

на — составляет 15 % (табл. 2). Полученные результаты свидетельствуют о достаточно высокой специфичности анализа с использованием данных антител (Lot 0422-3), что позволяет определять П в присутствии других стероидных гормонов.

В заключение следует отметить, что предложенный метод ПФИА прост, быстр и надежен. Он может быть использован для разработки методики ПФИА определения концентрации П в различных биологических объектах.

Выводы

1. Синтезирован и очищен конъюгат 3-СМО-Ргог, меченный флюоресцеином, который может быть использован в качестве трейсера для ПФИА П.

2. Разработаны и оптимизированы условия проведения ПФИА П в полуавтоматическом режиме на ТDx-анализаторе фирмы «Abbot» (США). Анализ 10 образцов занимает 5—7 мин; диапазон определяемых концентраций П составляет 1—1000 нг/мл. Определены следующие аналитические характеристики ПФИА П: чувствительность, воспроизводимость, линейность, специфичность.

3. Изучено влияние структуры иммуногена на результаты ПФИА П. Показано, что нижний предел обнаружения П методом ПФИА с применением антител, полученных к иммуногену 11 α -НС-Ргог-КЛН, ниже (0,8 нг/мл), чем с использованием антител, полученных к иммуногену 3-СМО-Ргог-КЛН (1,6 нг/мл).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекбергенов Б. М., Житников В. Т. // Антибиотики и химиотер.— 1988.— Т. 33, № 1.— С. 72—76.
2. Новые методы иммуноанализа / Тертон М., Бангхем Д. Р., Колкотт К. А. и др.; Пер. с англ.— М., 1991.
3. Теория и практика иммуноферментного анализа / Егоров А. М., Осипов А. П., Дзантиев Б. Б., Гаврилова Е. М.— М., 1991.

4. Bourque J., Sulon J., Demey-Ponsart E. et al. // Clin. Chem.— 1986.— Vol. 32, N 6.— P. 948—951.
5. Dandliker W. B., Schapiro H. C., Meduski J. W. et al. // Immunochemistry.— 1964.— Vol. 1.— P. 165—191.
6. Dray F., Andrieu J.-M., Renaud F. // Biochim. biophys. Acta.— 1975.— Vol. 403.— P. 131—136.
7. Joice B. J., Gracham F. R., Farmey D. R. // Steroids.— 1977.— Vol. 29, N 5.— P. 761—767.
8. Methods of Enzymatic Analysis.— 3-d Ed / Ed. H. U. Bergmeyer.— Weinheim, 1985.— Vol. 8.— P. 212—222.
9. Mitsuima M., Kambegawa A., Okinaga S., Arai K. // J. Steroid Biochem.— 1987.— Vol. 28, N 1.— P. 83—88.
10. Munro C., Stabenfeldt G. // J. Endocr.— 1984.— Vol. 101.— P. 41—49.
11. Pourfarzaneh M., White G. W., Landon J., Smith D. S. // Clin. Chem.— 1980.— Vol. 26, N 6.— P. 730—733.
12. Prakash B. S., Meyer H. H. D., Schallenberger E., van de Wiel D. F. M. // J. Steroid Biochem.— 1987.— Vol. 28, N 6.— P. 623—627.
13. Rodbard D. // Analyt. Biochem.— 1978.— Vol. 90.— P. 1—12.
14. Sauer M. J., Foulkes J. A., Cookson A. D. // Steroids.— 1981.— Vol. 38, N 1.— P. 45—53.

Поступила 24.11.93

A. Yu. Kolosova, S. A. Yeregin, Ye. M. Gavrillova, A. M. Yegorov — POLARIZATION FLUOROIMMUNOASSAYS OF PROGESTERONE

Summary. A quick reliable homogenous polarization fluoroimmunoassay (PFIA) of progesterone was developed. The assay is carried out with Abbott TDx (USA) polarization fluorometer and it takes 5-7 min to analyze 10 samples by this method. The range of progesterone concentrations determined is 1 to 1000 ng/ml. Fluorescein labeled progesterone-3-carboxymethylloxime which was used as tracer (labeled antigen) during analysis has been synthesized and purified. Two types of PFIA were developed: one making use of rabbit antiserum to progesterone-3-carboxymethylloxime conjugated with bovine serum albumin (BSA) or keyhole limpet hemocyanin (KLH), in the other antiserum to progesterone-11-hemisuccinate-BSA (or KLH) is used. Different combinations of the tracer and antibodies were used. The sensitivity of heterologous PFIA (with antibodies to immunogen heterologous to tracer by structure) was higher than that of homologous PFIA. The test is sufficiently sensitive and specific. The method is particularly valuable for determination of progesterone in model solutions (using buffer standards).

ОБОЗОРЫ

© В. Н. БАБИЧЕВ, 1994

УДК 616.43/.45-008.6-053.67-07

В. Н. Бабичев

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ КОНТРОЛЬ ПРОЦЕССОВ ПУБЕРТАЦИИ У ЧЕЛОВЕКА И ПРИМАТОВ

Лаборатория физиологии эндокринной системы (руководитель — проф. В. Н. Бабичев) Эндокринологического научного центра (дир.— акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Попытки специалистов определить понятие «пубертация» до настоящего времени не закончились, и сам процесс не конкретизирован. В настоящее время пубертация рассматривается как период становления, в течение которого формируется сексуальная чувствительность, развиваются вторичные половые признаки, впервые появляется менструация у самок. Насколько это сочетание признаков является полным и может быть широко использовано как профессионалами, так и неспециалистами, покажет будущее. Однако, несомненно, что процесс пубертации — явление временное и включает в себя как рост, так и дифференциацию. У человека и приматов нормальный процесс пубертации происходит в период роста и за-

канчивается после полной дифференциации. Особенностью полового развития у приматов является наличие значительного интервала между моментом рождения и началом пубертационного процесса, начало сперматогенеза или овариального цикла у них наступает во втором десятилетии жизни.

Процесс пубертации у приматов измеряется несколькими годами и характеризуется каскадом морфологических, физиологических и поведенческих процессов, повышением овариальной и тестикулярной активности. Некоторые биологические изменения протекают дискретно и могут быть оценены количественно в этой фазе развития, другие — менее очевидны и их оценка более сложна. Однако большинство

исследователей сходятся во мнении, что нет возможности зафиксировать начало и конец пубертационного процесса с определенной степенью достоверности, тем более показать хронологию событий, ибо они рассматриваются как процесс индивидуального развития в ходе пубертации.

Исследователи располагают скудным материалом для построения и испытания моделей, которые могли быть использованы для определения времени начала пубертации у приматов. У нас нет возможности проверить контрольную систему, которая лежит в основе перехода в пубертационное состояние.

Главным компонентом пубертационного процесса является изменение гонадальной активности, о чем стало известно человечеству с того момента, когда оно столкнулось с последствиями кастрации. Более того, уже в XVII веке было известно, что пубертационные изменения активности гонад имеют гуморальную природу. Трансплантация яичников неполовозрелых животных взрослым, в результате чего отмечалась пубертационная активность в трансплантируемых гонадах, позволяла сделать вывод о наличии определенного интервала времени, в течение которого гонады пребывают в состоянии относительного покоя прежде, чем наступит период пубертации [21]. В дальнейшем А. Lipschutz и соавт. [37], опираясь на оригинальные данные С. Фоа [21] и ряда других исследователей, сформулировали так называемый «закон пубертации», смысл которого сводится к следующему: начало пубертационных изменений в гонадах определяется созреванием соматических компонентов гораздо чаще, чем созреванием гонад как таковых. В это же время было сделано предположение о том, что гипофиз также причастен к управлению соматическими компонентами, определяющими пубертацию: так, частичное удаление аденогипофиза в препубертационном периоде у собак предотвращало начало полового созревания [16]. Некоторое время спустя были получены более определенные доказательства роли гипофиза в процессе пубертации. В 1927 г. Р. Smith и Е. Engle [67] показали, что имплантация гипофизарных фрагментов взрослых особей неполовозрелым крысам или мышам приводило к преждевременному половому созреванию у этих видов. В дальнейшем с появлением современного понимания нервной регуляции аденогипофизарной функции [28] роль гипофиза в процессе пубертации трансформировалась в роль ассистента мозга. В пользу точки зрения, что неполовозрелый гипофиз не является непосредственной причиной покоя яичников и яичек в ходе препубертатного развития у многих видов млекопитающих, свидетельствуют данные С. Haggis и D. Jacobsohn [27], что гипофиз неполовозрелых животных, трансплантированный в область медиальной эмбриональной гипопизэктомии матерей, вызывал начало эстрального цикла гораздо раньше, чем можно было ожидать у доноров, если бы они были интактны. Постнатальная задержка от инфантильности до пубертации в значительной степени зависит от состояния зрелости центральных нервных механизмов, которые способны модулировать секрецию люлиберина гипоталамусом. Клинические данные, связанные с разрушением мозга человека, в частности гипоталамуса и соседних областей, и наступлением преждевременной пубертации у детей, подтверждают ведущую роль центральной нервной системы (ЦНС) в пубертационном процессе [1, 9]. Тем не менее целесообразнее вначале осветить вопросы функционального развития гонад.

Яичко. У мальчиков первое десятилетие постнатальной жизни характеризуется незначительным ростом яичек; самым же ранним признаком начала мужской пубертации является очень быстрое увеличение размера яичек в возрасте от 9,5 до 13,5 лет. У шимпанзе происходят аналогичные процессы с тем лишь отличием, что фаза пубертационного увеличения яичка начинается приблизительно с 6-летнего возраста. Продукция андрогенов в яичках у обезьян и человека в препубертатный период минимальная, ввиду низкого содержания в них или даже полного отсутствия клеток Лейдига. В литературе практически нет данных о систематических исследованиях временной связи между ростом яичек, развитием клеток Лейдига и увеличением секреции тестостерона в ходе ранней пубертации. У мальчиков суточный уровень тестостерона в плазме увеличивается сравнительно медленно в первые 10 лет жизни и начинает прогрессивно увеличиваться до 14—15-летнего возраста, достигая уровня, характерного для взрослого мужчины (6 нг/мл) [77].

Исследования, проведенные у людей и обезьян резусов, показывают, что начало активации секреции тестостерона в период ранней пубертации проявляется обычно ночью и происходит за несколько месяцев до проявления дневного пубертационного увеличения секреции этого стероида [49]. Следует, однако, учитывать, что изменение типа секреции от препубертатного во взрослый тип часто носит индивидуальный

характер и очень часто такой переход может происходить быстро.

Определение возраста, с которого начинается развитие полноценного сперматогенеза, процесс намного более сложный, чем определение пубертационного начала стероидогенной активности клеток Лейдига. В литературе отсутствуют систематизированные данные относительно созревания семявыносящих канальцев и связи этого процесса с началом функционирования клеток Лейдига. Хотя известно, что если в ходе препубертационного развития стероидогенный компонент у приматов находится в состоянии относительного покоя, то семявыносящие канальцы подвергаются различным морфологическим изменениям в этот период [18]. Рост яичек в ходе ранней пубертации происходит за счет значительного увеличения диаметра и извилистости семявыносящих канальцев, появления клеток Сертоли, а также пролиферации сперматоцитов. Устоявшееся в литературе представление о том, что сперматогенез у мальчиков устанавливается между 12 и 16 годами жизни, не всегда подтверждается, и ряд исследователей обнаруживают начало продукции спермы в самом начале роста яичек [2, 4, 5, 41].

Яичники. В противоположность постнатальному типу роста яичек рост яичников происходит равномерно с момента рождения и до наступления репродуктивного возраста. Таким же образом происходит рост и атрезия овариальных фолликулов в инфантильном и ювенильном состоянии. Увеличение яичников перед пубертацией является результатом увеличения числа и размера антральных фолликулов и массы медуллярной стромы. Следует отметить, что в период препубертатного развития преовуляторные (граафовы) фолликулы не обнаруживаются в яичниках. Фолликулы в препубертатном яичнике обладают стероидогенной активностью, о чем свидетельствует тот факт, что у ювенильных обезьян резусов концентрация эстрадиола в овариальной вене в 3—4 раза выше, чем в периферической крови. Показано также, что у ювенильных обезьян резусов концентрация эстрадиола снижалась после овариэктомии [78]. У девочек 8—10-летнего возраста концентрация эстрадиола в крови утром увеличивается и достигает значений, характерных для взрослых женщин в период ранней фолликулиновой фазы менструального цикла [76]. В этом же возрасте отмечается появление первых клинических признаков пубертации, рост волос на лобке и начало увеличения молочных желез. У самок обезьян концентрация циркулирующего эстрадиола увеличивается в возрасте 2,5—3 лет по мере роста сосков и интенсивности появления пигментации на них [75]. По мере наступления пубертации усиливаются рост фолликулов и процесс стероидогенеза, проявляются вторичные половые признаки и к 12—13 годам жизни отмечается менархе. Данное событие служит маркером женской пубертации у людей и высших приматов. После менархе овуляция не наблюдается иногда в течение 6 мес и регулярно повторяющиеся менструальные циклы устанавливаются только несколько лет спустя. Оплодотворение, наступившее до менархе у женщин в дальнейшем может привести к нарушению менструального цикла, отличительной особенностью которого является короткая фаза желтого тела.

Состояние гонадотропной функции гипофиза в ходе созревания. Характерной чертой переходного периода к состоянию половозрелости как у мальчиков, так и у девочек является прогрессивно увеличивающаяся активность секреции гипофизарных гонадотропинов. Особое внимание обычно уделяется в этот период ФСГ, ибо предполагается, что пубертационное увеличение секреции ФСГ начинается раньше, чем увеличение секреции ЛГ. Более того, отмечается прогрессивно увеличивающееся соотношение ФСГ/ЛГ в процессе пубертации [64]. Однако единого мнения по данному вопросу нет [2—5].

В ходе пубертации гонадотрофы приобретают способность отвечать на стимулирующее действие эстрадиола секретцией ФСГ и ЛГ. Этот феномен обычно отмечается после менархе. Повышенная секреция гонадотропинов в ходе пубертации является главной причиной активации гонад в это время, что находит свое прямое подтверждение в клинической практике, когда овуляция и сперматогенез, отмеченные у детей, являются результатом гонадотропной стимуляции гонад, а задержка начала пубертации связывается с низкой концентрацией циркулирующих гонадотропинов [55]. Блокада секреции гонадотропинов у больных с преждевременным половым созреванием вызывает овариальную или тестикулярную стабилизацию, тогда как хроническая стимуляция секреции гонадотропинов у больных с задержкой пубертации в случае гипогонадотропного гипогонадизма приводила к пубертатоподобной активации яичников и яичек, а иногда и к оплодотворению. Факт относительного покоя гонад до

пубертации у человека и приматов нельзя объяснить неполовозрелостью яичек и яичников, так как стимуляция гонад у препубертатных особей экзо- или эндогенными гонадотропинами вызывает быструю овуляцию и начало сперматогенеза [38].

Таким образом, можно считать вполне обоснованным положение о том, что гипогонадотропный статус, которым характеризуются неполовозрелые особи приматов и человека, является первейшей причиной, лежащей в основе длительной фазы относительного покоя гонад в период от инфантильности до пубертации у этих видов. Однако понимание физиологических механизмов, которые регулируют время пубертации, требует строгой оценки других контрольных систем, управляющих секрецией гонадотропинов. В первую очередь это касается нейроэндокринных контрольных систем: а именно, гипоталамо-гипофизарного звена.

Состояние гипоталамо-гипофизарного комплекса в ходе созревания. В настоящее время доказано, что единый комплекс, состоящий из гипоталамуса и гипофиза, координирует процесс секреции гонадотропинов у приматов и представляет собой уникальную систему организации нейроэндокринной активности еще до начала пубертации.

У взрослых особей первичный стимул для запуска секреции гонадотропинов из гипофиза берет начало в структурах ЦНС, в частности в гипоталамусе, передается в гонадотрофы гипофиза через гипофизарную портальную систему крови в виде прерывистого гормонального сигнала, носителем которого является гипоталамический гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ). Нервные механизмы, ответственные за пуск гонадолиберина, определены в литературе как пульсовой гипоталамический генератор, или «черный ящик». Исходя из принципа обратных связей, очень четко прослеживаемых в работе системы гипоталамус—гипофиз—гонады, в регуляции выделения гонадотропинов у взрослых особей активную роль играют половые гормоны с их отрицательным воздействием как непосредственно на гонадотрофы гипофиза, меняя их чувствительность к действию гонадолиберина, так и косвенно, на уровне внегипофизарного локуса, модулируя частоту и (или) амплитуду пульсового генератора гонадолиберина. Если в организме отсутствуют такие негативные влияния, то наступает хроническая гиперсекреция и ЛГ и ФСГ, проявляющаяся в устойчивом увеличении (на порядок) концентрации циркулирующих гонадотропинов по сравнению с интактными особями. В этой ситуации гипоталамический пульсовый генератор гонадолиберина как у самцов, так и у самок приматов работает с частотой около 1 пульса в час. Такой тип прерывистого выделения ГнРГ, который находит свое выражение в циркадном выбросе ЛГ, наблюдается у самцов и самок обезьян резусов, кастрированных постпубертатно, а также у женщин после овариэктомии и постменопаузе и у мужчин с гипогонадизмом [51].

У особей женского пола характерным признаком менструального цикла является относительная стабильность базальной концентрации циркулирующих гонадотропинов в ходе большей части фолликулиновой и лютеиновой фаз цикла, прерываемой в середине цикла массивным и резким пиком концентрации ЛГ и ФСГ, что свойственно соответственно тоническому и циклическому типам секреции. Определяющим моментом в развитии тонического характера секреции гонадотропинов является тормозное действие эстрогенов по принципу обратной связи.

Хорошо известно и положительное действие эстрадиола на секрецию ЛГ и ФСГ, который является главным пусковым элементом для преовуляторного выброса гонадотропинов у людей и приматов в момент, когда концентрация этого стероида достигает пороговой величины 200—300 пг/мл и сохраняется приблизительно 36 ч. Проявляется ли это положительный эффект эстрадиола на уровне гипофиза или гипоталамуса у человека и приматов, неясно [1, 59]. Бесспорным остается мнение, что нейроэндокринный компонент контрольной системы, лежащий в основе преовуляторного выброса гонадотропинов у высших приматов, включает те же элементы, которые определяют базальную секрецию гонадотропинов, а именно — гипоталамический пульсовый генератор гонадолиберина и гонадотрофы гипофиза. Повреждение гипоталамического пульсового генератора, обычно приводящее к снижению тонической секреции ЛГ и ФСГ, одновременно сопровождается дефицитом положительного влияния эстрадиола в системе обратной связи.

До настоящего времени исследователи не располагают исчерпывающей информацией о динамике концентрации циркулирующих ЛГ и ФСГ в период внутриутробного развития у приматов. Однако было показано, что у плодов секреция гонадотропинов повышается с середины эмбрионального развития, достигая пика между 100-м и 150-м днем.

Величина этого пика может достигать значений, сопоставимых с величинами гонадотропинов, наблюдаемых у кастрированных взрослых особей. Наиболее четко выраженное увеличение концентрации ЛГ и ФСГ у плодов отмечается у особей женского пола, более низкую концентрацию ЛГ и ФСГ у самцов-плодов можно объяснить более сильным ингибиторным действием андрогенов на уровне гипоталамус—гипофиз. Этот факт экспериментально подтвержден в исследованиях J. Resko, W. Ellinwood [58], которые показали, что кастрация плодов-самцов в интервале 98—104 дня развития обезьян вызывает быстрое увеличение циркулирующих концентраций ЛГ и ФСГ в течение 3 нед. Наблюдения у интактных плодов-самок сопоставимого возраста после овариэктомии на этой стадии развития не показали изменений уровня секреции гонадотропинов, хотя были отмечены изменения соотношения ФСГ/ЛГ в сторону увеличения по сравнению с таковыми у самцов. Понять и объяснить эти половые различия в постнатальном развитии сегодня весьма затруднительно. К концу беременности концентрация ЛГ и ФСГ у плодов снижается, и к моменту рождения отмечается низкий уровень гонадотропинов. Аналогичное угнетение секреции гонадотропинов в ходе последней стадии развития плода отмечается у обезьян резусов, хотя у этих видов повышенная концентрация ЛГ и ФСГ весьма устойчива в течение относительно длительного фетального периода, прежде чем наступит внезапное снижение к концу беременности [57].

Вопрос о нейроэндокринных механизмах, лежащих в основе онтогенетического развития секреции гонадотропинов плода у высших приматов, обсуждается давно, и имеющиеся данные литературы допускают ту возможность, что принципиальным стимулом для гонадотрофов плода, так же как и для взрослых, является прерывистый характер выброса ГнРГ гипоталамусом. Структурная основа для такого допущения имеется — у людей к середине беременности происходит полная дифференцировка основных гипоталамических ядер и формирование гипофизарной портальной циркуляции [32]. Более того, в гипоталамусе плодов человека на ранней стадии развития обнаруживаются иммунореактивный гонадолиберин, показана локализация перикарионов гонадолиберина и их проекций, доказана полная иммуноцитохимическая идентификация гонадолиберина плодов и взрослых людей [8, 43]. Гонадотропные клетки гипофиза у плодов человека и обезьян способны реагировать на стимуляцию экзогенного люлиберина. Тип секреции гонадотропинов, особенно ЛГ, у плодов отличен от такового у взрослых особей и, по-видимому, определяется эпизодическим выделением гонадолиберина гипоталамическим пульсовым генератором мозга плода. До настоящего времени факторы, ответственные за особый тип секреции гонадотропинов в ходе развития плодов у людей, неясны. Имеются определенные предположения, наиболее значимым из которых является допущение M. Grifoach [9] о том, что дифференциация гипофизарных гонадотрофов и начало гипофизарного влияния на эти клетки у плода наступают значительно раньше, чем способность этого нейроэндокринного комплекса реагировать на ингибиторные воздействия половых гормонов гонад и плаценты при выделении ЛГ и ФСГ. Иными словами, в первой половине развития плода секреция гонадотропинов как бы неуправляема и уровень их может увеличиваться до таких пределов, которые отмечаются у взрослых животных в отсутствие гонад. По-видимому, гипоталамо-гипофизарный комплекс у плода на данном этапе развития приобретает способность реагировать на действие половых стероидов и уже во второй половине развития плода уровень циркулирующих ЛГ и ФСГ начинает снижаться по мере увеличения содержания эстрогенов и прогестерона в плаценте. Ограничение секреции гонадотропинов у плодов приматов в последней трети беременности под воздействием тормозного влияния стероидов плаценты подтверждено наблюдениями, когда после родов, т. е. когда снято влияние плаценты, циркулирующий уровень ЛГ и ФСГ существенно увеличивается и превышает уровень, отмеченный в препубертатном периоде [24].

У особей мужского пола обезьян и человека фаза, характеризующаяся повышенной секрецией гонадотропинов в ходе неонатального развития, связывается с повышенной секрецией тестостерона, которая отмечается у новорожденных по сравнению с взрослыми. Этот факт также наводит на мысль, что гипоталамо-гипофизарный комплекс, контролирующей функцию яичек, в неонатальной стадии развития является вполне зрелым. Длительное введение неполовозрелым самцам аналогов ГнРГ приводило к полному угнетению гипофизарно-тестикулярной оси по аналогии с взрослыми особями и подтверждает мнение, что секреция гонадотропинов на этой стадии развития обеспечивается секрецией гонадолиберина

из гипоталамуса. Двусторонняя кастрация на первой неделе жизни увеличивает посткастрационное увеличение секреции ЛГ и ФСГ в значительно большей степени, чем эта же процедура у зрелых обезьян. Более того, у неонатально кастрированных животных секреция ЛГ проявляет пульсирующий характер, присущий типу секреции ЛГ у животных, кастрированных во взрослом состоянии, а именно: 1 импульс в час [47, 48]. Все это свидетельствует о том, что гипоталамический ГнРГ-пульсовой генератор неполовозрелых самцов обезьян работает в режиме взрослых животных и имеет прерывистый тип секреции гонадолиберина.

Гипоталамо-гипофизарный комплекс у особей женского пола обезьян и человека тоже проявляет максимальную активность в ходе раннего неонатального развития, оставаясь однако недостаточно зрелым. Это допущение подтверждается наблюдениями, когда у инфантильных девочек концентрация ФСГ в крови сохраняется на более высоком уровне в течение нескольких лет и этот уровень часто превышает концентрацию, наблюдаемую у взрослых особей в ходе фолликулиновой фазы менструального цикла, а иногда и сопоставимо с уровнем ФСГ кастрированных взрослых особей. Уровень же ЛГ у этих субъектов имеет тенденцию к постепенному увеличению его по мере созревания и адекватен типу, характерному для инфантильных подростков. Эти половые различия в секреции гонадотропинов в ходе развития человека и приматов, а именно разное соотношение ФСГ/ЛГ, трудно объяснимы. Одно из возможных предположений — гипоталамический ГнРГ-пульсовой генератор у инфантильных самок работает с другой частотой, чем у взрослых особей, а у самцов — с той же. Нельзя исключить и особую роль в функционировании гипоталамуса в ходе онтогенетического развития действия мужских половых гормонов на структуры ЦНС.

Однако следует обратить внимание на тот факт, что если даже потенциал нейроэндокринной контрольной системы, которая управляет функцией гонад полностью реализовывается в ходе инфантильного развития у самцов и частично у самок, непосредственный переход от этого взрослоподобного состояния активности к состоянию половой зрелости не наблюдается. Главным препятствием к дальнейшему увеличению активности гипоталамо-гипофизарного комплекса являются тормозные влияния со стороны половых гормонов или потеря стимуляторных входов на нейроэндокринный комплекс. В результате снижается секреция гонадотропинов, наступает период относительного покоя гонад. Спустя некоторое время гипоталамо-гипофизарный комплекс возбуждается и начинается процесс пубертации.

Результатом имеющихся в литературе противоречий и неопределенностей в отношении механизма пубертатного развития стало появление концепции пубертатного гонадостата, в основе которой лежит принцип сниженной чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса к половым гормонам в системе отрицательной обратной связи, приводящим в итоге к повышенной выделению ЛГ и ФСГ в определенной фазе развития. В этой связи понятие «чувствительность» приобретает некую определенность и рассматривается как снижение концентрации гонадотропинов, вызываемое в ответ на единицу повышенной концентрации половых стероидов. Впервые идею об изменении чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса к тормозному влиянию половых гормонов при переходе в пубертатное состояние высказали M. Dohrn и W. Hohlweg [19]. Они показали, что дозы эстрогенов, необходимые для предотвращения цитологических изменений в аденогипофизе неполовозрелых животных, вызванных кастрацией, являются меньшими, чем дозы, необходимые взрослым. В дальнейшем эти данные были подтверждены другими исследователями [12, 29, 34, 53, 66].

Следует, однако, отметить, что идея гонадостата в отношении приматов и человека не срабатывает — кастрация приматов в любой фазе препубертатного развития не вызывает значительного и быстрого посткастрационного увеличения секреции ЛГ и ФСГ. Эта же мысль подтверждается и наблюдениями за динамикой секреции гормонов у женщин с дисгенезией гонад, женщин, больных синдромом Тернера, и рядом других случаев.

В последнее время гипотеза гонадостата подвергается существенному пересмотру в связи с отсутствием убедительных данных, подтверждающих снижение чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к тормозному действию половых гормонов. Более убедительны данные, свидетельствующие о том, что у приматов начало пубертации связывается с увеличением продукции гонадотропинов [33]. Нам же представляется, что оба описанных выше допущения о механизме наступления пубертации причастны к процессу пубертатного развития. Например, как можно объяснить

тормозное влияние эстрадиола на выделение гонадотропинов в период между менархе и первой овуляцией [35], если не изменением чувствительности нейроэндокринного комплекса. Аналогичные данные были получены в исследованиях у девочек-подростков с гонадальной дисгенезией, когда им для угнетения выделяемых с мочой ЛГ и ФСГ требовались значительно меньшие дозы эстрогенов, чем для женщин в постменопаузе [54]. По-видимому, стероидная блокада секреции гонадотропинов не дает возможности проявиться положительному эффекту действия эстрогенов на секрецию гонадотропинов в ходе этой фазы пубертатного развития. Начало положительного эффекта эстрогенов у кастрированных обезьян наблюдается в связи с началом пубертатного увеличения тонического выделения гонадотропинов [70].

Данные, которыми на сегодняшний день располагают исследователи и клиницисты по вопросу о механизмах полового созревания, не позволяют прийти к какой-либо универсальной идее, лежащей в основе этого процесса. Сложность этого процесса в том, что отсутствуют как прямые методы определения чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса в системе обратных связей с половыми стероидами, так и возможности определять продукцию гонадотропинов в период пубертации. Прорыв в методическом подходе к анализу исследуемой системы даст возможность ответить на многие сложные вопросы, что уже сделано в отношении лабораторных животных [1, 6].

При освещении вопросов полового созревания возникает еще один интересный аспект данной проблемы о природе препубертатного перерыва секреции гонадотропинов. Причиной данного феномена могут быть две возможности — это или снижение способности гонадотрофов реагировать на гипотропное воздействие, или снижение стимулирующего влияния со стороны люлиберинпродуцирующих систем. Нельзя исключить и их комбинированного влияния.

Исследователи не располагают данными о прямом измерении содержания ГнРГ, выделяемого гипоталамусом в ходе развития, однако имеются косвенные доказательства в поддержку той точки зрения, что гипоталамическая секреция ГнРГ существенно снижается в интервале между инфантильным периодом и пубертацией [38], у пременоархидальных обезьян спонтанный овуляторный менструальный цикл может быть вызван прерывистым введением ГнРГ в течение длительного периода времени [38], аналогичная процедура у неполовозрелых самцов способствует повышенной секреции тестостерона и развитию сперматогенеза [38], а также увеличению продукции обоих гонадотропинов [25]. Эти данные являются прямым доказательством необходимости участия гипоталамических структур в процессе пубертации и что не гипофиз ограничивает начало пубертации [61]. Люлиберинпродуцирующие нейроны в гипоталамусе в период между инфантильным состоянием и пубертацией находятся в состоянии пробуждения, и они могут быть активизированы нейрхимическими агентами [10, 25, 63]. Содержание ГнРГ в гипоталамусе неонатально орхидэктомированных обезьян не снижается в ходе препубертатной фазы развития. Так, введение метил DL-аспартата — одного из наиболее активных нейромедиаторов ЦНС — неполовозрелым самцам может вызвать прерывистое выделение ГнРГ с амплитудой, сходной с амплитудой, генерируемой гипоталамусом взрослых особей [13, 25]. Однако не следует думать, что гипоталамическое выделение ГнРГ полностью прекращается в этот период препубертатного развития: пульсирующий характер циркулирующего в крови ЛГ у детей препубертатного возраста свидетельствует о соответствующем типе выделения ГнРГ [30]. Этот факт подтверждается и при анализе у детей соотношения циркулирующего уровня гонадотропинов в крови и экскреции их с мочой в дневное и ночное время. Гипоталамический ГнРГ-пульсовой генератор может модулировать с другими циркулирующими факторами как эндогенного, так и экзогенного происхождения в ходе препубертатного развития.

Попытки идентифицировать нейромедиаторные системы, ответственные за работу гипоталамического ГнРГ-генератора в период от инфантильного состояния до пубертации, не привели к конкретным результатам. Наиболее приемлемым кандидатом на роль ингибитора гипоталамического ГнРГ в этот период могут рассматриваться опиоидные пептиды, блокирующее действие которых на выделение гонадотропинов у взрослых особей хорошо известно. Однако это предположение не нашло своего подтверждения в клинике — длительное введение опиоидных антагонистов — налоксона или налтрексона, было не в состоянии увеличить секрецию ЛГ у детей препубертатного возраста. В настоящее время отсутствуют также данные, которые свидетельствовали бы о снижении тонуса синаптических структур, определяющих активацион-

ный характер деятельности ГнРГ-нейронов за счет утилизации стимулирующих нейромедиаторов. В то же время можно отметить наличие высокоамплитудного выброса ГнРГ, что находит свое проявление в большой амплитуде пульса ЛГ в ночное время у детей пубертатного возраста [40]. Это позволило ряду авторов допустить, что во время сна пульсовая амплитуда ГнРГ является одинаковой как у взрослых мужчин, так и у мальчиков [15].

В поисках причин пубертатного перерыва секреции гонадотропина следует обсудить и наличие препубертатного перерыва секреции ГнРГ. Теоретически можно предложить две контрольные системы, которые могут определять физиологическое состояние «покоя» препубертатного пульсового генератора активности ГнРГ у высших приматов. Одна из них, включающая центральный нервный механизм, способный отсчитывать возрастные изменения, запрограммирована на работу входной системы в период от инфантильного состояния до пубертации и ведет или к прямому торможению ГнРГ-пульсового генератора, или к нейтрализации стимуляторного водителя этой нейросекреторной структуры. Вторая — это также центральный нервный механизм, но следящий за одним или несколькими параметрами роста, т. е. соматомер. Эта контрольная система требует положить в основу своего существования факт, что созревание должно происходить при определенных параметрах роста, а точнее, размера тела или композиции. И эти факторы могут обеспечить триггер для начала пубертации. Вначале внимание было привлечено к анализу корреляции между возрастом наступления менархе и скоростью скелетного созревания. В дальнейшем R. Frisch и соавт. [22] скоррелировал связь между менархе и средней массой тела в пределах 47 кг. Предполагалось, что достижение массы тела критической величины вызывает изменение скорости метаболизма, результатом которого является снижение чувствительности гипоталамуса к эстрогенам, а также изменение состояния пульсового генератора ГнРГ в гипоталамусе. В дальнейшем эти же авторы [23] модифицировали свою идею о «критической массе» для начала пубертации, обратив особое внимание на установление определенной пропорции жира в теле к моменту наступления менархе. Эта идея, несмотря на ее серьезную критику со стороны специалистов, до сих пор сохраняет притягательную силу. Исследователи вносят свои поправки, например, R. Steiner и соавт. [68] предположили, что снижение секреции ГнРГ в период от инфантильности до пубертации есть следствие снижения содержания определенных метаболитов гормонов или других субстратов, обычно отмечаемых у больных анорексией невротической [39]. Запуск пубертационного процесса может быть осуществлен активацией пульсового гипоталамического генератора ГнРГ за счет усиления обмена веществ в нем [79]. В противоположность усилению обмена веществ, снижение его, являясь следствием ограничения приема пищи, или повышенные энергетические потребности, связанные с значительными нагрузками, сопровождаются ослаблением выделения ГнРГ, что приводит к аменорее или даже олигоаменорее [17].

Обращает на себя внимание и тот факт, что многие короткоживущие метаболиты — глюкоза, ряд аминокислот, инсулин — имеют более низкую концентрацию в крови у ювенильных особей по сравнению с взрослыми. Мнение, что инсулин может служить метаболическим триггером для начала пубертации, основано на причастности гипоталамуса к регуляции аппетита, а также более высоким уровнем инсулина у агонадальных детей [80]. Роль активирующего фактора в пробуждении пульсового генератора ГнРГ могут выполнять и другие гормоны, такие, как гормон роста и соматомедин-С [36, 60]. Ряд исследователей обращают внимание на связь между онтогенезом пульсового гипоталамического генератора ГнРГ и становлением стероидогенной функции надпочечников, так называемом адренархе [45, 72]. Этот процесс обычно наблюдается в 7-летнем возрасте у мальчиков и девочек и проявляется увеличением концентрации дегидроэпандростерона и андростендиона [65]. У детей с врожденной адреналовой гиперплазией могут проявляться признаки истинного преждевременного полового созревания [14]. В литературе также достаточно широко обсуждается вопрос о роли эндогенных биологических часов в запуске процесса пубертации. ЦНС обеспечена системным часовым «механизмом», способным следить за циркадными и годичными циклами и принимать участие в управлении гипоталамическим ГнРГ-генератором [44, 71]. Имеются доказательства, правда, полученные не в опытах на приматах, что такие функции выполняют супрахиазматические ядра гипоталамуса [71]. Что касается экспериментов, проведенных на обезьянах, по уточнению роли отдельных структур гипоталамуса в механизме пубертации, то они не дали определенных результатов [42]. Если H. Vaeger [11] отмечал задержку полового созревания у людей,

вплоть до развития гипогонадизма после повреждения переднего гипоталамуса, то другие исследователи такого процесса не наблюдали [73]. Разрушение заднего гипоталамуса способствовало наступлению менархе в первой овуляции [69]. Однако большая часть исследователей рассматривают структуру гипоталамуса, лежащую между серым бугром и мамиллярными телами на вентральной поверхности гипоталамуса, как причастную у приматов к развитию процесса пубертации [31, 52]. Хирургическое устранение этого образования в годовалом возрасте у инфантильного самца с преждевременным половым развитием приводило к прекращению полового развития [52].

В течение многих лет при изучении механизма пубертации исследователи уделяют большое внимание пинеальной железе — эпифизу. Она является важным компонентом временного механизма, который управляет ежегодными изменениями в функции гонад [56]. Еще в начале века была установлена взаимосвязь преждевременного полового созревания и наличия опухоли в эпифизе [7, 50]. Относительно роли эпифиза в процессах пубертации идут длительные споры, центральное место в них занимает вопрос о механизме реализации ее действия как блокатора наступления пубертации. Предполагаемых вариантов много: или это блокада гипоталамического пульсового генератора ГнРГ, или, как в случае опухоли эпифиза, она сама может секретировать гонадотропин, или оказывать влияние на соседние области гипоталамуса и через них влиять на процесс преждевременного полового созревания. В пользу всех вышеперечисленных предположений свидетельствуют данные о том, что у детей препубертатного возраста концентрация гормона эпифиза — мелатонина, более высокая, чем у взрослых [26, 46, 62].

Обращает на себя внимание и ряд экстероцептивных сигналов в различных модификациях на процесс пубертации, наиболее значимым из которых является фотопериодичность, определяющая процесс спаривания и время наступления родов. У приматов овуляция обычно происходит во время сна или отдыха, а роды обычно происходят весной. По-видимому, сезонные изменения вызывают количественные изменения в организме в процессе созревания, с наступлением менархе, а также первой овуляции. В этом процессе гипоталамический пульсовой генератор ГнРГ рассматривается как релейная станция в передаче влияния сезонных изменений на процесс пубертации. Это нашло подтверждение в опытах, когда спокойное состояние яичек во время неспаривающегося сезона может быть нарушено путем экзогенного введения ГнРГ [74]. В этой связи возникает вопрос о следовых реакциях, проявляющихся только в следующий сезон от импульсов, поступивших в течение весны и лета, вновь возбуждая гипоталамический пульсовой генератор ГнРГ.

Важную роль в развитии процесса пубертации исследователи отводят социальным факторам, например, моногамные семьи ряда видов обезьян, состоящих из взрослых пар и их потомства, определяют рост семейства поведением родителей, так как спаривающаяся самка угнетает способность ее взрослых дочерей к репродуктивной деятельности за счет ингибции овуляции [20]. Поведенческие и нейроэндокринные механизмы, ответственные за эту взаимосвязь социальной доминанты и нейроэндокринной оси управляемой репродуктивной функции, неизвестны, хотя ясно, что пульсовой гипоталамический ГнРГ-генератор включается в эту систему.

Имеющиеся в нашем распоряжении данные о механизмах процесса пубертации у людей и приматов свидетельствуют о каскадности проявления физиологических и поведенческих процессов, которые запускают «дремлющий», но явно зрелый, гипоталамический пульсовой генератор ГнРГ. У самцов нервные временные механизмы, которые управляют пульсирующей секрецией ГнРГ, созревают в ходе пренатального развития, а у самок развитие этой системы не ограничивается только внутриутробным развитием, но продолжает развиваться и после рождения. Физиологические модели с центральной хронометражной системой и ростстимулирующим устройством, предлагаемые для объяснения времени наступления пубертации, механизмы, которые определяют задержку и повторную активацию гипоталамического пульсового генератора ГнРГ в ходе постнатальной жизни, остаются фундаментальными проблемами в нейробиологии развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н. Нейроэндокринология пола — М., 1981.
2. Жуковский М. А. Нарушение полового развития. — М., 1989.
3. Касаткина Э. П. Учебное пособие по дифференциальной диагностике и терапии гермафродитизма. — М., 1979.

4. *Скородок Л. М., Савченко О. Н.* Нарушение полового развития у мальчиков.— М., 1984.
5. *Старкова Н. Т.* Основы клинической андрологии.— М., 1973.
6. *Угрюмов М. В.* Нейроэндокринная регуляция в онтогенезе.— М., 1989.
7. *Ariens Kappers J.* // *J. Endocr.*—1976.— Vol. 70.— P. 255—262.
8. *Aubert M. L., Grumbach M. M., Kaplan S. L.* // *J. clin. Endocr.*—1977.— Vol. 44.— P. 1130—1141.
9. *Barnes N. D., Cloutier M. D., Hayles A. B.* // *Control of the Onset of Puberty* / Ed. M. M. Grumbach.— New York, 1972.— P. 213—228.
10. *Barry J.* // *Cell Tiss. Res.*—1977.— Vol. 191.— P. 1—14.
11. *Bauer H. G.* // *J. clin. Endocr.*—1954.— Vol. 14.— P. 13—31.
12. *Byrnes W., Meyer R. K.* // *Endocrinology.*—1951.— Vol. 49.— P. 449—460.
13. *Cameron J. L., McNeill T. H., Fraser H. M.* et al. // *Biol. Reprod.*—1985.— Vol. 33.— P. 147—156.
14. *Castracane V. D., Cutler G. B., Loriaux D. L.* // *Amer. J. Physiol.*—1981.— Vol. 241.— P. 305—309.
15. *Cortley K. P., Valk T. W., Kelch R. P.* et al. // *Pediat. Res.*—1981.— Vol. 15.— P. 157—162.
16. *Crowe S. J., Cushing H., Homens J.* // *Bull. Johns Hopk. Hosp.*—1910.— Vol. 21.— P. 127—169.
17. *Cumming D. Ç., Vickovic M. M., Wall S. R., Fluker M. R.* // *J. clin. Endocr.*—1985.— Vol. 60.— P. 810—812.
18. *Dang D. C., Meusy-Dessolle N.* // *Arch. Androl.*—1984.— Vol. 12.— Suppl.— P. 43—51.
19. *Dohrn M., Hohlweg W.* // *International Congress on Sexual Research, 2-d: Proceedings*—Edinburgh, 1931.— P. 436—442.
20. *Epple G., Katz Y.* // *Int. J. Primatol.*—1980.— Vol. 1.— P. 171—183.
21. *Foa C.* // *Arch. ital. Biol.*—1900.— Vol. 34.— P. 43—73.
22. *Frisch R. E., Revelle R.* // *Science.*—1970.— Vol. 169.— P. 397—399.
23. *Frisch R. E., Revelle R., Cook S.* // *Hum. Biol.*—1973.— Vol. 45.— P. 469—483.
24. *Fuller G. B., Faiman C., Winter J. S. D.* et al. // *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*—1982.— Vol. 169.— P. 494—500.
25. *Gay V. L., Plant T. M.* // *Endocrinology.*—1987.— Vol. 120.— P. 2289—2296.
26. *Gupta D., Riedel L., Frick H. J.* et al. // *Neuroendocr. Lett.*—1983.— Vol. 5.— P. 63—69.
27. *Harris G. W., Jacobsohn D.* // *Proc. roy. Soc. B.*—1952.— Vol. 139.— P. 263—276.
28. *Harris G. W.*, *Neural Control of the Pituitary Gland.*—London, 1955.
29. *Hoogstra M. J., de Jongh S. E.* // *Acta physiol. pharmacol. neerl.*—1955.— Vol. 4.— P. 145—152.
30. *Jakacki R. I., Kelch R. P., Sauder S. E.* et al. // *J. clin. Endocr.*—1982.— Vol. 55.— P. 453—458.
31. *Judge D. M., Kulin H. E., Page R.* et al. // *New Engl. J. Med.*—1977.— Vol. 296.— P. 7—10.
32. *Kaplan S. L., Grumbach M. M., Aubert M. L.* // *Recent Progr. Hormone Res.*—1976.— Vol. 32.— P. 161—234.
33. *Kelch R. P., Kaplan S. L., Grumbach M. M.* // *J. clin. Invest.*—1973.— Vol. 52.— P. 1122—1128.
34. *Kulin H. E., Grumbach M. M., Kaplan S. L.* // *Science*—1969.— Vol. 166.— P. 1012—1013.
35. *Kulin H. E.* // *Adolescence in Females* / Eds. J. Givens et al.—Chicago, 1985.— P. 179—196.
36. *Link K., Blizzard R. M., Evans W. S.* et al. // *J. clin. Endocr.*—1986.— Vol. 62.— P. 159—164.
37. *Lipschutz A., Kallas H., Paez R.* // *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*—1929.— Bd 221.— S. 695—712.
38. *Marshall G. R., Wickings E. J., Nieschlag E.* // *Acta endocr. (Kbh.)*—1985.— Vol. 108.— Suppl.— P. 267.— Abstr. 199.
39. *Marshall J. C., Kelch R. P.* // *J. clin. Endocr.*—1979.— Vol. 49.— P. 712—718.
40. *Mauras N., Veldhuis J. D., Rogol A. D.* // *Ibid.*—1986.— Vol. 62.— P. 1256—1263.
41. *Nielsen C. T., Skakebak N. E., Richardson D. W.* et al. // *Ibid.*— P. 532—535.
42. *Norman R. L., Spies H. G.* // *Endocrinology.*—1981.— Vol. 108.— P. 1723—1729.
43. *Paulin C., Dubois M. P., Barry J.* et al. // *Cell. Tiss. Res.*—1977.— Vol. 182.— P. 341—346.
44. *Pengeley E.* *Circannual Clocks.*—New York, 1974.
45. *Penny R., Olambiwonnu N. O., Frasier S. D.* // *J. clin. Endocr.*—1973.— Vol. 36.— P. 920—924.
46. *Penny R.* // *Ibid.*—1985.— Vol. 60.— P. 751—756.
47. *Plant T. M.* // *J. Endocr.*—1982.— Vol. 93.— P. 71—74.
48. *Plant T. M., Zorub D. S.* // *J. Anim. Sci.*—1982.— Vol. 55.— Suppl. 2.— P. 43—55.
49. *Plant T. M.* // *Endocrinology.*—1985.— Vol. 116.— P. 1341—1350.
50. *Plant T. M., Zorub D. S.* // *Ibid.*—1986.— Vol. 118.— P. 221—232.
51. *Plant T. M.* // *Endocr. Rev.*—1986.— Vol. 7.— P. 75—88.
52. *Price R. A., Lee P. A., Albright A. L.* et al. // *J. A. M. A.*—1984.— Vol. 251.— P. 2247—2249.
53. *Ramirez D. V., McCann S. M.* // *Endocrinology.*—1963.— Vol. 72.— P. 452—473.
54. *Rapisarda J. J., Bergman K. S., Steiner R. A.* et al. // *Ibid.*—1983.— Vol. 112.— P. 1172—1179.
55. *Reiter E. O., Beitins I. Z., Ostrea T.* et al. // *J. clin. Endocr.*—1982.— Vol. 54.— P. 155—161.
56. *Reiter R. J.* // *Anat. Rec.*—1972.— Vol. 173.— P. 365—371.
57. *Resko J. A., Goy R. W., Robinson J. A.* et al. // *Biol. Reprod.*—1982.— Vol. 27.— P. 354—361.
58. *Resko J. A., Ellinwood W. E.* // *Ibid.*—1985.— Vol. 33.— P. 346—352.
59. *Root A. W.* // *J. Pediat.*—1973.— Vol. 83.— P. 1—19.
60. *Rosenfeld R. L., Furlanetto R.* // *Ibid.*—1985.— Vol. 107.— P. 415—417.
61. *Seibel M. M., Claman P., Oskowitz S. P.* et al. // *J. clin. Endocr.*—1985.— Vol. 61.— P. 579—580.
62. *Silman R. E., Leone R. M., A Cooper R. J.* et al. // *Nature.*—1979.— Vol. 282.— P. 301—303.
63. *Silverman A. J., Antunes J. L., Abrams G. M.* et al. // *J. comp. Neurol.*—1982.— Vol. 211.— P. 309—317.
64. *Sizonenko P. C., Burr I. M., Kaplan S. L.* et al. // *Pediat. Res.*—1970.— Vol. 4.— P. 36—45.
65. *Smail P. J., Faiman C., Hobson W. C.* et al. // *Endocrinology.*—1982.— Vol. 111.— P. 944—948.
66. *Smith E. R., Damassa D. A., Davidson J. M.* // *Ibid.*—1977.— Vol. 101.— P. 173—180.
67. *Smith P. E., Engle E. T.* // *Amer. J. Anat.*—1927.— Vol. 40.— P. 159—217.
68. *Steiner R. A., Cameron J. L., McNeill T. H.* et al. // *Neuroendocrine Aspects of Reproduction* / Ed. R. L. Norman.—New York, 1983.— P. 183—227.
69. *Terasawa E., Noonan J. J., Nass T. E.* et al. // *Endocrinology.*—1984.— Vol. 115.— P. 2241—2250.
70. *Terasawa E.* // *Ibid.*—1985.— Vol. 117.— P. 2490—2497.
71. *Turek F. W.* // *Annu. Rev. Physiol.*—1985.— Vol. 47.— P. 49—64.
72. *Van Wagenon G.* // *Endocrinology.*—1949.— Vol. 45.— P. 544—546.
73. *Van der Werff ten Bosch J. J., Dierschke D. J., Terasawa E.* et al. // *Behav. Brain Res.*—1983.— Vol. 7.— P. 321—330.
74. *Wickings E. J., Zaidi P., Brabant G.* et al. // *J. Reprod. Fertil.*—1981.— Vol. 63.— P. 129—136.
75. *Wilson M. E., Gordon T. P., Collins D. C.* // *Endocrinology.*—1986.— Vol. 118.— P. 293—301.
76. *Winter J. S. D., Faiman C.* // *Pediat. Res.*—1973.— Vol. 7.— P. 948—953.
77. *Winter J. S. D., Faiman C.* // *Ibid.*—1972.— Vol. 6.— P. 126—135.
78. *Winter J. S. D., Ellsworth L. R., Faiman C.* et al. // *Annual Meeting of the Endocrine Society, 59-th.*—1977.— P. 176.— Abstr. 239.
79. *Winterer J., Cutler G. B., Loriaux D. L.* // *Med. Hypothes.*—1984.— Vol. 15.— P. 87—91.
80. *Woods S. C., Lotter E. C., McKay L. D.* et al. // *Nature.*—1979.— Vol. 282.— P. 503—505.