

УДК 612.826+591.147.4+577.17

СЕРОТОНИН В ГИПОТАЛАМИЧЕСКОМ МЕХАНИЗМЕ РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА И МОЛОКА

АЛИЕВ М. Г., РАГИМОВА Ш. А.

Изучен серотонинергический механизм гипоталамической регуляции образования пролактина и секреции молока с помощью предшественников серотонина 1-триптофана, dl-5-окситриптофана и блокатора синтеза серотонина dl-п-хлорамфетамин. Выявлено, что повышение обмена серотонина в гипоталамусе под действием его предшественников сопровождается снижением концентрации катехоламинов в этой области. При этом повышается содержание пролактина в аденогипофизе и крови, а также количество секретированного молока. Обратная картина выявлена при применении п-хлорамфетамин, то есть при блокировании синтеза серотонина. Стимулирующее действие серотонина на образование и секрецию пролактина, возможно, осуществляется через подавление дофаминергической активности гипоталамуса. Рассматривается значение гипоталамического серотонина в регуляции процесса секреции молока.

Среди многочисленных нейромедиаторов и нейромодуляторов мозга, имеющих отношение к центральной регуляции секреции пролактина, основными являются катехоламины и серотонин. Дофамин обеспечивает тоническое подавление секреции пролактина, непосредственно влияя на пролактинсекретирующие клетки аденогипофиза [1, 2]. Серотонин оказывает стимулирующее действие на выброс пролактина в определенных физиологических условиях, в особенности при сосании. Так, например, блокирование его синтеза подавляет выброс пролактина в кровь в ответ на сосание [3]. На основании многочисленных исследований создано представление о том, что серотонин прямого влияния на аденогипофиз не оказывает [4—6]. Следовательно, в стимулирующем действии серотонина на выброс пролактина требуется включение какого-то промежуточного гипоталамического звена. Выяснению действия гипоталамического серотонина в механизме образования и секреции пролактина посвящена данная работа.

Материалы и методы

В связи с поставленной задачей создавались экспериментальные модели повышенного и пониженного содержания серотонина в мозгу, в частности в гипоталамусе лактирующих белых крыс. Было проведено 3 серии опытов с применением предшественников серотонина: 1-триптофана (150 мг/кг, перорально), dl-5-окситриптофана (30 мг/кг, в/б) и блока-

тора синтеза серотонина: dl-п-хлорамфетамингидрохлорида (5 мг/кг, в/б, 2 раза, через 5 дней). Препараты вводили в течение 10 дней. Крыс декапитировали на 5- и 10-й день введения препаратов. Кровь для определения пролактина в сыворотке брали при декапитации. Содержание катехоламинов—дофамина и норадреналина—и оксиацетов—серотонина и 5-оксииндолилуксусной кислоты (5-ОИУК)—в гипоталамусе определяли флуориметрически на спектрофлуориметре «Hitachi» [7]. Концентрацию пролактина в аденогипофизе определяли микрометодом электрофореза в ПААГ с последующей спектрофотометрией на СФ-16 [8], а уровень пролактина в сыворотке крови устанавливали радиоиммунологически на автоматическом гаммаспектрометре «Packard» с тетапипом. Количество секретированного молока определяли методом отсадки крысят на 6 ч, по разнице их массы до и после 30-минутного сосания. Полученные данные обработаны статистически [9].

Результаты и обсуждение

Используя предшественники серотонина или блокатор его синтеза, удалось воздействовать на метаболизм серотонина в гипоталамусе (таблица). Эти сдвиги сохранились на всем протяжении опыта, хотя изменения некоторых показателей были более заметны на 10-й день введения препарата, нежели на 5-й.

Пероральное введение l-триптофана значительно увеличивало в гипоталамусе содержание серотонина и его метаболита—5-ОИУК. По сравнению с контролем под действием триптофана концентрация серотонина в гипоталамусе повысилась на 70,8—96,9%, а содержание 5-ОИУК на 28,0—51,1% соответственно на 5- и 10-й день применения препарата. При этом была достоверно снижена концентрация дофамина на 5-й, а норадреналина на 10-й день введения препарата.

Указанные сдвиги в метаболизме серотонина и катехоламинов под действием триптофана отразились на уровне содержания пролактина в аденогипофизе. По сравнению с контрольными у крыс опытной группы, получавших триптофан, содержание пролактина в аденогипофизе увеличивалось на 44 и 70% соответственно на 5- и 10-й день применения препарата (рис. 1), а уровень выброса пролактина в кровь возрастал в среднем до 145,7% (рис. 2). Увеличение образования и секреции пролактина способствовало стимуляции секреции молока, повышающейся под действием l-триптофана по сравнению с контрольной группой на 29,2 и 79,9% на 5- и 10-й день введения препарата соответственно (рис. 3).

Во второй серии опытов применяли другой предшественник серотонина—dl-5-окситриптофан и получили результаты, аналогичные первой серии, в метаболизме моноаминов в гипоталамусе, образовании и секреции пролактина. Характерно, что на 5-й день применения 5-окситриптофана сдвиги в изучаемых показателях проявляются более заметно по сравнению с применением триптофана, что вполне естественно, так как путь синтеза серотонина от него более короткий, нежели син-

тез серотонина от 1-триптофана. Под действием 5-окситриптофана в гипоталамусе достоверно увеличилось содержание серотонина—на 77,6 и 71% и 5-ОИУК на 96,6 и 58,7% по сравнению с контролем соответственно на 5- и 10-й день опыта. В этих же условиях достоверно снизилась концентрация дофамина на 5-й и норадреналина на 10-й день введения препарата.

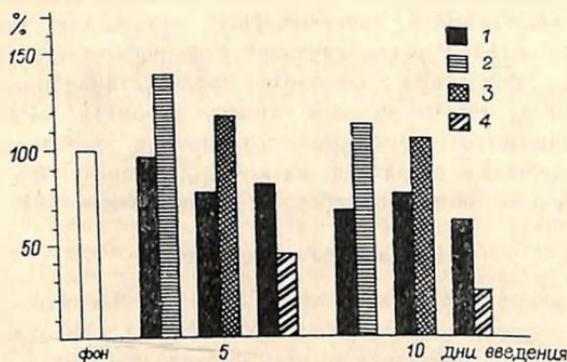


Рис. 1. Изменение содержания пролактина в аденогипофизе под влиянием различных препаратов: 1—контроль, 2—1-триптофан, 3—dl-5-окситриптофан, 4—dl-п-хлорамфетамин

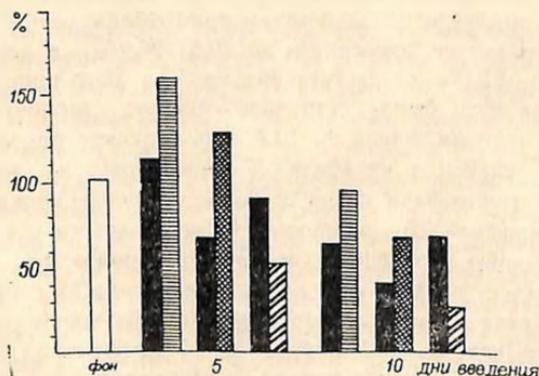


Рис. 2. Изменение содержания пролактина в крови под влиянием различных препаратов (обозначения те же, что и на рис. 1)

Резкое увеличение содержания серотонина и заметное снижение концентрации катехоламинов в гипоталамусе оказали стимулирующее влияние на образование пролактина в аденогипофизе и секрецию его в кровь. Повысилось содержание пролактина в аденогипофизе на 51,4 и 37,9% (рис. 1), а его уровень в крови поднялся на 92,9 и 68,2% (рис. 2) по сравнению с контрольной группой животных соответственно на 5- и 10-й дни опыта. Повышение синтеза и секреции пролактина под

Таблица

Влияние l-триптофана, dl-5-окситриптофана и dl-п-хлорамфетамина на содержание моноаминов в гипоталамусе (нг/г)

Моноамины гипоталамуса	5-й день введения				10-й день введения			
	контроль	l-триптофан	5-окситриптофан	dl-п-хлорамфетамин	контроль	l-триптофан	5-окситриптофан	dl-п-хлорамфетамин
Серотонин	844±41	1442±94 p<0,001	1500±142 p<0,001	458±18 p<0,001	831±47	1636±216 p<0,01	1421±83 p<0,001	520±14 p<0,001
5-ОИУК	533±15	682±31 p<0,001	1048±38 p<0,001	348±36 p<0,001	304±16	459±10 p<0,01	482±60 p<0,02	225±21 p<0,01
Дофамин	562±38	448±18 p<0,02	379±59 p<0,02	1102±123 p<0,001	608±30	547±40 p<0,5	550±19 p<0,2	1095±110 p<0,01
Норадреналин	514±61	474±21 p<0,5	405±75 p<0,2	1034±105 p<0,01	601±66	225±24 p<0,01	332±53 p<0,05	1076±142 p<0,02

Примечание. p—достоверность различий показателей с контролем

действием 5-окситриптофана оказало стимулирующее влияние на секрецию молока, которая за опытный период повысилась в среднем на 36,3% по сравнению с контролем (рис. 3).

Следовательно, применение предшественников серотонина, повышая содержание последнего в гипоталамусе, заметно снижает в нем концентрацию катехоламинов, что способствует резкому усилению синтеза и секреции пролактина, а это, в свою очередь, стимулирует секрецию молока.

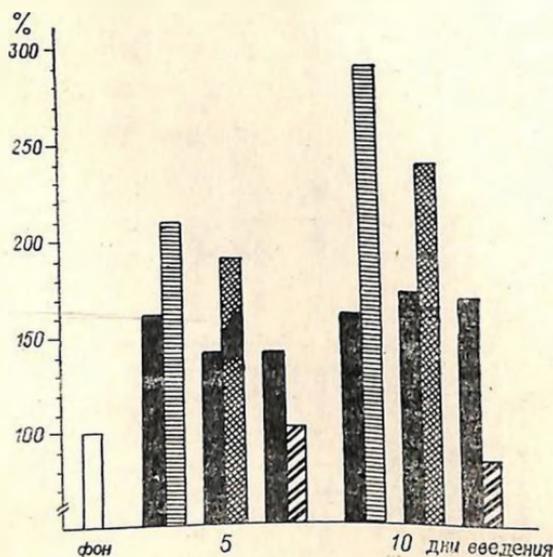


Рис. 3. Влияние 1-триптофана, dl-5-окситриптофана и dl-п-хлорамфетамина на количество секретированного молока (обозначения те же, что и на рис. 1)

В отличие от первых двух серий в третьей применили блокатор синтеза серотонина dl-п-хлорамфетамин. При этом отмечалось достоверное снижение в гипоталамусе концентрации серотонина—на 45,8 и 37,4% и 5-ОИУК—на 34,7 и 25,9% по сравнению с контролем соответственно на 5- и 10-й день опыта. Одновременно в гипоталамусе подопытных крыс значительно повышалась концентрация дофамина и норадреналина—в среднем на 88 и 84,5% соответственно (таблица), что тормозило синтез и секрецию пролактина. Содержание пролактина в аденогипофизе под действием dl-п-хлорамфетамина снижалось на 44,7% на 5-й день опыта, а на 10-й эта разница с контролем была еще большей—61,7% (рис. 1). Выброс пролактина в кровь подавлялся на 45,3 и 64,1% соответственно на 5-й и 10-й дни опыта (рис. 2), что привело к заметному снижению под действием dl-п-хлорамфетамина секреции молока (рис. 3).

Источником гипоталамического серотонина, стимулирующего секрецию пролактина, являются серотонинергические нейроны дорсальных и центральных верхних ядер шва, аксоны которых иннервируют гипоталамус [10, 11]. Высокая концентрация серотонина обнаружена в аркуатных, супрахиазматических и преамиллярных ядрах гипоталамуса [12]. От аркуатного ядра начинается тубероинфундибулярный дофаминергический (ТИД) путь, состоящий из коротких нейронов, терминали которых расположены в наружном слое срединного возвышения и тесно контактируют с капиллярами гипофизарных портальных сосудов [13].

В наших опытах длительная фармакологическая активация серотонинсодержащих структур гипоталамуса, выражающаяся в увеличении концентрации серотонина и его метаболита 5-ОИУК, сопровождалась значительным снижением содержания дофамина и норадреналина в этой области, тогда как при угнетении d¹-п-хлорамфетаминном синтеза серотонина, одновременно со спадом концентрации серотонина и 5-ОИУК, наблюдался подъем уровня катехоламинов в гипоталамусе (таблица).

Аналогичная закономерность обнаруживалась нами ранее при применении веществ, блокирующих рецепторы дофамина—при этом снижении концентрации катехоламинов в гипоталамусе приводило к повышению уровня серотонина [14].

Такие противоположные изменения в обмене серотонина и катехоламинов в гипоталамусе с учетом морфофункциональной взаимозависимости соответствующих структур можно объяснить механизмом реципрокных взаимоотношений между катехоламинергическими и серотонинергическими системами мозга, благодаря чему снижение активности одной системы сопровождается повышением активности другой и наоборот [15].

Важность серотониновой иннервации гипоталамуса в регуляции секреции пролактина у лактирующих животных показана экспериментами, в которых определялось содержание серотонина в различных областях мозга во время сосания. Через несколько минут после начала сосательного стимула параллельно с резким повышением концентрации пролактина в плазме увеличивался обмен серотонина в гипоталамусе и оставался повышенным на всем протяжении сосания. При этом в других областях мозга концентрация серотонина не изменялась [16], и наоборот, ингибирование биосинтеза серотонина п-хлорфенилаланином способствовало блокаде подъема пролактина в крови в ответ на сосание [3]. Установлено уменьшение высвобождения дофамина в сосуды ножки гипофиза в период сосания и показано, что концентрация дофамина в гипофизарной портальной крови значительно снижалась во время стимуляции нервного ствола молочной железы; при этом концентрация пролактина в крови увеличивалась почти 7-кратно [17]. Интересны факты, полученные некоторыми исследователями, о том, что исключение дофаминергического звена путем подавления синтеза доф-

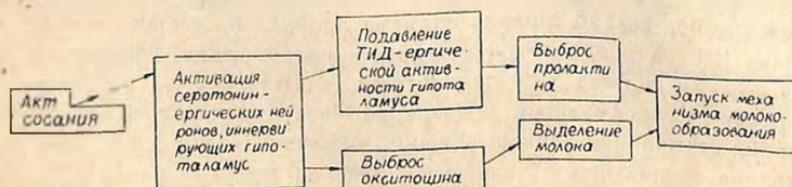
амина или блокирования его рецепторов предотвращало действие центрального серотонина в активировании секреции пролактина [18].

Суммируя и сопоставляя литературные данные с нашими исследованиями, можно заключить, что повышение активности серотонинергических нервных структур гипоталамуса (во время сосания, во сне или фармакологически) в силу реципрокных взаимоотношений снижает дофаминергическую активность гипоталамуса; таким образом, снимается (или уменьшается) тормозящее влияние дофамина на пролактинсекретирующие клетки аденогипофиза, что приводит к быстрому уменьшению гипофизарных запасов пролактина с выбросом его в кровь.

Сведений о влиянии серотонина на синтез пролактина в литературе нами не обнаружено. Косвенным показателем уровня биосинтеза пролактина является его содержание в аденогипофизе с учетом выброса в кровь. Хроническая серотонинергическая стимуляция способствовала значительному увеличению пролактина в аденогипофизе (рис. 1). Учитывая роль серотонинергического звена в выбросе пролактина в кровь и то, что серотонин сам оказывает [4, 6], можно полагать, что такое повышение является вторичным и происходит в ответ на хроническое увеличение выброса пролактина в кровь. Это подтверждают и опыты с применением dl-п-хлорамфетамин, когда подавление активности серотонинергического звена уменьшает секрецию пролактина, способствуя перестройке пролактинсекретирующих клеток на более низкий уровень синтеза гормона (рис. 1).

Выявлена прямая зависимость между интенсивностью обмена мозгового серотонина и количеством секретированного молока (рис. 3). Подобная взаимосвязь осуществляется, по крайней мере, двумя путями: секрецией пролактина и выбросом окситоцина, действующих на разные этапы цикла молокообразования—секрецию молока и молокоотдачу. Немедленный выброс пролактина и окситоцина в ответ на сосание—общепризнанный факт. Торможение синтеза серотонина п-хлорфенилаланином блокирует выброс в ответ на сосание не только пролактина, но и окситоцина [19, 20], из чего можно заключить, что серотониновое звено необходимо для рефлексов, усиливающих секрецию как пролактина, так и окситоцина.

Таким образом, комплексный механизм нейроэндокринных изменений в ответ на сосание может быть представлен следующим образом:



Сосательные стимулы (импульсы) через определенные восходящие нейрональные пути в спинном мозгу передаются на серотонинергиче-

ские нейроны ядер шва, иннервирующие гипоталамус; здесь происходит торможение тубероинфундибулярных дофаминовых нейронов с выбросом гипофизарного пролактина в кровь и активация нейросекреторных клеток, продуцирующих окситоцин, с быстрым подъемом его содержания в крови. Последний обеспечивает процесс молокоотдачи, а циркулирующий в крови пролактин, попадая в ткань молочной железы, участвует в запуске нового цикла молокообразования.

INVOLVEMENT OF SEROTONIN IN HYPOTHALAMIC CONTROL OF PROLACTIN AND MILK SECRETION

*ALIEV M. H., RAGIMOVA, SH. A.

A. I. Karayev Institute of Physiology, Azerbaijan Academy of Sciences, Baku

The precursors of serotonin-L-tryptophan and DL-5-hydroxytryptophan and the blocator of serotonin synthesis-DL-p-chloramphetamine have used to study the hypothalamic regulation of prolactin and milk secretion.

The metabolism of serotonin in hypothalamus is enhanced due to the application of serotonin precursors and is accompanied by a drop in the level of catecholamines in the area, increase in prolactin concentration both in adenohipophysys and in blood and elevated milk secretion. In the case of p-chloramphetamine the situation is reverse.

It's suggested that the stimulating effect of serotonin on the formation and secretion of prolactin is mediated by suppression of dopaminergic activity in hypothalamus. The role of hypothalamic serotonin in the regulation of milk secretion is discussed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ben-Jonathan N. J. *Reprod. Fert.*, 58, 2, 501—512, 1980.
2. Goldsmith P. C., Cronin M. J. *J. Histochem. Cytochem.*, 27, 1205—1207, 1979.
3. Kordon C., Blake C. A., Terkel J., Sawyer C. *Neuroendocrinology*, 13, 213—223, 1973.
4. Birge C. A., Jacobs L. S., Hammer C. T., Daughaday W. H. *Endocrinology*, 86, 120—130, 1970.
5. Kambert J. A., Mical R. S., Porter J. C. *Endocrinology*, 88, 1288—1293, 1971.
6. Lamberts S. W. J., MacLeod R. M. *Endocrinology*, 103, 287—295, 1978.
7. Коган М. Б., Нечаев Н. В. *Лаб. дело*, 5, 301—303, 1979.
8. Курц М., Надь И., Бароняи П. *Проблемы эндокринологии*, XV, 6, 63—39, 1969.
9. Рокицкий П. Ф. *Биологическая статистика*, Минск, Изд-во Высшая школа, 1973.
10. Advois J. P., Simpkins J., W., Bennett J., Meites J. *Life Sci.*, 24, 4, 359—366, 1979.
11. Weiner R. J., Ganong W. F. *Physiol. Rev.*, 58, 4, 914, 1978.
12. Saavedra J. M. *Federation Proc.*, 36, 2134—2141, 1977.
13. Fuxe K., Hokfelt T. *Acta Physiol. Scand.*, 66, 245—246, 1966.
14. Алуца М. Г., Исмаилов Ю. С. *Изв. АН АзССР, Серия биол. наук.*, 1, 99—103, 1981.
15. Громова Е. А. *Эмоциональная память и её механизмы*, М., Наука, 1980.
16. Mena F., Enjalbert A., Carbonell L., Priam M., Kordon C. *Endocrinology*, 99, 445—452, 1976.

17. *Greef W. J. de, Plotsky P. M., Neill J. D.* Neuroendocrinology, 32, 4, 229—233, 1981.
18. *Krulich L., Coppings R. J.* Neuroendocrinology, 30, 3, 133—138, 1980.
19. *Richard Ph., Moss F.* Biol. cell. process. neurosecret. hypothalam. Colloq. Bordeaux, Paris., 1977, p. 63—78, 1978.
20. *Moss F., Richard Ph.* Neuroendocrinology, 28, 138—144, 1979.

Институт физиологии
им. А. И. Караева АН АзССР, Баку

Поступила 7. IX 1982