

**А.В. Арутюнян, Г.О. Керкешко,
М.Г. Степанов, А.В. Корневский,
Э.К. Айламазян**

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ НАРУШЕНИЙ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

■ Установлено, что суточные ритмы активности ряда моноаминергических систем гипоталамуса (норадреналин и серотонин в ПО и СВ-АРК, а также дофамин в СВ-АРК) находятся в зависимости функционирования эндогенного циркадианного осциллятора в СХЯ гипоталамуса. Свет оказывает модифицирующее воздействие на суточные ритмы этих нейромедиаторов. Усиление пика активности норадренергических систем под влиянием половых стероидов на стадии проэструса является важным механизмом формирования преовуляторного пика секреции гонадолиберина и гонадотропинов, инициирующего процесс овуляции. Оценка собственных экспериментальных результатов и данных литературы дает основание полагать, что изменение суточных ритмов норадреналина в ПО и СВ-АРК может приводить к значительным нарушениям гипоталамической регуляции репродуктивных циклов и быть одной из важных причин негативного воздействия ксенобиотиков на репродуктивную систему.

■ **Ключевые слова:** гипоталамус; моноаминергические системы; циркадианный осциллятор; половые стероиды

Одной из актуальных экологических проблем является изучение длительного воздействия на организм ряда чужеродных соединений, так называемых ксенобиотиков, с которыми человеку приходится сталкиваться на производстве и в быту. В течение последних 30 лет НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта разрабатывает проблему влияния экологической обстановки на репродуктивное здоровье женщины.

Репродуктивная система является одной из наиболее чувствительных к неблагоприятным факторам внешней среды систем женского организма. Многочисленные клинические наблюдения, проведенные в НИИ АГ им. Д.О. Отта, свидетельствуют о нарушении менструального цикла, секреции половых стероидов, гонадотропных гормонов, пролактина у женщин, работающих в присутствии паров бензина, формальдегида, метилметакрилата, стирола, бензола и других органических веществ [1].

Тонкие механизмы воздействия ксенобиотиков на репродуктивную систему могут быть изучены только в экспериментальных условиях. Подобные исследования, проведенные в лаборатории перинатальной биохимии НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН на самках крыс, показали, что вещества, обладающие нейротоксическим действием, вызывают в первую очередь нарушения центрального, гипоталамо-гипофизарного звена регуляции репродуктивной функции. Было отмечено, что наиболее ранним признаком подобных нарушений служит исчезновение или искажение суточных ритмов содержания ряда нейромедиаторов в наиболее значимых для центральной регуляции репродукции областях гипоталамуса (преоптическая область — ПО; срединное возвышение — СВ).

Вместе с тем многие механизмы гипоталамической регуляции репродуктивной функции остаются еще недостаточно изученными. Во-первых, это касается вопроса о степени важности суточных ритмов активности нейромедиаторных систем гипоталамуса для формирования специфического характера секреции гонадотропных гормонов гипофиза в ключевые фазы репродуктивных циклов. Не ответив на этот вопрос, мы не можем судить о том, насколько сильно нарушения этих гипоталамических суточных ритмов под влиянием неблагоприятных экологических факторов могут сказываться на функционально подчиненных гипоталамусу звеньях регуляции репродукции. Во-вторых, остаются не выясненными те факторы, которые обуславливают суточные изменения активности нейромедиаторных систем гипоталамуса, участвующих в регуляции репродуктивной функции. Недостаточность наших знаний в этой области затрудняет решение актуальной проблемы поиска соединений, способных предотвратить нарушения этих суточных ритмов под влиянием нейротоксических ксенобиотиков.

Проведенные в этом направлении исследования помогут продвинуться в понимании роли суточных ритмов активности раз-

личных моноаминергических систем гипоталамуса в регуляции репродуктивных циклов, что будет способствовать более глубокому представлению о начальных механизмах неблагоприятного воздействия различных нейротоксических соединений на репродуктивное здоровье. Это, в свою очередь, поможет в поиске нейропротекторов, способных защитить центральное звено репродуктивной функции от повреждающего воздействия ксенобиотиков.

Настоящее исследование было предпринято с целью, выяснить в какой мере суточные ритмы биогенных аминов, участвующие в регуляции репродуктивной функции самок крыс зависят от циркадианного осциллятора супрахиазматических ядер гипоталамуса (СХЯ) и какие изменения они могут претерпевать вследствие изменения уровня освещения.

Материалы и методы исследования

Эксперименты были выполнены на 80 крысах-самках линии Вистар массой 180–220 г из питомника «Рапполово» РАМН. Животные содержались в виварии с искусственной вентиляцией и контролируемым световым режимом, получали стандартную пищу и воду.

Решение задач, поставленных в работе, проводилось в два этапа. На первом этапе были исследованы суточные ритмы содержания биогенных аминов и их метаболитов в ПО, СВ с прилежащими к нему аркуатными ядрами (СВ-АРК) и СХЯ в условиях циклического освещения (12 ч свет: 12 ч темнота, вкл. Света — 8:00). На втором этапе исследовали суточные изменения тех же показателей в ПО и СВ с АРК (СВ-АРК) в условиях постоянной темноты. Для этого животные, первоначально содержавшиеся достаточно длительное время (2–3 недели) при циклическом световом режиме (12 ч свет: 12 ч темнота, вкл. света — 6:00) помещались на 3 суток в условия постоянной темноты. Длительность пребывания животных в условиях постоянной темноты была выбрана в соответствии с описанными в литературе подходами к изучению циркадианной природы суточных ритмов [9, 10, 14]. Считается, что в течение 3 суток в условиях постоянной темноты суточные ритмы, связанные с изменением освещенности, полностью исчезают, но при этом еще не происходит сдвига фазы эндогенных циркадиантных ритмов, что наблюдается при помещении животных в темноту на более длительный срок. Поскольку астрономическое время включения и выключения света в первой и второй группе

экспериментов различалось, время забоя животных отсчитывалось от времени включения освещения. При описании результатов использовалось применяемое в современной хронобиологии понятие «циркадианного времени» (*circadian time*, СТ). Момент включения освещения соответствовал 0 часам циркадианного времени (ЦВ0). Для описания времени забоя животных, находящихся в условиях постоянной темноты, использовали понятия условного дня (*subjective day*) и условной ночи (*subjective night*), соответствующие по астрономическому времени светлоте и темноте периоду суток светового режима, при котором содержались животные до помещения их в постоянную темноту.

Суточные изменения содержания исследуемых соединений в условиях циклического освещения исследовались по трем временным точкам — через 4 и 10 часов после включения света (ЦВ4 и ЦВ10), а также через 5 часов после выключения света (ЦВ17). Суточные изменения исследуемых показателей в условиях постоянной темноты изучались по четырем временным точкам — ЦВ5, ЦВ11, ЦВ18 и ЦВ23, соответствующих по астрономическому времени 5 и 11 часам после включения света и 6 и 11 часам после выключения света в условиях, предшествовавших помещению животных в постоянную темноту. Первые две временные точки были выбраны в соответствии с предполагаемым временем поступления циркадианного сигнала к ГнРГ-ергическим нейронам (4–6 ч после включения света) [16] и временем проэстрального пика секреции ЛГ и ГнРГ (10–12 ч после включения света) [7].

Стадии эстрального цикла определяли по влагиалишным мазкам. В экспериментальные группы подбирались животные на стадии диэструса. Из мозга декапитированных крыс под луной иссекали ПО, СВ-АРК и СХЯ, как описано ранее [6].

Биогенные амины (норадреналин — НА, дофамин — ДА и серотонин — 5-ОТ) и их производные в структурах мозга методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с электрохимическим детектированием [4, 8]. Качественный анализ исследуемых соединений в экстрактах структур мозга проводили по параметрам удерживания, количественный — методом внутреннего стандарта (3,4-диоксисбензиламин). Концентрацию веществ рассчитывали по площадям пиков на хроматограмме. Для этого хроматограммы сканировали и площади пиков измеряли в программе AutoCAD R14. Содержание определяемых веществ рассчитывали в нанограммах на миллиграмм общего белка. Общий белок определяли по методу Лоури [17].

Определение стероидных гормонов в сыворотке крови проводили радиоиммунологическими методами с использованием антисывороток, полученных в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН. Характеристики антисывороток к эстрадиолу и прогестерону их специфичность, рабочие титры — приведены в работе Морозова и др. [5].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием дисперсионного анализа. Наличие суточных ритмов исследуемых показателей оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа с последующей проверкой различий между максимальным и минимальным значением показателя на протяжении суток при помощи *t*-критерия Стьюдента (*t*-тест). В качестве критерия достоверности принимали $p < 0,05$. Данные представлены в следующем виде: среднее арифметическое \pm средняя ошибка среднего арифметического ($M \pm m$).

Результаты исследования и обсуждение

Во всех исследованных областях гипоталамуса в условиях циклического освещения обнаруживались суточные изменения содержания различных биогенных аминов с характерным повышением их уровня в утренние часы по сравнению с вечерними и/или ночными значениями. Методом однофакторного дисперсионного анализа были отмечены значительные суточные изменения уровней НА и 5-ОТ в ПО, а также ДА во всех исследованных структурах (табл. 1). Достоверность изменений была также подтверж-

дена сравнением максимального и минимального значения при помощи *t*-теста Стьюдента. В случае НА в ПО достоверные отличия от утреннего содержания (ЦВ4) отмечались лишь в вечернее время (ЦВ10), в ночные же часы (ЦВ17) обнаруживалась лишь тенденция к снижению уровня этого нейромедиатора. Содержание НА в СВ-АРК и СХЯ также снижалось лишь на уровне тенденции в вечерние часы (ЦВ10) по сравнению с утренними значениями (ЦВ2). Утреннее содержание ДА (ЦВ4), как в ПО, так и в СВ-АРК, было достоверно выше его вечернего (ЦВ10) и ночного уровня (ЦВ17). В СХЯ снижение содержания того же нейромедиатора по сравнению с его утренним значением (ЦВ4) наблюдалось только в ночное время (ЦВ17). Уровень 5-ОТ в ПО снижался в вечерние часы (ЦВ10) по сравнению с утренним его содержанием (ЦВ4). Уровень же основного метаболита 5-ОТ — 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в СХЯ претерпевал суточные изменения, противоположные по направленности обнаруженным суточным ритмам содержания биогенных аминов. В ночные часы (ЦВ17) содержание 5-ОИУК в СХЯ было достоверно выше его утреннего уровня (ЦВ4) (табл. 1). Не было отмечено заметных суточных изменений в содержании 5-ОИУК в ПО и СВ-АРК.

В условиях постоянной темноты были обнаружены значительные суточные изменения уровней НА и 5-ОТ в ПО и СВ-АРК, а также ДА в СВ-АРК (табл. 2). Достоверность изменений была подтверждена сравнением максимального и минимального значения при помощи *t*-теста Стьюдента. Максимальные значения уровня содержания НА в ПО наблюдались в конце ус-

Таблица 1

Достоверные суточные изменения содержания биогенных аминов и 5-ОИУК в ПО, СВ-АРК и СХЯ гипоталамуса самок крыс в условиях циклического освещения (нг/мг белка, $M \pm m$, $n = 6-10$)

Структура гипоталамуса	Соединение	Утро (ЦВ4)	Вечер (ЦВ10)	Ночь (ЦВ17)	Достоверность суточных изменений (по данным однофакторного дисперсионного анализа)	
					F	P
ПО	НА	21,72 \pm 2,64	11,91 \pm 2,91 *	14,62 \pm 2,55	3,69	< 0,05
	ДА	12,48 \pm 3,17	4,69 \pm 1,11 *	4,32 \pm 1,55 *	4,36	< 0,05
	5-ОТ	3,06 \pm 0,34	1,72 \pm 0,33 *	—	11,77	< 0,01
СВ-АРК	ДА	23,49 \pm 4,24	8,22 \pm 3,35 **	9,78 \pm 3,19*	5,16	< 0,02
СХЯ	ДА	4,01 \pm 0,84	2,85 \pm 1,00	1,29 \pm 0,47 *	4,40	< 0,05
	5-ОИУК	5,28 \pm 0,45	8,40 \pm 1,43	9,06 \pm 1,22 *	3,73	< 0,05

* — $p < 0,05$;

** — $p < 0,01$ по сравнению с максимальным или минимальным значением (*t*-тест).

Таблица 2

Достоверные суточные изменения содержания биогенных аминов в ПО и СВ-АРК гипоталамуса самок крыс в условиях постоянной темноты (нг/мг белка, $M \pm m$, $n = 9 - 11$)

Структура гипоталамуса	Соединение	ЦВ5	ЦВ11	ЦВ18	ЦВ23	Достоверность суточных изменений (по данным однофакторного дисперсионного анализа)	
						F	p
ПО	НА	26,60 ± 1,67 *	24,00 ± 1,53	20,32 ± 1,86	28,09 ± 1,64 **	3,99	< 0,02
	5-ОТ	1,53 ± 0,16	2,39 ± 0,42	2,17 ± 0,26	2,95 ± 0,19 **	4,07	< 0,02
СВ-АРК	НА	26,81 ± 1,47 **	19,51 ± 1,29	22,24 ± 1,98	25,2 ± 1,01 *	3,99	< 0,02
	ДА	10,00 ± 1,63 *	8,10 ± 1,12	5,82 ± 0,90	12,25 ± 1,79 **	3,33	< 0,05
	5-ОТ	1,75 ± 0,21 **	0,97 ± 0,12	1,50 ± 0,23	1,29 ± 0,15	3,59	< 0,05

* — $p < 0,05$;

** — $p < 0,01$ по сравнению с максимальным или минимальным значением (t-тест).

ловного ночного и в начале условного дневного времени суток (ЦВ23 и ЦВ5), минимальные — в середине условной ночи (ЦВ18). Уровень НА в СВ-АРК достигал максимума в те же временные точки, что и в ПО, однако минимальные значения содержания этого нейромедиатора в СВ-АРК отмечались в конце условного дня (ЦВ11). Содержание ДА в СВ-АРК было максимальным в конце условной ночи (ЦВ23) и сохранялось на достаточно высоком уровне в начале условного дня (ЦВ5), значительно превосходя значения уровня этого нейромедиатора в середине условной ночи (ЦВ18). Уровень 5-ОТ в СВ-АРК также был максимальным в первую половину условного дня (ЦВ5), затем резко снижался, достигая минимума в конце условного дня (ЦВ11). Содержание того же нейромедиатора в ПО в первую половину условного дня (ЦВ5) было минимальным и повышалось на протяжении суток, достигая максимума в конце условного ночного периода времени (ЦВ23). Содержание 5-ОИУК и метаболита ДА — диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в ПО и СВ-АРК не претерпевало значительных суточных изменений.

На стадии диэструса в условиях постоянной темноты нами не было обнаружено достоверных суточных изменений содержания эстрадиола и прогестерона.

При обсуждении полученных результатов, прежде всего, целесообразно сравнить их с экспериментальными данными, полученными ранее в нашей лаборатории в тех же экспериментальных условиях. Так, ранее было обнаружено, что содержание ДА и 5-ОТ в ПО и СВ гипоталамуса самок крыс подвержено суточным колебаниям, причем во всех отмечаемых случа-

ях утреннее содержание нейромедиатора было достоверно выше его вечернего уровня [2, 8]. В данном эксперименте в условиях циклического освещения наблюдалась сходная картина в отношении уровней ДА в ПО и СВ-АРК, а также содержания 5-ОТ в ПО. Кроме того, нами были обнаружены не отмеченные ранее значительные изменения содержания НА в ПО с характерным повышением его уровня в утренние часы по сравнению с вечерними значениями. За последние годы накопилось значительное число данных, позволяющих предположить, что суточные ритмы биогенных аминов в областях гипоталамуса, ответственных за регуляцию репродуктивной функции, связаны с работой циркадианного осциллятора в СХЯ [3, 20, 23, 25]. В пользу этого предположения говорят прежде всего результаты морфологических и электрофизиологических исследований, позволивших установить наличие тесных нейрональных связей СХЯ с ПО, СВ и АРК гипоталамуса [13, 21].

В наших экспериментах суточные изменения ДА в ПО, обнаруженные при циклическом световом режиме, исчезали при нахождении животных в условиях постоянной темноты. Этот факт позволяет предположить, что в ПО гипоталамуса суточные изменения активности дофаминергических нейронов находятся в зависимости от активности передающих информацию об уровне освещенности нейронов ретиногипоталамического тракта, а не от эндогенных ритмов в СХЯ.

Зависимость суточных ритмов содержания НА и 5-ОТ в областях гипоталамуса самок крыс, ответственных за регуляцию репродуктивной функции от работы центрального циркадианного

осциллятора в СХЯ до сих пор не была изучена. Согласно полученным нами данным, следует предположить, что в условиях циклического освещения происходит модификация, сдвиг фазы эндогенного ритма содержания 5-ОТ в ПО.

Хотя многочисленные литературные данные свидетельствуют о влиянии ДА и 5-ОТ на уровень синтеза и секреции ГнРГ, роль этих нейромедиаторов в формировании преовуляторного пика секреции гонадолиберина, дающего начало каждому репродуктивному циклу, остается до конца не ясной. Вместе с тем стимулирующий эффект норадреналина в отношении синтеза и секреции ГнРГ не вызывает сомнений. Активации иннервирующих ПО норадренергических нейронов в дневные часы стадии проэструса отводится значительная роль в запуске пика секреции гонадолиберина на этой стадии эстрального цикла.

Некоторые исследователи считают, что суточные изменения уровня НА и в ПО и СВ не носят ежедневного характера, а наблюдаются лишь на стадии проэструса [18], будучи обусловленными повышением содержания половых гормонов в крови на этой стадии эстрального цикла. Действительно, в ряде работ суточные изменения уровня НА в ПО и СВ, отмеченные на стадии проэструса, на стадии диэструса не наблюдались [18, 19]. Однако характер суточных изменений уровня НА в ПО и СВ на стадии проэструса не имел четкой корреляции с уровнем половых гормонов. Содержание этого нейромедиатора, начиная с утренних часов, постепенно возрастало, достигая максимума к моменту проэстрального пика секреции ЛГ, а затем снижалось, достигая базального уровня в ранние ночные часы. В то же время известно, что уровень эстрадиола в крови повышается уже в вечерние часы накануне проэструса, а уровень прогестерона резко повышается перед самым преовуляторным пиком секреции ЛГ и сохраняется повышенным до середины следующего дня. Кроме того, если бы изменения содержания НА в ПО и СВ на стадии проэструса зависели бы от уровня содержания половых гормонов, оставались бы необъяснимыми данные о наличии сходных суточных изменений НА у животных с удаленными яичниками, содержание половых гормонов в крови которых искусственно поддерживалось на постоянном высоком уровне путем введения им капсулы с эстрадиолом [22]. Эти факты позволяют высказать предположение, что, помимо влияния половых стероидов, существуют механизмы, обеспечивающие суточные измене-

ния активности норадренергических нейронов, иннервирующих ПО и СВ. Половые же гормоны при повышении их уровня на стадии проэструса выполняют модулирующую роль, повышая амплитуду и осуществляя сдвиг фазы этих ритмов таким образом, чтобы пик норадренергической активности совпадал со временем преовуляторного пика ЛГ [12].

Природа же самих суточных ритмов норадренергической активности до сих пор не была изучена, хотя высказывались предположения об участии в индукции этих ритмов центрального циркадианного осциллятора в СХЯ [24]. В ряде работ было показано, что в процессе старения у самок крыс исчезают суточные изменения активности серотонинергической и норадренергической систем, обнаруженные в различных ядрах гипоталамуса молодых животных. Обнаруженные нарушения наблюдались в том возрасте, когда еще не наблюдается вызванного старением снижения среднесуточной активности этих нейромедиаторных систем, и сопровождалось снижением и сдвигом фазы проэстрального пика секреции ЛГ. Исчезновение суточных ритмов не являлось следствием истощения яичников, так как уровень половых стероидов в крови у крыс этого возраста не претерпевал еще существенных изменений. Все эти данные позволили выдвинуть гипотезу о том, что исчезновение суточных ритмов активности норадренергической и серотонинергической систем, приводящее к снижению пика секреции ЛГ, происходит вследствие старения циркадианного осциллятора, запускающего этот процесс [25]. Действительно, пересадка старым крысам содержащей СХЯ эмбриональной ткани приводила к восстановлению суточных ритмов активности β -эндорфинергической системы, нарушающихся при старении параллельно с суточными ритмами моноаминергических систем [11]. Однако прямых доказательств регуляции ритмов содержания НА циркадианным осциллятором до сих пор получено не было.

Проведенные нами исследования показали, что достоверные суточные изменения содержания НА в ПО и СВ наблюдаются на стадии диэструса при относительно постоянном невысоком уровне половых гормонов в крови. Эти ритмы сохраняются в условиях постоянной темноты, что служит доказательством их зависимости от работы эндогенного осциллятора в СХЯ. Характер суточной динамики НА в ПО и СВ, обнаруженный нами, несколько отличался от наблюдаемого другими исследователями [18, 24] на ста-

дии проэструса — максимальные значения содержания этого нейромедиатора наблюдались не на вторую, а в первую половину дня. Такое различие можно объяснить исходя из высказанного выше предположения о способности половых гормонов при повышении их уровня на стадии проэструса осуществлять сдвиг фазы суточных ритмов активности норадренергических систем. Повышение содержания НА в ПО и СВ-АРК, где происходит синтез и секреция ГнРГ, наблюдалось в первую половину дневного времени суток, когда на стадии проэструса происходит подготовка нейрональных систем гипоталамуса к формированию преовуляторного пика секреции ГнРГ и гонадотропинов [15]. Половые гормоны на стадии проэструса оказывают стимулирующее действие на активность норадренергических систем, которые, в свою очередь, обладают выраженным стимулирующим эффектом на синтез и секрецию ГнРГ [12]. Усиление под влиянием половых гормонов пика суточной активности норадреналинергических нейронов, иннервирующих ПО и СВ-АРК, в дневные часы стадии проэструса может являться одним из важных механизмов, обеспечивающих преовуляторный пик секреции ГнРГ.

Заключение

По мнению некоторых современных исследователей, изменения, наблюдаемые при старении женской репродуктивной системы, могут быть связаны не только с ослаблением функции яичников, как считалось ранее, но и со снижением активности циркадианного осциллятора, принимающего участие в регуляции репродуктивной системы не только животных, но и человека [25]. Предполагается, что у человека, как и у прочих млекопитающих, центральный циркадианный осциллятор расположен в СХЯ гипоталамуса. Помимо регуляции репродуктивных циклов, СХЯ осуществляют контроль над множеством суточных ритмов организма человека: цикла сон-бодрствование, уровня различных гормонов в крови и др. Таким образом, любое негативное воздействие, вызывающее нарушение ритмической активности этих структур мозга, может привести к нарушению и рассогласованию всей совокупности контролируемых ими ритмов, имеющих важное значение для адаптации организма к циклически изменяющимся внешним условиям на протяжении каждого дня.

В настоящей работе нами показано, что суточные ритмы моноаминергических систем

гипоталамуса, принимающих участие в центральной регуляции репродуктивных циклов, находятся в зависимости от эндогенных ритмов в СХЯ. Следовательно, можно предположить, что обнаруженные нами ранее нарушения этих ритмов под влиянием нейротоксических соединений, сходные с наблюдавшимися другими учеными в процессе старения, могли явиться следствием воздействия ксенобиотиков на осциллятор ритмов в СХЯ. Воздействием на данные структуры можно объяснить, по крайней мере, некоторую часть расстройств менструального цикла, нарушения секреции гонадотропных гормонов и пролактина, обнаруженных у женщин, работающих на производстве в присутствии паров бензина, формальдегида, метилметакрилата, стирола, бензола и других органических веществ [1].

Вместе с тем следует отметить, что, помимо репродуктивной функции, моноаминергические системы гипоталамуса регулируют ряд других функций организма человека. Поэтому нарушения суточных ритмов их активности, вызванное воздействием на СХЯ, может сказаться на регуляции всего спектра контролируемых ими функций.

Эти соображения обуславливают актуальность данного исследования для крупных городов, экологическая ситуация в которых заставляет жителей постоянно испытывать воздействие вредных веществ в тех или иных концентрациях. Результаты исследования открывают перспективы для дальнейшего изучения в экспериментальных моделях воздействия неблагоприятных экологических факторов на гипоталамическое звено репродуктивной системы человека. В первую очередь, следует оценить влияние нейротоксических соединений на центральный осциллятор суточных ритмов в СХЯ гипоталамуса. В процессе этой работы помимо воздействия на репродуктивную функцию будут, возможно, выявлены и другие негативные эффекты воздействия нейротоксических соединений на центральный осциллятор суточных ритмов человека. Для предотвращения нарушений центрального звена репродуктивной системы под влиянием нейротоксических ксенобиотиков, имеет смысл использовать соединения, которые способны синхронизировать суточные ритмы и оказывать протекторный эффект в отношении норадренергических нейромедиаторных систем.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проскт 04-04-49204.

Литература

1. Айламазян Э.К., Беляева Т.В., Виноградова Е.Г., Шутова И.А. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биозкологической оценки окружающей среды // Вест. Рос. ассоц. акуш.-гинеко. — 1997. — № 3. — С. 72-78.
2. Арутюнян А.В., Степанов М.Г., Кореньевский А.В. Нарушение нейромедиаторного звена гипоталамической регуляции репродуктивной функции под влиянием нейротоксических ксенобиотиков // Нейрохимия. — 1998. — Т. 15, № 4. — С. 264-270.
3. Бабичев В.Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. — Пушкино: ОНТИ ПНЦ РАН, 1995. — 227 с.
4. Кудрин В.С., Сергеева С.А., Красных Л.М., Мирошниченко И.И., Грехова Т.В., Гайнетдинов Р.Р. Влияние бромантана на дофамин- и серотонинергические системы мозга // Экспер. и клин. фармакол. — 1995. — Т. 58, № 4. — С. 8-11.
5. Морозов В.И., Чайковский В.С., Прияткин С.А., Савченко О.Н., Шаляпина В.Г., Степанов Г.С., Зорина А.Д., Салтыкова И.А. Радиоиммунологический анализ стероидов. Научно-практические аспекты // Физиол. журн. СССР. — 1988. — Т. 74, № 8. — С. 1040-1072.
6. Савченко О.Н., Данилова О.А. Гонадотропин-рилизинг активность различных отделов мозга крыс и вероятность наличия ингибирующего ее фактора в супрахиазматической области // Физиол. журн. СССР. — 1979. — Т. 65, № 1. — С. 111-116.
7. Степанов М.Г. Циркадианный ритм колебаний уровня гонадолиберина в гипоталамусе крыс и влияние на него различных ксенобиотиков // Физиол. журн. — 1994. — Т. 80, № 4. — С. 12-16.
8. Arutjunyan A.V., Kerkeshko G.O., Anisimov V.N., Stepanov M.G., Prokopenko V.M., Pozdeyev N.V., Korenevsky A.V. Disturbances of diurnal rhythms of biogenic amines contents in hypothalamic nuclei as an evidence of neurotropic effects of enterotropic carcinogen 1,2-dimethylhydrazine // Neuroendocrinology Letters — 2001. — Vol. 22, N 4. — P. 229-237.
9. Cagampang F.R., Inouye S.T. Diurnal and circadian changes of serotonin in the suprachiasmatic nuclei: regulation by light and an endogenous pacemaker. // Brain Res — 1994. — Vol. 639, N. 1. — P. 175-179.
10. Cagampang F.R., Okamura H., Inouye S. Circadian rhythms of norepinephrine in the rat suprachiasmatic nucleus // Neurosci. Lett. — 1994. — Vol. 173, N 1-2. — P. 185-188.
11. Cai A., Scarbrough K., Hinkle D.A., Wise P.M. Fetal grafts containing suprachiasmatic nuclei restore the diurnal rhythm of CRH and POMC mRNA in aging rats. // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 273. — P. R1764-1770.
12. Herbison A.E. Noradrenergic regulation of cyclic GnRH secretion // Rev. Reprod. — 1997. — Vol. 2, N 1 — P. 1-6.
13. Horvath T.L. An alternate pathway for visual signal integration into the hypothalamo-pituitary axis: retinorecipient intergeniculate neurons project to various regions of the hypothalamus and innervate neuroendocrine cells including those producing dopamine. // J. Neurosci. — 1998. — Vol. 18, N. 4. — P. 1546-1558.
14. Jamali K.A., Tramu G. Control of rat hypothalamic pro-opiomelanocortin neurons by a circadian clock that is entrained by the daily light-off signal // Neuroscience. — 1999. — Vol. 93, N. 3. — P. 1051-1061.
15. Kalra S.P. Mandatory neuropeptide-steroid signaling for the preovulatory luteinizing hormone-releasing hormone discharge // Endocr. Rev. — 1993. — Vol. 14, N. 5. — P. 507-538.
16. Kalsbeek A., Buijs R.M. Output pathways of the mammalian suprachiasmatic nucleus: coding circadian time by transmitter selection and specific targeting // Cell Tissue Res. — 2002. — Vol. 309, N. 1. — P. 109-118.
17. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193, N. 2. — P. 265-275.
18. Mohankumar P.S., Thyagarajan S., Quadri S.K. Cyclic and age-related changes in norepinephrine concentrations in the medial preoptic area and arcuate nucleus // Brain Res. Bull. — 1995. — Vol. 38, N. 6. — P. 561-564.
19. Rance N., Wise P.M., Selmanoff M.K., Barraclough C.A. Catecholamine turnover rates in discrete hypothalamic areas and associated changes in median eminence luteinizing hormone-releasing hormone and serum gonadotropins on proestrus and diestrus day 1. // Endocrinology. — 1981. — Vol. 108, N. 5. — P. 1795-1802.
20. Reuss S., Hermes B., Fuchs E., Hiemke C. Day- and night-time contents of monoamines and their metabolites in the medial preoptic area of the rat hypothalamus // Neurosci Lett. — 1999. — Vol. 266, N. 1. — P. 29-32.
21. Saeb-Parsy K., Lombardelli S., Khan F.Z. et al. Neural connections of hypothalamic neuroendocrine nuclei in the rat. // J. Neuroendocrinol. — 2000. — Vol. 12, N. 7. — P. 635-648.
22. Scarbrough K., Wise P.M. Diurnal rhythmicity of norepinephrine activity associated with the estradiol-stimulated luteinizing hormone surge: effect of age and long-term ovariectomy on hemispheric asymmetry // Biol. Reprod. — 1991. — Vol. 44, N. 5. — P. 769-775.
23. Sellix M.T., Freeman M.E. Circadian rhythms of neuroendocrine dopaminergic neuronal activity in ovariectomized rats. // Neuroendocrinology. — 2003. — Vol. 77, N. 1. — P. 59-70.
24. Wise P.M. Changing neuroendocrine function during aging: impact on diurnal and pulsatile rhythms // Exp Gerontol. — 1994. — Vol. 29, N. 1. — P. 13-19.
25. Wise P.M., Kashon M.L., Krajnak K.M. et al. Aging of the female reproductive system: a window into brain aging. // Recent Prog. Horm. Res. — 1997. — Vol. 52. — P. 279-303.

EXPERIMENTAL STUDY OF MECHANISMS OF DISTURBANCES OF HYPOTHALAMIC REGULATION OF REPRODUCTION

Arutjunyan A.V., Kerkeshko G.O., Stepanov M.G., Korenevsky A.V., Ailamazyan E.K.

■ **Summary:** Diurnal rhythms of the activity of a number of monoaminergic systems of the hypothalamus (norepinephrine and serotonin in PA and ME-ArN, as well as dopamine in ME-ArN) have been shown to depend on the functioning of an endogenous circadian oscillator in SCN of the hypothalamus. Light modifies the diurnal rhythms of the neurotransmitters. Enhancement of the activity of the noradrenergic systems with sex steroids in proestrus is an important mechanism of the forming of the preovulatory surge of GnRH and gonadotropines' secretion, which initiates ovulation. Consideration of our own experimental data and literature allow the supposition that the change of diurnal rhythms of norepinephrine in PA and ME-ArN could result in profound disturbances of hypothalamic regulation of reproductive cycles and be one of key reasons for negative effect of xenobiotics on reproduction.

■ Supported by RFBR grant 04-04-49204.