

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

Лаборатория перинатальной биохимии,
Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

РОЛЬ БИОГЕННЫХ АМИНОВ В ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

■ В настоящем обзоре представлены сведения о моноаминергических системах, участвующих в гипоталамической регуляции репродуктивной функции, а также о роли каждой из этих систем в регуляции синтеза и секреции гонадолиберина. Приведены данные об участии стероидных гормонов яичников, супрахиазматических ядер гипоталамуса, где расположен центральный осциллятор суточных ритмов организма млекопитающих, а также гормона эпифиза мелатонина в формировании репродуктивных циклов. Рассматриваются результаты собственных исследований и литературные данные, касающиеся роли суточных ритмов активности моноаминергических систем гипоталамуса в центральной регуляции репродуктивной функции.

■ **Ключевые слова:** биогенные амины, гипоталамус, суточные ритмы, супрахиазматические ядра, мелатонин, репродуктивные циклы

Исследование роли катехоламинов норадреналина (НА) и дофамина (ДА), а также серотонина (5-окситриптамина, 5-ОТ) в регуляции гипоталамо-гипофизарного звена репродуктивной функции представляет не только теоретический интерес, но имеет большое значение для понимания механизмов нарушения нормального функционирования репродуктивной системы при различных патологических состояниях, старении, а также воздействии на организм неблагоприятных факторов внешней среды. Приведенные ниже сведения суммируют накопленные экспериментальные данные, касающиеся роли катехоламинов и 5-ОТ в гипоталамической регуляции репродуктивной функции, в частности, в формировании преовуляторного пика секреции гонадотропинов. Поскольку большинство исследований в этом направлении было проведено на самках крыс, являющихся адекватной моделью для изучения репродуктивной системы человека [71], в данном обзоре будут представлены данные, полученные в основном на этих животных.

Процесс овуляции является ключевым событием, с которого начинается отсчет каждого репродуктивного цикла. Этому процессу предшествует ряд гормональных изменений в организме, среди которых важнейшими являются резкое повышение в крови синтезируемых гипофизом фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гонадотропных гормонов, наблюдаемое у крыс на стадии проэструса.

Секреция ФСГ и ЛГ гипофизом регулируется гипоталамическим гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРГ), называемым также гонадолиберинном. Тела нейронов, продуцирующих ГнРГ, не образуют крупных скоплений в виде отдельных ядер, а дискретно разбросаны в области срединной перегородки, вентральном переднем гипоталамусе и преоптической области (ПО), где сосредоточено основное их количество [15]. Синтезированный ГнРГ транспортируется по аксонам в срединное возвышение (СВ) гипоталамуса, являющееся основным нейрогемальным органом, ответственным за секрецию этого нейропептида в портальную кровеносную систему гипофиза [4]. Пик секреции гонадотропных гормонов гипофиза на стадии проэструса обусловлен гиперсекрецией ГнРГ из терминалей гонадолиберинергических нейронов на этой стадии эстрального цикла.

Установлено, что в контроле синтеза ГнРГ, его продвижения по аксонам и выделения в кровь в нейрогемальных областях, участвуют многочисленные нейромедиаторные системы, обладающие как активирующим, так и тормозным действием [35]. При этом последние играют важную роль, приводя в нужный момент к накоплению нейрогормона в определенных нейрогемальных областях, что обеспечивает быстрое его выделение в кровь при соответствующей стимуляции. Выделяют три основных класса нейромедиаторов, участвующих в регуляции синтеза

и секреции ГнРГ: моноамины, аминокислоты (ГАМК, глутаминовая и аспарагиновая) и пептиды (эндогенные опиоиды, нейропептид Y, галанин, нейротензин и др.) [34]. Полученные к настоящему времени данные позволили сформировать представление о единой нейрональной сети, участвующей в контроле синтеза и секреции ГнРГ [35].

Катехоламины явились первыми нейромедиаторами, для которых было доказано участие в регуляции синтеза и секреции, и в формировании эстрального цикла. Впервые причастность биогенных аминов к системе, контролирующей овариальную цикличность, показали Everett и Sawyer [21], установив, что α -адренергические антагонисты блокируют овуляцию у самок крыс, предотвращая преовуляторный выброс лютеинизирующего гормона. Блокада α -адренергических постсинаптических рецепторов феноксифензином или снижение содержания катехоламинов в пресинаптических нервных терминалах этих животных резерпином также предотвращали овуляцию [55].

Высокая плотность аминергических нервных терминалей в участках гипоталамуса, связанных с продукцией ГнРГ, дает основание предполагать медиаторную роль этих биологически активных веществ в передаче ингибирующей или стимулирующей информации либо непосредственно на гонадолиберин продуцирующие нейроны, либо на те нейрональные системы, которые по отношению к ним являются регуляторными. Морфологические исследования, проведенные в целях изучения природы нейромедиаторных систем, иннервирующих гонадолиберин-ергические нейроны и их отростки, показали возможность ассоциации между этими нейронами и нервными терминалями, содержащими 5-ОТ и ключевые ферменты метаболизма катехоламинов дофамин- β -гидроксилазу и тирозингидроксилазу [28]. Имеются доказательства наличия синаптических контактов аксонов катехоламинергических [16, 32, 45], а также серотонинергических нейронов [39], с телами гонадолиберинсодержащих нейронов в ПО. СВ, очевидно, является местом аксоаксональных взаимодействий, что хорошо видно на примере тесного расположения дофаминергических и гонадолиберинергических нервных окончаний, особенно во внешнем слое СВ [5].

Дофаминергические нейроны, тела которых расположены в переднем гипоталамусе, главным образом в его перивентрикулярных ядрах, формируют инсертогипоталамическую дофаминергическую систему, иннервирующую как ПО, так и СВ. В иннервации СВ принимает также участие тубероинфундибулярная дофаминергическая система, тела нейронов которой находятся в аркуатных ядрах (АРК) медиоба-

зального гипоталамуса. Источником НА в ПО и СВ являются аксоны норадренергических нейронов, расположенных в продолговатом мозге. Серотонинергическая иннервация вышеуказанных зон берет начало в ядрах шва, кроме того, СВ иннервируется и внутригипоталамической серотонинергической системой, тела нейронов которой находятся в дорсомедиальных ядрах гипоталамуса. Чувствительные к эстрогенам нейроны найдены в большинстве моноаминергических систем, отвечающих за контроль эстрального цикла.

Было проведено большое количество исследований, посвященных изучению влияния введения биогенных аминов, а также их агонистов и антагонистов на синтез и секрецию ГнРГ и гонадотропных гормонов [5, 36]. Результаты этих исследований показали, что влияние моноаминергических систем на синтез и секрецию ГнРГ не является однозначным. Следует учитывать, что активность моноаминергических систем, как и прочих нейромедиаторных систем, участвующих в регуляции синтеза и секреции ГнРГ, очень сильно зависит от фона в крови половых гормонов. Изменение уровня в крови половых стероидов на различных стадиях эстрального цикла вызывает через специфические рецепторы активацию или торможение различных тормозных и стимулирующих систем, а также изменение функции одной нейромедиаторной системы с тормозной на активизирующую и наоборот. Поэтому можно говорить лишь о преимущественно тормозном или активизирующем действии того или иного медиатора. В большинстве исследований обнаружено стимулирующее действие НА на секрецию ГнРГ, которое передается через α -адренорецепторы [6]. Считается, что повышение уровня эстрогенов утром на стадии проэструса вызывает активацию эстроген-чувствительных норадренергических нейронов специфических зон продолговатого мозга. Эти нейроны через свои аксоны передают стимулирующий сигнал нейрональной сети, иннервирующей гонадолиберинергические нейроны гипоталамуса, что в свою очередь приводит к активации этих нейронов и усилению синтеза ГнРГ, наблюдаемому во второй половине стадии проэструса [27]. В то же время НА может оказывать и тормозное действие, которое реализуется через β -адренорецепторы [5]. Предполагается, что соотношение плотности обоих типов адренорецепторов регулируется уровнем эстрогенов [38]. Для ДА в различных исследованиях отмечено как активизирующее, так и ингибирующее влияние на секрецию ГнРГ [5]. Было высказано предположение, что инсертогипоталамическая дофаминергическая система оказывает на этот процесс преимущественно стимулирующее влияние, в

то время как тубероинфундибулярная система имеет в основном тормозное действие [25]; однако эта классификация достаточно условна. Действие 5-ОТ на секрецию ГнРГ имеет преимущественно тормозной характер, так как введение 5-ОТ в третий желудочек мозга, а также в область медиобазального гипоталамуса приводило к снижению секреции гонадотропинов [6, 40]. Однако получены сведения и о стимулирующем эффекте 5-ОТ на секрецию ГнРГ [10]. Существует предположение, что тормозный эффект на секрецию ГнРГ из СВ оказывает преимущественно внутригипоталамическая серотонинергическая система, тогда как моноамин, приходящий из ядер шва среднего мозга, реализует свое влияние в переднем гипоталамусе и необходим для преовуляторного подъема секреции ЛГ [44]. Авторы полагают, что действие 5-ОТ в этом случае опосредовано его влиянием на нейроны супрахиазматических ядер, которые, в свою очередь, стимулируют нейроны ПО. Этот эффект выявляется только при высоком уровне эстрогенов в крови, что имеет место в преовуляторный период.

Установлено, что для осуществления преовуляторного пика секреции гонадолиберина и гонадотропинов необходимо взаимодействие двух сигналов — овариального, поступающего от яичников один раз в 4–5 дней, и циркадианного, ежедневно поступающего от СХЯ [52]. Овариальный сигнал заключается в повышении накануне дня проэструса уровня в крови половых гормонов эстрадиола и прогестерона, секретлируемых растущими фолликулами.

Действие половых стероидов по механизму обратной связи на гипоталамо-гипофизарное звено регуляции репродуктивной функции хорошо изучено. Общим для самцов и самок является механизм отрицательной обратной связи, по которому повышение уровня в крови половых гормонов вызывает снижение уровня ГнРГ и гонадотропинов. У самок помимо этого сохраняются механизмы положительной обратной связи между уровнем половых стероидов в крови и уровнем синтеза и секреции ГнРГ и гонадотропинов, которые у самцов утрачиваются в процессе онтогенеза [31]. Механизмы положительной обратной связи включаются на стадии проэструса и обеспечивают преовуляторный выброс ГнРГ и ЛГ. Активация этих механизмов вызвана повышением уровня эстрадиола в крови за 12–24 часа и прогестерона — за несколько минут до начала преовуляторного пика. Уровень прогестерона в крови продолжает расти вплоть до наступления овуляции на стадии эструса. В это время повышенный уровень прогестерона уже по механизму отрицательной обратной связи препятствует возникновению новых преовуляторных пиков

на последующих стадиях эстрального цикла.

До настоящего времени не получено достаточно убедительных доказательств того, что гонадолиберинергические нейроны содержат рецепторы эстрогенов. Поэтому общепринятым является представление, согласно которому половые стероиды опосредуют свое влияние на синтез и секрецию ГнРГ и гонадотропинов через нейромедиаторные системы, содержащие эстроген-рецепторные нейроны [47].

Повышение уровня в крови половых стероидов в день проэструса приводит к специфическим изменениям активности нейрональной сети, регулирующей синтез и секрецию гонадолиберина [34]. Происходит ослабление активности ряда нейромедиаторных систем, обладающих тормозным действием, и активация стимулирующих синтез и секрецию ГнРГ систем. В результате этого происходит накопление ГнРГ в аксонах продуцирующих его нейронов в СВ, а также усиление чувствительности гонадотрофов гипофиза к воздействию этого нейропептида в первую половину стадии проэструса. Кроме того, под воздействием половых гормонов происходит повышение синтеза ГнРГ в ПО, наблюдаемое во второй половине дня проэструса. Вместе с тем повышение уровня половых стероидов само по себе не может вызвать преовуляторный пик секреции ГнРГ и гонадотропинов. Накопленные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что непосредственным триггером процесса гиперсекреции ГнРГ в день проэструса является сигнал нейрональной природы, ежедневно исходящий от СХЯ [53].

Впервые гипотезу о существовании у самок крыс ежедневного сигнала, необходимого для осуществления преовуляторного пика секреции ЛГ, выдвинули Everett и Sawyer [21]. Ими было обнаружено наличие «критического периода» времени во второй половине стадии проэструса, в пределах которого обработка животных барбитуратами (антагонистами α -адренорецепторов) приводила к блокаде пика секреции ЛГ и овуляции и к смещению этих процессов точно на 24 часа. В дальнейших работах было установлено, что после введения овариэктомированным животным капсулы с эстрадиолом, обеспечивающей постоянно высокий уровень в крови этого гормона, сходный с его содержанием в проэструсе, в течение нескольких дней обнаруживались пики секреции ЛГ [42] и ФСГ [54], подобные наблюдаемым в проэструсе. Повторяющиеся ежедневные пики секреции ЛГ у овариэктомированных крыс, обработанных эстрогеном, могут быть также заблокированы барбитуратами в тот же критический период [43]. Эти факты подкрепили первоначально выдвинутую теорию о наличии у крыс нервного сигнала,

ежедневно поступающего в определенные часы к отделам гипоталамуса, контролирующим секрецию гонадотропных гормонов.

Дальнейшие исследования показали, что источником этого ежедневного сигнала служат СХЯ гипоталамуса, являющиеся основным осциллятором суточных ритмов организма млекопитающих [66]. В этих структурах обнаружены эндогенные, обусловленные генетическими механизмами, изменения ряда показателей (уровень нейромедиаторов, электрическая и метаболическая активность нейронов), которые протекают с периодом, приблизительно равным 24 ч [23]. Аксоны нейронов СХЯ иннервируют отделы гипоталамуса, ответственные за регуляцию синтеза и секреции различных гормонов и через ритмические изменения выброса нейромедиаторов обеспечивают суточные ритмы уровня этих гормонов в крови [37]. Полная деафферентация СХЯ у самок крыс привела к состоянию ацикличности [11, 24], сопровождавшемуся отсутствием пика секреции ЛГ [60, 70]. При разрушении СХЯ не наблюдалось ежедневного повышения секреции ЛГ и у овариэктомированных животных, обработанных эстрогеном [38].

Несмотря на то, что циркадианный сигнал поступает от СХЯ к гонадолиберинергическим нейронам ежедневно, приводит он к пику секреции ГнРГ только один раз на протяжении эстрального цикла — на стадии проэструса. Предполагается, что подобная избирательная активация секреции ГнРГ в день проэструса достигается за счет того, что ежедневные импульсы от СХЯ направляются не напрямую к гонадолиберинергическим нейронам, а через интернейроны, содержащие рецепторы эстрогенов [37, 53]. При повышении содержания в крови половых гормонов яичников на стадии проэструса происходит активация этих интернейронов и, соответственно, усиление импульсов, поступающих от СХЯ.

Итак, преовуляторный пик секреции ГнРГ обусловлен совместным действием двух стимулов — овариального и циркадианного, и оба эти сигнала передаются к гонадолиберинергическим нейронам опосредовано через другие нейроны. Поскольку моноаминергические нейроны имеют важное значение в регуляции синтеза и секреции ГнРГ, следует предположить, что каждый из этих сигналов оказывает специфическое действие на моноаминергические системы гипоталамуса.

Воздействие на активность моноаминергических систем овариального сигнала, заключающегося в повышении уровня стероидных гормонов на стадии проэструса, стало предметом интенсивных исследований сравнительно давно. Большое число исследований было посвя-

щено изучению изменений уровней биогенных аминов в ПО, СВ и АРК гипоталамуса, наблюдаемых в день проэструса, и попыткам установить взаимосвязь между этими изменениями и преовуляторным пиком секреции ЛГ. Были получены достаточно противоречивые сведения о динамике уровней ДА и 5-ОТ в этих структурах гипоталамуса на стадии проэструса. Также не было найдено четкой корреляции изменений содержания ДА и 5-ОТ с преовуляторным пиком ЛГ, что до сих пор не позволяет сделать окончательных выводов о роли этих нейромедиаторов в формировании этого пика [41]. В отношении же динамики уровня НА, обладающего выраженным стимулирующим действием на синтез и секрецию ГнРГ, различными группами ученых были получены согласующиеся сведения. На стадии проэструса отмечалось повышение содержания этого нейромедиатора в гипоталамических зонах, где происходит синтез и секреция ГнРГ (ПО и СВ) [50, 56]. Пик НА во времени совпадал или несколько предшествовал началу преовуляторного пика ГнРГ и ЛГ. 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 [56]. 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. Этот факт позволил исследователям высказать предположение, что, помимо влияния половых стероидов существуют механизмы, обеспечивающие суточные изменения 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 так, чтобы пик норадренергической активности совпадал со временем преовуляторного пика ЛГ [26].

Учитывая значительную роль, которую играют моноаминергические системы в регуляции секреции ГнРГ, следует предположить, что моноаминергические нейроны могут также принимать участие в передаче ежедневных импульсов от СХЯ. 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 [29, 30, 61]. В настоящее время наиболее детально изучены связи между аксонами нейронов СХЯ и телами дофаминергических нейронов, расположенными в ПО и АРК, которые посылают свои аксоны к СВ [29].

Если принять гипотезу о том, что на активность моноаминергических систем гипоталамуса помимо половых гормонов также оказывает воздействие и циркадианный сигнал, ежедневно поступающий от СХЯ, следовало бы ожидать наличия суточных изменений уровней биогенных аминов в условиях постоянного фона половых стероидов в крови.

Для того чтобы исключить возможность влияния изменений уровня половых стероидов на суточные ритмы биогенных аминов используются две различные экспериментальные модели. В первой из них путем овариэктомии достигается постоянно низкий уровень этих гормонов в крови, во второй применяется введение овариэктомированным животным капсулы с эстрогеном, позволяющее поддерживать постоянный высокий уровень этого гормона в крови, сходный с наблюдаемым на стадии проэструса. У молодых овариэктомированных самок крыс в СХЯ, медиальных преоптических ядрах (МПЯ) и АРК гипоталамуса наблюдался сходный суточный ритм серотонинергической активности с повышением ее уровня в дневные часы по сравнению с ночными значениями [18]. Введение животным капсулы с эстрадиолом значительно изменяло указанные выше суточные ритмы. Уровень норадренергической активности в СВ у молодых овариэктомированных самок крыс, которым вводили капсулу с эстрогеном, повышался в середине дня по сравнению с утренними значениями [63]. Кроме того, у таких животных наблюдались суточные ритмы плотности α_1 -адренорецепторов в СХЯ и МПЯ с пиком в вечерние часы [69]. У взрослых овариэктомированных крыс в МПЯ и СВ были обнаружено снижение уровня ДА во второй половине дня по сравнению с утренними значениями [12], кроме того, в СВ в светлое время суток отмечалось повышение интенсивности обмена ДА по сравнению с ночными часами [19]. В другом исследовании были также отмечены суточные изменения интенсивности обмена ДА и 5-ОТ в медиобазальном гипоталамусе овариэктомированных самок крыс, которые сохранялись при введении животным капсулы с эстрадиолом [51]. Эти работы позволяют сделать вывод о наличии независимых от уровня гормонов яичников механизмов, приводящих к суточным изменениям уровней биогенных аминов в ПО и СВ.

В некоторых работах, проведенных на интактных животных, была отмечена суточная ди-

намика уровней биогенных аминов на стадии диэструса, характеризующейся относительным постоянством уровня в крови половых стероидов. Так, в медиальной ПО была обнаружены суточные изменения уровня ДА со снижением его содержания в дневные часы по сравнению с ночным уровнем, а также изменения содержания НА, которые носили противоположный характер [59]. В нашей лаборатории была проведена серия экспериментов на самках циклирующих крыс по изучению корреляции между обнаруженной ранее суточной динамикой уровня ГнРГ на стадии диэструса [7] и участвующих в контроле его секреции биогенных аминов в ПО и СВ гипоталамуса. В ПО на этой стадии эстрального цикла наблюдались суточные изменения уровней ДА и 5-ОТ с понижением их содержания в вечернее время [4], что соответствовало повышению уровня ГнРГ в те же часы. В других работах также были отмечены суточные изменения уровня ДА в ПО и СВ гипоталамуса [1], которые сохранялись на всех стадиях эстрального цикла. Наличие сходных суточных изменений уровней биогенных аминов в ПО на различных стадиях эстрального цикла дает основание предположить, что эти изменения мало зависят от половой цикличности и скорее связаны с суточными ритмами.

Однако наличие суточных ритмов активности моноаминергических систем, сохраняющихся при постоянном уровне в крови половых гормонов, еще не служит доказательством зависимости этих ритмов от циркадианного осциллятора в СХЯ, и, следовательно, роли моноаминергических систем в проведении циркадианного сигнала для преовуляторного пика ГнРГ. Морфологическими исследованиями было показано, что моноаминергические нейроны ПО и СВ гипоталамуса помимо связей с нейронами СХЯ образуют контакты с нейронами, передающими информацию об уровне освещенности от сетчатки глаза [29]. Поэтому наблюдавшиеся в условиях циклического освещения суточные ритмы активности этих нейромедиаторных систем могли являться следствием изменения уровня освещения.

По современным представлениям достаточно надежным критерием зависимости суточных ритмов исследуемых показателей от эндогенного осциллятора в СХЯ служит сохранение этих ритмов в условиях постоянной темноты, при доступе к пище и воде *ad libitum* [13, 33]. Используя такой подход, была показана эндогенная природа суточных ритмов активности ряда дофаминергических систем гипоталамуса [46, 64]. Проведенные недавно нами эксперименты впервые показали, что при содержании животных в условиях постоянной темноты сохраняются также и ритмы содержания НА и

5-ОТ в ПО и СВ. В опытах использовались только животные на стадии диэструса, уровень стероидных гормонов в крови которых не претерпевал значительных изменений на протяжении суток. Полученные результаты позволяют предполагать, что суточные ритмы содержания НА и 5-ОТ в структурах гипоталамуса, ответственных за регуляцию репродуктивной функции, также находятся под контролем центрального циркадианного осциллятора в СХЯ.

Зависимость суточных ритмов биогенных аминов в областях гипоталамуса, ответственных за регуляцию эстральных циклов, от работы циркадианного осциллятора подтверждается и геронтологическими исследованиями [71]. В этих работах было показано, что с возрастом у самок крыс исчезают суточные изменения активности серотонинергической и норадренергической систем, обнаруженные в различных ядрах гипоталамуса молодых животных. Обнаруженные нарушения не являлись следствием возрастных изменений в исследованных нейромедиаторных системах, так как общий уровень их активности оставался прежним. Исчезновение суточных ритмов не являлось также следствием изменения стероидного фона, так как уровень половых стероидов в крови таких крыс не претерпевал существенных изменений. Поэтому была выдвинута гипотеза о том, что снижение пика секреции ЛГ происходит вследствие старения циркадианного осциллятора, запускающего этот процесс. Параллельно с исчезновением суточных ритмов моноаминергических систем при старении происходят сходные нарушения циркадианных ритмов активности опиоидных систем, однако пересадка старым крысам содержащей СХЯ эмбриональной ткани приводит к их восстановлению [14]. Изменения уровня биогенных аминов на уровне ПО и СВ во всех вышеуказанных исследованиях связывают с регуляцией синтеза и секреции гонадолиберина. Сравнение данных, полученных на молодых и более старых животных, позволяет сделать вывод, что эти изменения играют роль в синхронизации пика секреции ЛГ с циклом свет/темнота [18]. Их функция может заключаться в формировании «интервала чувствительности», в пределах которого возможен ответ гонадолиберинергических нейронов на циркадианный сигнал от СХЯ.

Циркадианный осциллятор в СХЯ может вызывать индукцию суточных ритмов организма не только через нейрональные пути, связывающие нейроны этих ядер с органами и тканями мишенями, но также и через регуляцию суточных ритмов гормонов, которые, в свою очередь, через свои рецепторы вызывают ритмические процессы в органах и тканях. Среди

гормонов, суточные изменения уровня которых в крови контролируются СХЯ, важную роль в регуляции репродуктивной функции играет гормон эпифиза мелатонин.

Известно, что постоянное освещение вызывает через достаточно короткое время нарушения эстральных циклов вплоть до наступления ановуляторного состояния [48]. Эти нарушения, по мнению некоторых ученых, связаны с ингибированием под влиянием света синтеза мелатонина в эпифизе [2, 3]. Участие мелатонина в регуляции эстральных циклов доказывается и геронтологическими исследованиями, показавшими, что хроническое введение этого гормона старым крысам, у которых нарушается ритм его синтеза, отодвигало у них сроки завершения половой цикличности [65]. Хроническое введение мелатонина старым самкам крыс, характеризующимся иррегулярной продолжительностью эстрального цикла, вызывало значительное повышение проэстрального пика секреции ЛГ и ФСГ и четкую синхронизацию этих процессов с циклом свет/темнота [20]. Эти данные указывают на значительную роль гормона эпифиза в гипоталамо-гипофизарной регуляции репродуктивных циклов, которая, скорее всего, заключается в точной синхронизации преовуляторного пика секреции ГнРГ и гонадотропинов с 24-часовым дневным циклом [17, 57, 67]. Синхронизирующий эффект мелатонина скорее всего опосредован его воздействием на СХЯ и через эти структуры — на нейромедиаторные системы, участвующие в передаче циркадианного сигнала, вызывающего преовуляторный пик секреции ГнРГ. Отмечено, что мелатонин оказывает значительный эффект на активность моноаминергических систем гипоталамуса, причем как *in vivo*, так и *in vitro* [8, 49, 73]. Поэтому не исключено, что обнаруженные нами суточные ритмы биогенных аминов в ПО и СВ гипоталамуса находятся в зависимости от суточных ритмов мелатонина.

В последние годы получены сведения о многочисленных взаимодействиях между нейронами, принадлежащими к различным нейромедиаторным системам, участвующими в процессе синтеза и секреции ГнРГ, а также о взаимодействии различных нейромедиаторных сигналов на уровне постсинаптической мембраны гонадолиберинергических нейронов [35]. В частности, это касается антагонистического взаимодействия между катехоламинами, оказывающими в основном стимулирующее действие на нейроны, продуцирующие ГнРГ, и эндогенными опиоидами, являющимися тормозными нейромедиаторами. Предполагается, что взаимодействие между дофаминергическими и эндорфинергическими системами медиобазального гипоталамуса играет ключевую роль в ре-

гуляции секреции ГнРГ в СВ [58]. Среди механизмов, обеспечивающих преовуляторный пик секреции ГнРГ, важное место отводится снятию ингибиторного влияния опиоидных систем в утренние часы, приводящему к активации нейромедиаторных систем, оказывающих стимулирующее влияние на синтез и секрецию ГнРГ [34]. У самцов и самок крыс уровень синтеза и секреции эндогенных опиоидов в медобазальном гипоталамусе претерпевает суточные изменения с характерным снижением в утренние часы и повышением в вечерние и ночные часы [22, 62]. Показано, что ритмы активности эндорфинергических систем имеют истинный циркадианный характер, то есть находятся в зависимости от эндогенных ритмов в СХЯ [33]. Обнаруженные нами суточные ритмы содержания биогенных аминов в ПО и СВ имели противоположную направленность по сравнению с ритмами эндорфинергических систем [9]. Снижение содержания эндогенных опиоидов и одновременное повышение уровня биогенных аминов в утренние часы стадии проэструса могут формировать тот нейромедиаторный фон, который необходим для реализации пика секреции ГнРГ. Повышение опиоидной активности и снижение активности моноаминергических систем в вечерние часы могут вызывать терминацию пика секреции ГнРГ. Находящиеся в противофазе изменения уровня этих нейромедиаторов могут также участвовать в точной синхронизации проэстрально-го пика с циклом свет/темнота.

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. Наряду с другими исследователями [26], мы предполагаем, что в основе повышения уровня НА в ПО и СВ на стадии проэструса лежат ежедневные ритмы активности норадренергических систем, иннервирующих эти структуры гипоталамуса. Половые же гормоны при повышении их уровня на стадии проэструса выполняют модулирующую роль, повышая амплитуду и осуществляя сдвиг фазы этих ритмов так, чтобы пик норадренергической активности совпал со временем преовуляторного пика ЛГ.

Литература

1. *Адамская Е.И., Бабичев В.Н.* Роль гипоталамических моноаминов в регуляции секреции гонадотропинов // Пробл. эндокрин. — 1984. — Т. 30, № 1. — С. 36–42.
2. *Анисимов В.Н.* Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект) // Росс. физиол. журн. — 1997. — Т. 83, № 8. — С. 1–12.
3. *Анисимов В.Н., Айламазян Э.К., Батулин Д.А., Забежинский М.А., Алимova И.Н., Попович И.Г., Бенишвили Д.Ш., Мэнтон К.Г., Провициали М., Франчески К.* Световой режим, ановуляция и риск злокачественных новообразований женской репродуктивной системы: механизмы связи и профилактика // ЖАЖБ — 2003 — Т. 52, Вып. 2. — С. 47–58.
4. *Арутюнян А.В., Степанов М.Г., Корневский А.В.* Нарушение нейромедиаторного звена гипоталамической регуляции репродуктивной функции под влиянием нейротоксических ксенобиотиков // Нейрохимия. — 1998. — Т. 15, № 4. — С. 264–270.
5. *Бабичев В.Н.* Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. — Пушкино: ОНТИ ПНЦ РАН, 1995. — 227 с.
6. *Науменко Е.В., Осадчук А.В., Серова Л.И., Шишкина Г.Т.* Генетико-физиологические механизмы регуляции функции семенников. — Новосибирск: Наука, 1983. — 202 с.
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. *Alexiuk N.A., Friend J.P.* Melatonin reduces dopamine content in the neurointermediate lobe of male Syrian hamsters // Brain Res. Bull. — 1993. — Vol. 32. — P. 433–436.
9. *Arujonyan 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.
10. *Becu-Villalobos D., Libertun C.* Development of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuron regulation in the female rat // Cell. Mol. Neurobiol. — 1995. — Vol. 15, N 1. — P. 165–176.
11. *Brown-Grant K., Raisman G.* Abnormalities in reproductive function associated with the destruction of the suprachiasmatic nuclei in female rats // Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. — 1977. — Vol. 198 (1132). — P. 279–296.
12. *Burri R., Petersen S.L., Barraclough C.A.* Effects of p-chlorophenylalanine on hypothalamic indoleamine levels and the associated changes which occur in catecholamine dynamics and LH surges in estrogen-treated ovariectomized rats // Brain Res. — 1987. — Vol. 416, N 2. — P. 267–276.
13. *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.
14. *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. 1764–1770.
15. *Charlton H.M.* The Gn-RH neurone // J. Endocrinol. — 1992. — Vol. 135. — P. 6.
16. *Chen W.P., Witkin J.W., Silverman A.J.* Gonadotropin releasing hormone (GnRH) neurons are directly innervated by catecholamine terminals // Synapse — 1989. — Vol. 3, N 3. — P. 288–290.
17. *Chiba A., Akema T., Toyoda J.* Effects of pinealectomy and melatonin on the timing of the proestrous luteinizing hormone surge in the rat // Neuroendocrinology. — 1994. — Vol. 59, N 2. — P. 163–168.
18. *Cohen I.R., Wise P.M.* Age-related changes in the diurnal rhythm of serotonin turnover in microdissected brain areas of estradiol-treated ovariectomized rats // Endocrinology. — 1988. — Vol. 122, N 6. — P. 2626–2633.
19. *DeMaria J.E., Lerant A.A., Freeman M.E.* Prolactin activates all three populations of hypothalamic neuroendocrine dopaminergic neurons in ovariectomized rats // Brain Res. — 1999. — Vol. 837, N 1–2. — P. 236–241.
20. *Diaz E., Fernandez C., Castrillon P.O., Esquifino A.I.,*

- Marin B., Diaz Lopez B. Effect of exogenous melatonin on neuroendocrine-reproductive function of middle-aged female rats // *J. Reprod. Fertil.*— 1999.— Vol. 117, N 2.— P. 331–337.
21. Everett J. W., Sawyer C. H. A 24-hour periodicity in the «LH-release apparatus» of female rat, disclosed by barbiturate sedation // *Endocrinology.*— 1950.— Vol. 47.— P. 198–218.
 22. Genazzani A.R., Trentini G.P., Petraglia F. et al. Estrogens modulate the circadian rhythm of hypothalamic beta-endorphin contents in female rats // *Neuroendocrinology.*— 1990.— Vol. 52, N 3.— P. 221–224.
 23. Gillette M.U., McArthur A.J. Circadian actions of melatonin at the suprachiasmatic nucleus // *Behav. Brain Res.*— 1996.— Vol. 73.— P. 135–139.
 24. Gray G.D., Soderstein P., Tallentire D., Davidson J.M. Effects of lesions in various structures of the suprachiasmatic-preoptic region on LH regulation and sexual behavior in female rats // *Neuroendocrinology.*— 1978.— Vol. 25, N 3.— P. 174–191.
 25. Gunnell J.W., Lookingland K.J., Moor K.E. Effects of gonadal steroids on tuberoinfundibular and tuberohypophyseal dopaminergic neural activity in male and female rats // *Proc. Soc. Biol. Med.*— 1986.— Vol. 183, N 1.— P. 48–53.
 26. Herbison A.E. Multimodal influence of estrogen upon gonadotropin-releasing hormone neurons // *Endocrine Rev.*— 1998.— Vol. 19, N 3.— P. 302–330.
 27. Herbison A.E. Noradrenergic regulation of cyclic GnRH secretion // *Rev. Reprod.*— 1997.— Vol. 2, N 1.— P. 1–6.
 28. Hoffman G.E. Organization of LHRH cells: differential opposition of neurotensin, substance P and catecholamine axons // *Peptides.*— 1985.— Vol. 6.— P. 439–461.
 29. 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.
 30. Horvath T.L. Suprachiasmatic efferents avoid pene- strated capillaries but innervate neuroendocrine cells, including those producing dopamine // *Endocrinology.*— 1997.— Vol. 138, N 3.— P. 1312–1320.
 31. Horvath T.L., Cela V., van der Beek E.M. Gender-specific apposition between vasoactive intestinal peptide-containing axons and gonadotrophin-releasing hormone-producing neurons in the rat // *Brain Res.*— 1998.— Vol. 795.— P. 277–281.
 32. Horvath T.L., Naftolin F., Leran- th C. Luteinizing hormone-releasing hormone and gamma-aminobutyric acid neurons in the medial preoptic area are synaptic targets of dopamine axons originating in anterior periventricular areas // *J. Neuroendocrinol.*— 1993.— Vol. 5, N 1.— P. 71–79.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Kalra S.P., Horvath T., Naftolin F., Xu B., Pu S. The interactive language of the hypothalamus for the gonadotropin releasing hormone (GNRH) system // *J. Neuroendocrinol.*— 1997.— Vol. 9, N 8.— P. 569–576.
 36. Kalra S.P., Kalra P.S. Neural regulation of luteinizing hormone secretion in the rat // *Endocr. Rev.*— 1983.— Vol. 4, N 4.— P. 311–351.
 37. 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.
 38. Kawakami M., Arita J., Yoshioka E. Loss of estrogen-induced daily surges of prolactin and gonadotropins by suprachiasmatic nucleus lesions in ovariectomized rats // *Endocrinology.*— 1980.— Vol. 106, N 4.— P. 1087–1092.
 39. Kiss J., Halasz B. Demonstration of serotonergic axons termination on luteinizing hormone-releasing hormone neurons in the preoptic area of the rat using a combination of immunocytochemistry and high resolution autoradiography // *Neurosci.*— 1985.— Vol. 14.— P. 69–78.
 40. Kordon C., Drouva C.V., Hery M., et al. Brain amines and hypothalamic control of pituitary gonadotropic secretion // *Adv. Physiol. Sci.*— 1980.— Vol. 15.— P. 45–54.
 41. Kordon C., Drouva S.V., de la Escalera G.M., Weiner R.I. Role of classic and peptide neuromediators in the neuroendocrine regulation of luteinizing hormone and prolactin // Knobil E., Neill J.D. (Eds.). *The physiology of reproduction.*— Raven Press Ltd, New York.— P. 1621–1681.
 42. Legan S.J., Karsch F.J. A daily signal for the LH surge in the rat // *Endocrinology.*— 1975.— Vol. 96.— P. 57–62.
 43. Legan S.J., Coon G.A., Karsch F.J. Role of estrogen as initiator of daily LH surges in the ovariectomized rats // *Endocrinology.*— 1975.— Vol. 96, N 1.— P. 50–56.
 44. Lenahan S.E., Siebel H.R., Johnson J.H. Evidence for multiple serotonergic influences on LH release in ovariectomized rats and form modulation of their relative effectiveness by estrogen // *Neuroendocrinology.*— 1986.— Vol. 44, N 1.— P. 89–94.
 45. Leran- th C., MacLusky N.J., Shanabrough M., Naftolin F. Catecholaminergic innervation of luteinizing hormone-releasing hormone and glutamic acid decarboxylase immunopositive neurons in the rat medial preoptic area. An electron-microscopic double immunostaining and degeneration study // *Neuroendocrinology.*— 1988.— Vol. 48, N 6.— P. 591–602.
 46. Mai L.M., Shieh K.R., Pan J.T. Circadian changes of serum prolactin levels and tuberoinfundibular dopaminergic neuron activities in ovariectomized rats treated with or without estrogen: the role of the suprachiasmatic nuclei // *Neuroendocrinology.*— 1994.— Vol. 60, N 5.— P. 520–526.
 47. Manesh V.B., Brann D.W. Regulation of the preovulatory gonadotropin surge by endogenous steroids // *Steroids.*— 1998.— Vol. 63.— P. 616–629.
 48. McCormack C.E., Sridaran R. Timing of ovulation in rats during exposure to continuous light: evidence for a circadian rhythm of luteinizing hormone secretion // *J. Endocrinol.*— 1978.— Vol. 76, N 1.— P. 135–144.
 49. Miguez J.M., Martin F.J., Lema M., Aldegunde M. Changes in serotonin level and turnover in discrete hypothalamic nuclei after pinealectomy and melatonin administration to rats // *Neurochem. Int.*— 1996.— Vol. 29, N 6.— P. 651–658.
 50. 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.
 51. Osterburg H.H., Telford N.A., Morgan D.G., Cohen-Becker I., Wise P.M., Finch C.E. Hypothalamic monoamines and their catabolites in relation to the estradiol-induced luteinizing hormone surge // *Brain Res.*— 1987.— Vol. 409, N 1.— P. 31–40.
 52. Palm I.F., van der Beek E.M., Wiegant V.M., Buijs R.M., Kalsbeek A. Vasopressin induces a luteinizing hormone surge in ovariectomized, estradiol-treated rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus // *Neuroscience.*— 1999.— Vol. 93, N 2.— P. 659–666.
 53. Palm I.F., van der Beek E.M., Wiegant V.M., Buijs R.M., Kalsbeek A. The stimulatory effect of vasopressin on the luteinizing hormone surge in ovariectomized, estradiol-treated rats is time-dependent // *Brain Res.*— 2001.— Vol. 901, N 1–2.— P. 109–116.

54. *Plas-Roser S., Hassani M., Aran C.* The role of follicle-stimulating hormone (FSH) in combination with luteinizing hormone (LH) in oestrogen-induced ovulation during the oestrous cycle in the rat // *Acta Endocrinol.*— 1977.— Vol. 85, N 1.— P. 151–157.
55. *Ramirez D., Feder H., Sawyer C.* The role of brain catecholamines in the regulation of LH secretion: a critical inquiry // *Frontiers in Neuroendocrinology*. Vol. 8.— N.Y.: Raven Press, 1984.— P. 27–84.
56. *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 diestrous day 1 // *Endocrinology*.— 1981.— Vol. 108, N 5.— P. 1795–1802.
57. *Rasmussen D.D.* Diurnal modulation of rat hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release by melatonin in vitro // *J. Endocrinol. Invest.*— 1993.— Vol. 16, N 1.— P. 1–7.
58. *Rasmussen D.D.* The interaction between mediobasohypothalamic dopaminergic and endorphinergic neuronal systems as a key regulator of reproduction: an hypothesis // *J. Endocrinol. Invest.*— 1991.— Vol. 14, N 4.— P. 323–352.
59. *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.
60. *Ronnekleiv O.K., Kelly M.J.* Plasma prolactin and luteinizing hormone profiles during the estrous cycle of the female rat: effects of surgically induced persistent estrus // *Neuroendocrinology*.— 1988.— Vol. 47, N 2.— P. 133–141.
61. *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.
62. *Sarkar D.K., Minami S.* Diurnal variation in luteinizing hormone-releasing hormone and beta-endorphin release in pituitary portal plasma during the rat estrous cycle // *Biol. Reprod.*— 1995.— Vol. 53, N 1.— P. 38–45.
63. *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.
64. *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.
65. *Trentini G.P., Genazzani A.R., Criscuolo M. et al.* Melatonin treatment delays reproductive aging of female rat via the opiate system // *Neuroendocrinology*.— 1992.— Vol. 56, N 3.— P. 364–370.
66. *van der Beek E.M.* Circadian control of reproduction in the female rat // *Prog. Brain Res.*— 1996.— Vol. 111.— P. 295–320.
67. *Walker R.F.* Melatonin:serotonin interaction during termination of the LH surge in rats // *Prog. Clin. Biol. Res.*— 1982.— Vol. 92.— P. 167–176.
68. *Weiland N.G., Wise P.M.* Diurnal rhythmicity of beta-1- and beta-2-adrenergic receptors in ovariectomized, ovariectomized estradiol-treated and proestrous rats // *Neuroendocrinology*.— 1989.— Vol. 50, N 6.— P. 655–662.
69. *Weiland N.G., Wise P.M.* Estrogen alters the diurnal rhythm of alpha 1-adrenergic receptor densities in selected brain regions // *Endocrinology*.— 1987.— Vol. 121, N 5.— P. 1751–1758.
70. *Wiegand S.J., Terasawa E., Bridson W.E., Goy R.W.* Effects of discrete lesions of preoptic and suprachiasmatic structures in the female rat: Alterations in the feedback regulation of gonadotropin secretion // *Neuroendocrinology*.— 1980.— Vol. 31, N 2.— P. 147–157.
71. *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.
72. *Wise P.M., Smith M.J., Dubal D.B., Wilson M.E., Krajnak K.M., Rosewell K.L.* Neuroendocrine influences and repercussions of the menopause // *Endocr. Rev.*— 1999.— Vol. 20, N 3.— P. 243–248.
73. *Zisapel N., Egozi Y., Laudon M.* Circadian variations in the inhibition of dopamine release from adult and newborn rat hypothalamus by melatonin // *Neuroendocrinology*.— 1985.— Vol. 40, N 2.— P. 102–108.

ROLE OF BIO-GENIC AMINES FOR THE HYPOTHALAMIC REGULATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION

Arutiunian A.V., Kerkeshko G.O.,
Stepanov M.G., Korenevskiy A.V.,
Aylamazian E.K.

■ **The summary:** The present review is dedicated to monoaminergic systems involved in hypothalamic regulation of reproduction, as well as to the role of the systems in GnRH synthesis and secretion regulation. Data are presented on the ovarian steroid hormones, the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus, in which the central oscillator of a mammalian organism's diurnal rhythms is located, and on the pineal hormone melatonin involved in formation of reproductive cycles. Both own results and literature data referring to the role of diurnal rhythms of the activity of monoaminergic systems of the hypothalamus in the central regulation of reproduction are discussed.

■ **Key words:** biogenic amines, hypothalamus, diurnal rhythms, suprachiasmatic nuclei, melatonin, reproductive cycles