза, то в основном это происходит на уровне гипоталамических структур за счет их рецепторного связывания с отдельными нейронами гипоталамуса или изменения обмена нейромедиаторов.

2.4. Роль гастроинтестинальных пептидов в регуляции гонадотропинов. Особый интерес представляет группа нейропептидов из семейства глюкагона: секретингастроингибиторный пептид, ВИП, гистидин-изолейцин, гистидин-метионин и СРГ [32]. Наиболее значимыми из них в регуляции нейроэндокринных функций являются ВИП и СИГ. ВИП представляет собой 22-членный пептид, а СРГ содержит 44 аминокислотных остатка. ВИП широко распространен в мозге и в гипофизе, в этих же структурах обнаружены и рецепторы к нему. Основное нейроэндокринное

действие ВИП сводится к стимуляции выделения ПРЛ, а также гормона роста и тиреоидного гормона [36]. Функционально эндогенный ВИП включается в стимуляцию секреции ПРЛ в процессе сосания и при стрессе [36]. Введение ПРЛ и Э-2 способно изменить концентрацию ВИП в гипоталамусе и гипофизе. В литературе имеются данные, свидетельствующие о стимулирующем действии ВИП на секрецию ЛГ и гормона роста, в 1-м случае за счет активации действия ЛГ-РГ на аденогипофиз, а во 2-м — торможения выделения СИГ на пресинаптическом уровне в гипоталамусе [29]. ВИП влияет на обмен нейромедиаторов, особенно С, в супрахиазматических ядрах, которые являются главным часовым механизмом, регулирующим ритм работы эндокринной системы. Этот эффект является эстрогензависимым, т. е. можно допустить, что ВИП принимает участие в циклическом контроле секреции ЛГ и ПРЛ. СРГ четко выраженного действия на продукцию ПРЛ и гонадотропинов не оказывает, и его влияние на секрецию ПРЛ осуществляется чаще всего через ВИП.

2.5. Роль опиоидных пептидов в регуляции гонадотропинов. Особое внимание в регуляции гонадотропной функции гипофиза в последние годы уделяют опиоидным пептидам. Опиоидные пептиды синтезируются из 3 основных предшественников: проэнкефалина А, продинорфина или проэнкефалина и проопиомеланокортина. Все 3 пептида кодируются разными генами и экспрессируются в различных нейрональных системах. Если проэнкефалин А вырабатывается во многих структурах мозга, то продинорфин синтезируется главным образом в нейронах паравентрикулярных ядер, а также гонадотрофах гипофиза. Он обнаружен также в гиппокампе и ядрах солитарного тракта. В этих структурах обнаружены и рецепторы к ним. Проопиомеланокортин как предшественник ряда гормонов синтезируется главным образом в клетках аденогипофиза и его промежуточной доле, а также в нейронах аркуатных ядер, проецирующихся в срединное возвышение и другие структуры мозга. Главными продуктами проопиомеланокортина являются β -эндорфин, АКТГ, β -липотропин, β -меланостимулирующий гормон, а также кортикотропинподобный пептид промежуточной доли гипофиза и ЦНС. В опиоидных нейронах аркуатных ядер отмечено наличие ДА. Главным гормональным действием опиоидных пептидов является их способность повышать выделение ПРЛ и гормона роста и блокировать секрецию ЛГ, ФСГ и ТТГ. Морфин и опиоидные пептиды блокируют овуляторный выброс ЛГ у крыс, а также ФСГ у других видов животных, включая антропоидов [49]. Это влияние является специфичным, и их можно считать ингибиторами тонической секреции ЛГ.

Определяющим фактором в действии опиатов на секрецию гонадотропинов является их способность регулировать амплитуду и частоту пульсации ЛГ. Введение β -эндорфина снижает пульсирующее выделение ЛГ у ненаркотизированных кастрированных крыс, по-видимому, за счет модуляции гипоталамического пейсмекера, контролирующего периодичность активации ЛГ-РГ-продуцирующих нейронов, так как частота пульсации выделения ЛГ-РГ в портальную кровь также сни-

жается. Морфин угнетает частоту пульсации гипоталамических нейронов, связанных с выделением ЛГ-РГ, введение же налоксона усиливает пульсовую частоту ЛГ у женщин и мужчин. Эта реакция гонадотропинов на налоксон часто используется как функциональный тест в уточнении патологии репродуктивной системы: ответ снижается при задержке полового созревания, а также у пациентов с анорексией [11, 33].

Степень действия опиатных пептидов в механизме гипоталамического контроля секреции ЛГ зависит от уровня гормонов в крови. Например, вызванное налоксоном увеличение среднего уровня ЛГ весьма незначительно или отсутствует у гонадэктомированных животных, но становится значительным после введения тестостерона или эстрогенов, а иногда и прогестерона. Хроническое введение морфина повышает чувствительность ЛГ к тестостерону и эстрогенам по механизму обратной связи. Введение эстрогенов снижает концентрацию β -эндорфина в гипоталамусе и увеличивает выделение его в портальные сосуды [76]. Концентрация опиоидных пептидов, в частности β -эндорфина, флюктуирует в ходе эстрального цикла в ядрах гипоталамуса, увеличиваясь от диэструса к эструсу, увеличение также наблюдается на поздних сроках беременности и сразу после родов. Модуляция действия β -эндорфина эстрогенами осуществляется за счет как прямого влияния стероидов на нейроны, продуцирующие опиаты, так и изменения числа рецепторных мест в них. Ответ гонадотропинов на опиаты зависит от созревания и половой дифференцировки гипоталамуса. Введение опиатных антагонистов не влияет на секрецию ЛГ у инфантильных самцов крыс. Неонатальное введение налоксона вызывает преждевременную пубертацию у самок крыс. Реакция ЛГ на введение опиоидов меняется после андрогенизации особей женского пола.

Исследователи связывают влияние опиатов на секрецию ЛГ с гиперпролактинемией. На различных экспериментальных моделях показано, что опиаты вызывают блокаду тонической секреции ЛГ-РГ на фоне высокого уровня ПРЛ. Это положение подтверждается данными, свидетельствующими об увеличении гипоталамического уровня β -эндорфина и метэнкефалина у гиперпролактинемических животных. Опиаты, по-видимому, играют определенную роль в снижении секреции гонадотропинов в ходе острого и хронического стресса, так как ответ нейтрализуется опиатными антагонистами. Морфин и некоторые опиоидные пептиды стимулируют выделение ПРЛ в кровь. У лактирующих животных β -эндорфин увеличивает вызванную сосанием стимуляцию ПРЛ. Иными словами, эндогенные опиаты включаются в процесс выделения ПРЛ, вызванный стрессом или процессом сосания, что и подтверждается увеличением биосинтеза энкефалина у лактирующих животных.

Регуляция процессов биосинтеза и секреции ПРЛ опиоидными пептидами осуществляется через рецепторы класса μ ; через них реализуется влияние опиатов и на ЛГ.

В литературе много внимания уделяется участию опиатов в контроле репродуктивной функции. Большая часть исследований подтверждает их влияние через гипоталамические структуры, главным образом угнетающее выделение ЛГ-РГ в

портальные сосуды. Одновременно блокируется частота разрядов гипоталамических нейронов, связанных с выделением ЛГ-РГ. В условиях *in vitro* опиоидные пептиды тормозят выделение ЛГ-РГ из срезов медиобазального гипоталамуса. Рецепторы к опиатам обнаружены на ЛГ-РГ- и СИГ-продуцирующих нейронах и их окончаниях, в срединном возвышении. Помимо прямых пресинаптических ингибиторных действий опиатов на ЛГ-РГ-продуцирующие нейроны, они влияют на секрецию гонадотропинов через катехоламинергические нейромедиаторы гипоталамуса, блокируя главным образом стимуляторный норадренергический вход в преоптическую область, а также тормозя обмен ДА в тубероинфундибулярной области и прекращая его поступление в портальную систему. Этим фактом можно также объяснить пролактинстимулирующий эффект опиоидов. В литературе описаны случаи влияния опиоидов и на ряд других медиаторных систем. Они активируют секрецию С, блокируют выделение ТРГ из синаптических окончаний: опиатные пептиды конкурируют с ТРГ за места связывания в силу их значительного родства. Ряд исследователей указывают на прямое влияние опиатов на гонадотрофы гипофиза, хотя этот вопрос до конца не выяснен, так как гипофизарные опиоидные рецепторы обнаружены только в нервной доле и принадлежат к другому типу рецепторов. На мембранах аденогипофизарных клеток обнаружен β -эндорфин, который и может стать причиной невозможности идентификации аденогипофизарных опиоидных рецепторов. Удаление β -эндорфина способствовало выявлению эндорфинспецифических рецепторов. Иными словами, эндорфины и динорфин гипофизарного происхождения могут оказывать дополнительное паракринное влияние на выделение ПРЛ. В таком случае ЛГ-РГ может проявлять парадоксальную стимуляцию ПРЛ за счет того, что гонадотрофы содержат большое количество динорфина.

При попытке суммировать изложенные выше данные о влиянии различных нейромедиаторов адренергической природы и нейропептидов возникает вопрос, каким образом эти разные вещества с различными механизмами действия могут координировать работу репродуктивных процессов. В ряде случаев отмечен синергизм их действия как на гипоталамическом, так и на гипофизарном уровне, в других — антагонизм их влияния. Можно отметить также параллелизм в действии различных медиаторов, вырабатываемых в одних и тех же структурах. В настоящее время идет быстрый прогресс в изучении химии и нейроанатомии нейросекреторных нейронов, участвующих в регуляции репродуктивной функции.

Рассмотренные выше фундаментальные вопросы нейроэндокринологии репродуктивной системы открывают перед специалистами-клиницистами широкие перспективы выбора между использованием только гормональных средств или сочетанным их применением с препаратами, обладающими нейрогенными свойствами, при лечении нарушений репродуктивной системы центрального генеза. Такими препаратами могут быть производные нейромедиаторов адренергической, холинергической природы, а также описанных выше нейропептидов.

Нейроэндокринология репродуктивной системы в настоящее время переживает очередной подъем как по глубине исследований, так и по широте охвата физиологически активных веществ, причастных к регуляции гонадотропной функции гипофиза. Это объяснимо ввиду биологической и медицинской значимости данной функциональной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адамская Е. И., Бабичев В. Н.* // Пробл. эндокринолог. — 1981. — № 5. — С. 49—53.
2. *Бабичев В. Н., Адамская Е. И.* // Там же. — 1976. — № 4. — С. 44—49.
3. *Бабичев В. Н.* Нейроэндокринология пола. — М., 1981.
4. *Бабичев В. Н., Адамская Е. И.* // Пробл. эндокринолог. — 1982. — № 3. — С. 45—50.
5. *Бабичев В. Н.* Нейрогормональная регуляция овариального цикла. — М., 1984.
6. *Бабичев В. Н.* Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. — Пуццино, 1995.
7. *Буданцев А. Ю.* Моноаминергические системы мозга. — М., 1976.
8. *Угрюмов М. В.* Нейроэндокринная регуляция в онтогенезе. — М., 1989.
9. *Adler B., Crowley W.* // Endocrinology. — 1986. — Vol. 118. — P. 91—97.
10. *Arendash G. W., Gallo R. V.* // Ibid. — 1978. — Vol. 102. — P. 1189—1206.
11. *Barraclough C. A., Sawyer C. H.* // Ibid. — 1955. — Vol. 57. — P. 329—336.
12. *Becu de Villalobos A., Lux V. A. R., Lacan Le Vengido L., Lidertun C.* // Ibid. — 1984. — Vol. 115. — P. 84—89.
13. *Ben-Jonathan N., Peters L. L.* // Ibid. — 1982. — Vol. 110. — P. 1861—1865.
14. *Bhattacharya A., Dierschke D., Yamaji I., Knobil E.* // Ibid. — 1972. — Vol. 90. — P. 778—786.
15. *Briegon A., Bercovitz H., Samuel D.* // Brain Res. — 1980. — Vol. 187. — P. 221—225.
16. *Briegon A., Fischette C. T., Kainbow T. C., McEwen B. S.* // Neuroendocrinology. — 1983. — Vol. 35. — P. 287—291.
17. *Brownstein M., Palkovits M., Tappaz M.* et al. // Brain Res. — 1976. — Vol. 117. — P. 287—296.
18. *Choudhury S., Sharpe R., Brown H.* // J. Reprod. Fert. — 1979. — Vol. 39. — P. 275—293.
19. *Coen C., Coombs M.* // Neuroscience. — 1983. — Vol. 10. — P. 187—206.
20. *Cone R., Davis G. A., Goy R. W.* // Brain Res. Bull. — 1981. — Vol. 7. — P. 639.
21. *Crowley W., Terry L., Johnson M.* // Endocrinology. — 1982. — Vol. 110. — P. 1102—1107.
22. *Dahlstrom A., Fuxe K.* // Acta physiol. scand. — 1964. — Suppl. 232. — P. 1—55.
23. *Day T., Blessing W., Willoughley J.* // Brain Res. — 1980. — Vol. 193. — P. 543—548.
24. *Demling J., Fuchs E., Baumert M., Wuttke W.* // Neuroendocrinology. — 1985. — Vol. 41. — P. 212—218.
25. *Domanski E., Przekop F., Skubiskewski B., Wolinska E.* // Ibid. — 1975. — Vol. 17. — P. 265—273.
26. *Drouva S., Gallo R.* // Endocrinology. — 1976. — Vol. 99. — P. 651—658.
27. *Drouva S., Gallo R.* // Ibid. — 1977. — Vol. 100. — P. 792—798.
28. *Eckstein N., Wehrenberg W. B., Louis K.* et al. // Neuroendocrinology. — 1980. — Vol. 31. — P. 338—342.
29. *Epelbaum J., Tapia-Arancibia L., Besson J.* et al. // Eur. J. Pharmacol. — 1979. — Vol. 58. — P. 493—495.
30. *Flugge G., Oertel W., Wuttke W.* // Neuroendocrinology. — 1986. — Vol. 43. — P. 1—5.
31. *Frankfurt M., Siegel R. A., Sim J., Wuttke W.* // Ibid. — Vol. 42. — P. 226—231.
32. *Gibbs D., Plonsky P., Le Greef W., Neill J.* // Life Sci. — 1979. — Vol. 24. — P. 2063—2070.
33. *Gilbeau P. H., Almiraz R. G., Holaday J. W., Smith C. G.* // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 60. — P. 299—305.
34. *Gnodde H., Schuling G.* // Neuroendocrinology. — 1976. — Vol. 20. — P. 212—223.
35. *Goedert M., Lightman S. L., Emson P. C.* // Brain Res. — 1984. — Vol. 229. — P. 160—163.
36. *Gozes J., Shani Y.* // Endocrinology. — 1986. — Vol. 118. — P. 2497—2501.
37. *Gudelsky G., Porter J.* // Ibid. — 1980. — Vol. 106. — P. 526—529.
38. *Haghimito R., Kimura E.* // Neuroendocrinology. — 1986. — Vol. 42. — P. 32—37.
39. *Hancke J., Berk W., Baumgarten H.* et al. // Acta endocrinol. — 1977. — Suppl. 208. — P. 22—23.
40. *Heritage A., Grant L., Stumpf W.* // J. Comp. Neurol. — 1977. — Vol. 176. — P. 607—609.
41. *Hery M., Laplante E., Pannou E., Kordon C.* // Ann. Endocrinol. (Paris). — 1975. — Vol. 36. — P. 123—130.
42. *Hery M., Laplante E., Kordon C.* // Endocrinology. — 1976. — Vol. 99. — P. 496—503.
43. *Hery M., Faudon M., Dustricier G., Hery F.* // J. Endocrinol. — 1982. — Vol. 94. — P. 157—166.
44. *Jarry H., Sprenger N., Wuttke W.* // Neuroendocrinology. — 1986. — Vol. 44. — P. 422—428.
45. *Jennes L., Beckman W. C., Stumph W. E., Grzanna R.* // Exp. Brain Res. — 1982. — Vol. 46. — P. 331—338.
46. *Johnson M. D., Growly W. R.* // Endocrinology. — 1983. — Vol. 113. — P. 1934—1941.
47. *Kalra S.* // Neuroendocrinology. — 1985. — Vol. 40. — P. 139—144.
48. *Khorrarn O., Pau F. K. Y., Spiess H. G.* // Ibid. — 1987. — Vol. 45. — P. 290—297.
49. *Kinashita F., Nakai J., Ratakami H.* et al. // Life Sci. — 1980. — Vol. 27. — P. 843.
50. *Kordon C., Gllovinski J.* // Neuroendocrinology. — 1972. — Vol. 11. — P. 153—162.
51. *Lal S., DeLavega C., Sonrkes T., Friesen H.* // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1973. — Vol. 37. — P. 718—724.
52. *Leonardelli J., Dubois M. P., Poulain P.* // Neuroendocrinology. — 1974. — Vol. 15. — P. 69—72.
53. *Leppaluoto J., Mannisto P., Rata T., Linnoita M.* // Acta endocrinol. — 1976. — Vol. 81. — P. 455—460.
54. *Leranth C., Maclusky N., Salamato H.* et al. // Neuroendocrinology. — 1985. — Vol. 40. — P. 536—539.
55. *Leung P., Arendash G., Whitmoyer D.* et al. // Ibid. — 1982. — Vol. 34. — P. 207—214.
56. *Mendelson S. D., Gorzalka B. B.* // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1984. — Vol. 21. — P. 755—759.
57. *Meyer D. C.* // Endocrinology. — 1978. — Vol. 103. — P. 1067—1074.
58. *Negro-Vilar A., Advis J., McCann S.* // Ibid. — 1982. — Vol. 110. — P. 932—938.
59. *Nicholson G., Greeley G., Humm J.* et al. // Ibid. — 1978. — Vol. 103. — P. 539—566.
60. *Nikolarakis K. E., Almeida J., Herz A.* // Brain Res. — 1986. — Vol. 377. — P. 388—390.
61. *Ojeda S., Harms P., McCann S.* // Endocrinology. — 1974. — Vol. 95. — P. 1694—1703.
62. *Palkovits M.* // Prog. Brain Res. — 1987. — Vol. 72. — P. 47—56.
63. *Payette R. F., Gershon M. D., Nunez E. A.* // Endocrinology. — 1985. — Vol. 116. — P. 1933—1942.
64. *Ramirez D., Feder H., Sawyer C.* // Frontiers Neuroendocrinol. — 1984. — Vol. 8. — P. 27—84.
65. *Rance N., Wise H., Selmanoff M., Barraclough C.* // Endocrinology. — 1981. — Vol. 108. — P. 1795—1802.
66. *Rotsztein W. H., Drouva S. V., Epelbaum J., Kordon C.* // Experientia. — 1982. — Vol. 38. — P. 974—975.
67. *Sawyer C., Markee J., Everett J.* // J. exp. Zool. — 1950. — Vol. 113. — P. 659—682.
68. *Sawyer C.* // Amer. J. Physiol. — 1955. — Vol. 180. — P. 37—46.
69. *Schneider H., McCann S.* // Endocrinology. — 1970. — Vol. 86. — P. 1127—1133.
70. *Slaunwhite W. R.* Fundamentals of Endocrinology. — New York, 1988. — P. 423.
71. *Steele M. K., Gallo R. V., Ganong W. F.* // Amer. J. Physiol. — 1983. — Vol. 245. — P. 805—810.
72. *Steele M. K., Gallo R. V., Ganong W. F.* // Neuroendocrinology. — 1985. — Vol. 40. — P. 210—216.
73. *O'Steen W. K.* // Endocrinology. — 1964. — Vol. 74. — P. 885—888.
74. *O'Steen W. K.* // Ibid. — 1965. — Vol. 75. — P. 937—939.
75. *Tsujimoto A., Tanaka S.* // Life Sci. — 1981. — Vol. 28. — P. 903—910.
76. *Veldhuis J. D., Rogol A. D., Samojik E., Ertel N. H.* // J. clin. Invest. — 1984. — Vol. 74. — P. 47—65.
77. *Vijayan E., McCann S.* // Neuroendocrinology. — 1978. — Vol. 25. — P. 150—165.
78. *Weiner R., Ganong W.* // Physiol. Rev. — 1978. — Vol. 58. — P. 905—976.
79. *Wuttke W., Bjorklund F., Baumgarten H. G.* et al. // Brain Res. — 1977. — Vol. 134. — P. 317—331.