



УДК 577.17—612.822.1—616.895.8—615.787

**ПРОЛАКТИН: НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ И
ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ****ГАМАЛЕЯ Н. Б., КУДИНОВА Е. В.**

Всесоюзный научно-исследовательский институт общей и судебной психиатрии
им. В. П. Сербского, Москва

Представлен обзор известных на сегодняшний день сведений о пептидном гормоне передней доли гипофиза—пролактине. Подробно рассмотрены вопросы связи секреции пролактина с функцией различных нейрохимических систем мозга: дофаминергической, серотонинергической, холинергической, ГАМКергической. Представлены данные о влиянии на секрецию пролактина вазоинтестинального пептида, опиоидных пептидов. В свете рассмотренных нейрохимических аспектов секреции пролактина обсуждаются механизмы влияния на нее ряда психотропных препаратов (нейролентиков, опиатов, стимуляторов ЦНС). Представлены сведения о характере изменения секреции пролактина при некоторых психопатологических состояниях (шизофрении, депрессивных расстройствах, алкоголизме).

В последнее время среди исследователей, занимающихся биологическими основами психических заболеваний, возрос интерес к гормону передней доли гипофиза—пролактину (ПЛ), что связано с участием в регуляции его выделения нейромедиаторов, прежде всего, дофамина (ДА). Изменениям же в системе ДА отводится ведущая роль в механизме развития шизофрении и ряда других психических расстройств [1—3]. Нарушения секреции ПЛ, выявляемые при исследовании крови больных, отражают изменения обмена нейромедиаторов в мозгу и позволяют приблизиться к расшифровке центральных механизмов психических расстройств. Отмечено и обратное влияние изменения уровня ПЛ в крови на высвобождение ДА из нервных окончаний гипоталамуса [4].

Важным является также обнаружение высокой корреляционной связи между повышением уровня ПЛ в крови и терапевтической эффективностью нейролентических препаратов у больных шизофренией [5], которая, возможно, является более адекватным показателем терапевтической эффективности, чем непосредственное измерение концентрации препаратов в плазме [6]. Следует учесть и относительную простоту определения уровня ПЛ в крови. Несомненно важность изучения влияния новых психотропных препаратов на секрецию ПЛ, измерение уровня которой позволяет проводить быстрый скрининг терапевтически эффектив-

ных средств [6]. В некоторых случаях определение уровня секрета ПЛ может также сравнительно рано выявить появление ряда побочных эффектов лечения нейролептическими препаратами. К примеру, отмечено, что за 1—2 недели до появления паркинсонических осложнений при длительном применении хлорпромазина происходило повышение секреции ПЛ, своевременное определение содержания которого позволило бы предотвратить нежелательные эффекты.

Приведенные факты показывают важность исследований секреции ПЛ для психофармакологии и психиатрии.

ПЛ имеет молекулярную массу 20 кД и является однопепочным пептидом с тремя дисульфидными мостиками [7]. У людей ПЛ вместе с другими гормонами влияет на развитие молочных желез, секретно и выделение молока, участвует в регуляции функции половых желез. Базальный уровень секреции ПЛ у женщин выше, чем у мужчин, повышается во время сна и варьирует на протяжении менструального цикла [8].

Определенные физиологические стимулы, как, например, сосание у лактирующего животного, вызывает быстрое и выраженное увеличение секреции ПЛ, опосредованное, вероятно, влиянием на системы ДА, норадреналина (НА) и гормоны, участвующие в регуляции его секреции. Существуют, однако, и другие состояния, при которых наблюдаются изменения секреции ПЛ, прежде всего, стресс, всегда приводящий к повышению его уровня в плазме крови [9]. Интересная корреляция была отмечена также у различных видов млекопитающих между концентрацией ПЛ в плазме и «социальным» поведением. У обезьян, к примеру, уровень ПЛ был обратно пропорционален степени их «общественного господства» в условиях полувольности [10].

Нейрохимические аспекты секреции ПЛ. Гипофизарные клетки, секретирующие ПЛ, подвержены одновременному стимулирующему и ингибирующему влиянию со стороны гипоталамуса. У млекопитающих, однако, ингибиторные факторы оказывают преобладающее действие. Любые хирургические и фармакологические вмешательства, приводящие к разрыву гипоталамо-гипофизарных связей (пересадка гипофиза и портальных сосудов, повреждение срединной возвышенности гипоталамуса), приводят к быстрому повышению секреции ПЛ [9]. Ингибиторный контроль во многом зависит от секреции ДА тубероинфундибулярной системой гипоталамуса. Исследования Millard и соавт. [11] и Brown и соавт. [12], применивших на людях блокатор ДА периферического действия—домперидон, подтвердили роль ДА-системы, расположенной по внешнюю сторону ГЭБ (то есть дистальной части аксонов тубероинфундибулярной системы или ДА-рецепторов гипофиза), в регуляции секреции ПЛ гипофизом. Изучение секреции ПЛ у младенцев-анэнцефалов без идентифицированной ткани гипоталамуса в ответ на однократное введение хлорпромазина также показало, что нейролептик стимулирует высвобождение ПЛ, действуя непосредственно на гипофиз [13]. Показано присутствие ДА в гипофизарной портальной системе, равно как и в передней доле гипофиза. ДА, введенный непосредственно в порталь-

ную систему, снижал высвобождение ПЛ *in vivo* [14]. Предполагают, что ДА может угнетать секрецию ПЛ двумя путями: проникновением в длинные портальные сосуды, связывающие срединную возвышенность с передним гипофизом, и через короткие портальные сосуды, соединяющие заднюю и переднюю доли гипофиза [15]. В передней доле гипофиза были обнаружены специфические рецепторы для ДА [16]. Свойства ДА-рецепторов, расположенных на клетках, секретирующих ПЛ, были сходными со свойствами центральных ДА-рецепторов. В частности, они имели одинаковое сродство к ДА. Nansel и соавт. [17] показали, что ДА в передней доле гипофиза связан с гранулами, секретирующими ПЛ. Эти наблюдения подкрепляют точку зрения, что при физиологических условиях ДА действует на гипофиз непосредственно и угнетает секрецию ПЛ.

Что касается влияния НА на секрецию ПЛ, то в низких дозах был отмечен стимулирующий эффект, тогда как в высоких—ингибирующий. Однако микроинъекции НА в гипофиз не влияли на уровень секреции ПЛ [18]. Показано, что β -2-адренергические рецепторы не вовлечены в процесс активации секреции ПЛ [19].

Внутрижелудочковое введение серотонина (5-ОТ) животным или системное введение 5-окситриптофана и L-триптофана животным и человеку стимулировало высвобождение ПЛ [20, 21]. Рядом исследователей было изучено взаимоотношение дофамин- и серотонинергических механизмов в регуляции секреции ПЛ. При введении крысам препаратов, влияющих на различные фазы обмена 5-ОТ и ДА было обнаружено, что 5-ОТ может стимулировать высвобождение ПЛ через ингибирование дофаминергических нейронов [22]. Garthwaite и Hagen [23], однако, получили доказательства того, что серотонинергическая стимуляция повышает высвобождение ПЛ посредством пролактин-релизинг фактора (ПРФ). Метаноловые экстракты плазмы и гипоталамуса крыс высвобождали ПЛ из полугипофизов крыс *in vitro* в линейной зависимости от дозы. Уровни ПЛ и ПРФ-подобной активности в плазме значительно возрастали после серотонинергической стимуляции, стимуляция же ДА-рецепторов бромкриптином или блокада ДА-рецепторов хлорпромазином не изменяли ПРФ-подобную активность, несмотря на их влияние на высвобождение ПЛ. Ингибитор обратного захвата 5-ОТ-флуоксетин и непосредственный предшественник синтеза 5-ОТ-5-окситриптофан—увеличивали как содержание ПЛ в плазме, так и ПРФ-подобную активность. Ни то, ни другое вещество, ни их комбинация не стимулировали непосредственно высвобождение ПЛ из гипофизов крыс *in vitro*. Авторы приходят к выводу, что серотонинергическая стимуляция повышает высвобождение ПЛ посредством ПРФ. ПРФ-подобная активность в плазме была устойчивой и характеризовалась термостабильностью. При хроматографии на сефадексе G-25 она выявлялась вблизи рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона и ингибирующего фактора соматотропного гормона.

Холинергическая система оказывала ингибиторное влияние на секрецию ПЛ у кастрированных крыс [24]. У человека холинергические

механизмы, по всей вероятности, не влияют на базальную секрецию ПЛ [25], но угнетают его высвобождение в условиях блокады ДА-рецепторов галоперидолом или угнетения дофаминергической передачи морфином. Изучение влияния на секрецию ПЛ у крыс и человека блокады гистаминовых H_2 -рецепторов выявило повышение сывороточного уровня гормона в случае внутривенного (200 мг) или перорального (1000 мг) введения циметидина. Уровень других исследованных гормонов при этом не изменялся [26].

Наряду с биогенными аминами и ацетилхолином секреция ПЛ модулируется также другими нейроактивными соединениями, нейрогормонами и нейропептидами. Melis и соавт. [27], к примеру, показали, что ГАМК оказывает стимулирующее влияние на секрецию ПЛ у людей при одновременном внутривенном введении с ДА, была выявлена отрицательная корреляция между концентрацией ГАМК в СМЖ и уровнем ПЛ в плазме [28]. В опытах *in vitro* при инкубации агониста ГАМК мусцимола с передней долей гипофиза происходило значительное угнетение спонтанного высвобождения ПЛ, не зависящее от ДА-системы [29]. На основании изучения влияния ГАМК на высвобождение ПЛ гипофизом у сывариэктомизированных крыс Costa и соавт. [30] выдвинули гипотезу о ее прямом ингибирующем действии.

Важное значение для секреции ПЛ аденогипофизом имеет Ca^{2+} [31, 32]. В ингибиторном действии ДА на секрецию ПЛ играет роль модуляция распределения внутриклеточного Ca^{2+} . Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ, тиреолиберин) стимулирует высвобождение ПЛ, что связано, главным образом, с повышением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , влияющей, в свою очередь, на метаболизм cAMP [33]. Работами Grosvehor и соавт. [34] показано, что процесс высвобождения ПЛ из гипофизарных клеток включает два этапа: трансформацию внутри железы (переход медленно метаболизируемого пула ПЛ в быстро метаболизируемый) и высвобождение из железы. ТРГ способствует высвобождению ПЛ на втором этапе, то есть уже после его трансформации в быстро метаболизируемый пул. ДА способен угнетать аденилатциклазу, с чем связана, вероятно, блокада этапа трансформации. Поскольку ДА снижает уровень внутриклеточного Ca^{2+} блокируя его приток, он способен также угнетать и второй этап—высвобождение быстро метаболизируемого пула ПЛ из железы. Такой механизм действия ДА может отчасти объяснить его антагонистическое влияние по отношению к гормонам, высвобождающим ПЛ—ТРГ и вазоактивному кишечинальному пептиду (ВИП), которые повышают внутриклеточный уровень Ca^{2+} непосредственно или в результате влияния на cAMP.

ВИП, первоначально обнаруженный в желудочно-кишечном тракте, локализуется также в пределах гипоталамуса, гноталамо-гипофизарной портальной системы и аденогипофиза, что указывает на его возможную роль в регуляции функции гипофиза. Vijayan и соавт. [35] показали, что ВИП стимулирует высвобождение ряда аденогипофизарных гормонов, включая ПЛ, *in vivo*, но не *in vitro*. Было сделано заключение, что

ВНП влияет на секрецию гормонов гипофиза в результате не прямых механизмов. Ruberg и соавт. [36], однако, продемонстрировали прямое стимулирующее действие ВНП на высвобождение ПЛ из подтипифазов крыс *in vitro*. Было показано [37], что ПЛ-секретирующие клетки у мышей исключительно чувствительны к ВНП, который стимулирует как высвобождение ПЛ, так и синтез 3',5'-сАМР. Действие ВНП и ТРГ на высвобождение ПЛ оказалось аддитивным, чего не отмечалось в отношении образования сАМР. Следовательно, конечный биологический эффект, вызываемый ВНП, находится под контролем сАМР-зависимого процесса.

Имплантация капсул с ПЛ в срединную возвышенность гипоталамуса крыс [38] или периферическая инъекция бычьего ПЛ [39] приводили к снижению эндогенной секреции ПЛ, что свидетельствовало о его способности подавлять собственную секрецию. Подобное угнетение высвобождения гормона может быть вызвано повышением обмена ДА в срединной возвышенности, что подкрепляется повышенным обменом ДА в этой области в ответ на периферическое введение ПЛ. Таким образом, можно сформулировать гипотезу, согласно которой повышение уровня ПЛ в сыворотке прямо или косвенно приводит к увеличению высвобождения ДА из катехоламинергических нервных окончаний в срединной возвышенности, что, в свою очередь, снижает выделение ПЛ из передней доли гипофиза [4].

Показано, что между уровнями содержания ПЛ в сыворотке и СМЖ у крыс и человека имеется отчетливая положительная корреляция [28], свидетельствующая о том, что СМЖ может служить источником ПЛ для нервных структур, принимающих участие в регуляции его секреции. Для экспериментального подтверждения указанной гипотезы Nicholson и соавт. [4] использовали активность тирозингидроксилазы в срединной возвышенности как показатель активности дофаминергических нервных окончаний. Было установлено, что повышение концентрации ПЛ в СМЖ после подкожного введения крысам бычьего ПЛ приводит к угнетению секреции ПЛ передней долей гипофиза, сопровождаемому повышением активности дофаминергических терминалей в пределах срединной возвышенности. Нервные структуры, участвовавшие в регуляции секреции ПЛ, реагировали на воздействие ПЛ как такового. Ауторегуляция пролактином собственной секреции имела определенный скрытый период, более характерный для тонического, чем для фазного ингибиторного контроля. Особенно чувствительными к ПЛ оказались дофаминергические терминалы в срединной возвышенности, а не в прионтической зоне.

Важными участками регуляции действия гормонов являются гормональные рецепторы. Показано, что рецепторами для ПЛ служат гликопротеины с M_r субъединиц около 70 кД. Антитела к пролактиновым рецепторам специфически блокируют связывание именно этого гормона с соответствующим рецептором, а также действие ПЛ на ткань-мишень *in vitro* и *in vivo* [40, 41]. Одним из физиологических механиз-

мов, посредством которого предотвращается накопление ПЛ при резком прекращении секреции гормонов, является быстрая деградация ПЛ в гипофизе.

Психофармакологические аспекты секреции ПЛ. Учитывая перечисленные выше влияния на секрецию ПЛ изменений в системах различных нейромедиаторов, можно объяснить механизм действия на нее определенных психотропных препаратов. Например, предшественник дофамина—L-ДОФА, а также апоморфин и его производные, являющиеся стимуляторами ДА-рецепторов, приводят к снижению уровня ПЛ в сыворотке крыс [42]. Амфетамин и метилфенидат—агонисты дофамина непрямого действия с различными механизмами пресинаптических эффектов на ДА-нейроны в мозгу—приводят к увеличению концентрации ДА в синаптической щели и последующему повышению стимуляции постсинаптических ДА-рецепторов. Однако, несмотря на многие черты сходства между фармакологическими эффектами этих двух препаратов, имеются незначительные отличия, которые связывают с их неодинаковым действием на ДА-нейроны. Амфетамин влияет на устойчивый к резерпину пул вновь синтезированного ДА, тогда как метилфенидат облегчает стимулированное электрическим импульсом высвобождение ДА из резерпинчувствительного пула [43]. Известно, что резерпин вызывает повышение уровня ПЛ в сыворотке. Clemens и Fuller [43] сравнили способность амфетамина и метилфенидата противодействовать повышению вызванного резерпином уровня ПЛ в сыворотке. Сами по себе ни амфетамин, ни метилфенидат не снижали уровня ПЛ в сыворотке. Амфетамин, но не метилфенидат, обладал способностью блокировать повышение концентрации ПЛ в ответ на действие резерпина. Таким образом, нейроэндокринный эффект может быть использован для дифференцирования стимуляторов ЦНС из группы метилфенидата от стимуляторов из группы амфетамина.

Наоборот, антагонисты ДА-рецепторов, как, например, нейролептические препараты амназин, пимозид, галоперидол, повышают секрецию ПЛ [44, 45]. Были также выявлены половые различия в чувствительности механизмов, контролирующих секрецию ПЛ, к действию блокаторов ДА-рецепторов. У кастрированных крыс-самок гиперпролактинемия в ответ на введение амназина была выражена сильнее, чем у кастрированных самцов. Базальный уровень ПЛ в крови у тех и других животных был сходным, а в гипофизе у самок выше, чем у самцов [44]. Повышение секреции ПЛ под действием галоперидола может усиливаться под влиянием лютин и диазепам.

Дофаминергический и серотонинергический антагонист метилтепина—малеат вызывал у людей быстрый подъем уровня ПЛ в сыворотке крови, уровень гормона роста при этом не изменялся [46]. Было показано также, что психотомиметические вещества индоламинового и мескалинового типов повышают секрецию ПЛ у крыс путем прямой стимуляции серотониновых рецепторов [47].

Морфин и другие опиатные вещества могут повышать уровень ПЛ

у животных *in vivo* после периферического или внутрижелудочкового введения [48]. Не ясно, однако, действуют ли эти вещества на гипофиз прямо или опосредованно через гипоталамус [49]. Опыты *in vitro* [50, 51] с морфином и эндогенным морфиноподобным пептидом Met-энкефалином показали, что они не стимулируют высвобождение ПЛ и не устраняют блокирующего влияния ДА на высвобождение ПЛ. Поэтому была выдвинута гипотеза о том, что вызываемое опиатами повышение уровня ПЛ не связано с непосредственным действием на гипофиз. Ряд авторов считает, что вызываемое опиатами высвобождение ПЛ осуществляется с помощью гипоталамических механизмов и связано с уменьшением активности дофаминергической системы в срединной возвышенности [52—54].

Результаты проведенных исследований несколько отличаются в зависимости от путей введения опиатов, которые оказывают большее влияние на высвобождение ПЛ при внутривенном и внутрижелудочковом введении. При этом β -эндорфин действует сильнее, чем Met- или Leu-энкефалины. Введение β -эндорфина снижает скорость обмена ДА в срединной возвышенности и увеличивает концентрацию ПЛ в сыворотке крови почти в 10 раз [52]. Пентапептиды быстрее метаболизируются в сравнении с β -эндорфином, и поэтому они действуют эффективно только тогда, когда используются их стабильные аналоги.

Изучению роли различных нейрохимических систем в регуляции секреции ПЛ в зависимости от возраста посвящена работа Forman и соавт. [55]. Исследование влияния различных препаратов центрального действия на секрецию ПЛ у молодых (3—4 мес.) и старых (18—19 мес.) крыс-самцов показало, что гипоталамический дофаминергический контроль является важным фактором в угнетении секреции ПЛ у старых крыс, в то время как серотонин и опиаты становятся с возрастом менее эффективными стимуляторами его секреции.

Секреция ПЛ при психопатологических состояниях. Изменения базального уровня ПЛ в плазме, суточных колебаний его секреции, а также секреторной реакции в ответ на введение различных веществ могут сопровождать определенные психопатологические состояния, как, например, шизофрению и аффективные расстройства, а также, по всей вероятности, и алкоголизм. Рядом исследователей успешно применяются нейроэндокринные методы в качестве нового подхода к изучению активности дофаминергических рецепторов у человека. Метод основан на том, что секреция определенных гормонов (например, ПЛ или гормона роста) частично регулируется центрально расположенными дофаминергическими нейронами. Концентрация же этих гормонов легко измеряется в крови. Поэтому по уровню базальной секреции ПЛ, а также по характеру влияния на эту секрецию различных агонистов и антагонистов ДА-рецепторов, можно сделать заключение о состоянии ДА-рецепторов и запасов ДА в мозгу человека при жизни.

Результаты исследований секреции ПЛ у больных шизофренией можно суммировать следующим образом. По базальным уровням ПЛ в

плазме больные хронической формой шизофрении, как получавшие нейролептические препараты, так и не принимавшие никаких лекарств в течение месяца, не отличались практически от здоровых [56, 57]. При этом у больных хронической формой шизофрении, лечившихся нейролептическими препаратами на протяжении 5—25 лет, не было выявлено корреляции уровней ПЛ с длительностью или дозировкой нейролептического лечения, характером психопатологических синдромов и наличием или отсутствием побочных эффектов терапии (двигательной заторможенности, паркинсонизма) [58]. Выявление в большинстве случаев нормальных базальных уровней ПЛ у больных шизофренией предполагает, по мнению авторов, развитие толерантности ДА-рецепторов в тубероинфундибулярной системе. Влияние истощения лактотрофных клеток как причины низких уровней ПЛ было исключено, поскольку инъекция тиреотропного гормона (сильного стимулятора секреции ПЛ), вызвала значительное повышение секреции ПЛ как у мужчин, так и у женщин. Адаптация тубероинфундибулярной системы подтверждается фактом исчезновения корреляции уровня ПЛ с длительностью и дозировкой нейролептического лечения или с наличием экстрапирамидных симптомов.

На основании имеющихся данных об отсутствии различий в базальных уровнях ПЛ между больными шизофренией и здоровыми можно прийти к заключению об отсутствии при шизофрении нарушений в тубероинфундибулярной ДА-системе. Антипсихотическое действие нейролептических препаратов проявляется в других дофаминергических системах, к примеру, в мезолимбических и мезокортикальных трактах [58], что подкрепляется данными Bowers и Rozitis [59], выявившими развитие толерантности к нейролептикам в хвостатом ядре, но не в лимбической или гипоталамической областях. Сходные результаты получены Julon и соавт. [60], наблюдавшими четкое развитие толерантности в nigro-стриатной системе, лишь незначительные явления привыкания в мезолимбической и отсутствие толерантности в мезокортикальных системах. Отмечены также большие различия в чувствительности этих трех дофаминергических систем к длительной импрегнации нейролептиков, указывающие на важность хронических экспериментов, поскольку возможность перенесения результатов кратковременных влияний на долговременные ограничена. Особенно это касается шизофрении, которая является в большинстве случаев хроническим заболеванием.

Исследование секреции ПЛ в ответ на тестовые дозы агонистов ДА (апоморфин, L-ДОФА) позволило выявить усиленную гормональную реакцию у больных острой формой заболевания [8], которая может указывать на повышенную чувствительность ДА-рецепторов. У большинства больных хронической формой шизофрении было выявлено снижение реакции ПЛ в ответ на введение агонистов ДА-рецепторов, которое связывается с длительным применением нейролептических препаратов [8, 58].

ПЛ может и сам по себе играть важную роль или являться углубляющим фактором в патогенезе шизофрении. Эти наблюдения основы-

вались на данных о том, что ПЛ стимулировал синтез простагландинов, которые, по данным Houghton [61], играют определенную роль в возникновении шизофрении. Кроме того, установлено стимулирующее действие ПЛ на скорость обмена ДА в тубероинфундибулярной системе [4]. Можно полагать, что этот гормон в равной степени мог бы стимулировать активность и мезокортикальных дофаминергических нейронов. Следует, однако, подчеркнуть, что влияние ПЛ на активность ДА-нейронов в других системах, помимо тубероинфундибулярной, пока не доказано.

Секреция ПЛ также изучалась у больных депрессиями. Что касается базальных уровней ПЛ в плазме при депрессии, то данные различных исследователей оказались противоречивыми [62]. Asnis и соавт. [63] при оценке базальных уровней ПЛ у группы больных депрессией в период обострения заболевания и после выздоровления склонны объяснять полученные результаты снижением у больных депрессией серотонинергического тонуса.

Gold и соавт. [64] показали, что прием L-ДОФА снижал концентрацию ПЛ в сыворотке больных депрессией в большей степени, чем здоровых, а в сыворотке больных биполярной формой заболевания в большей степени, чем монополярной. Повышенную реакцию секреции ПЛ в ответ на введение L-ДОФА можно связать с гиперчувствительностью ДА-рецепторов.

В некоторых работах отмечено снижение у больных депрессией реакции ПЛ на введение ТРГ [65, 66]. В то же самое время Macda и соавт. выявили ее повышение при депрессии и обнаружили выраженный подъем уровня содержания ПЛ в плазме вслед за введением ТРГ у 4 женщин в маниакальном состоянии по сравнению со здоровыми [67]. При этом исходные уровни ПЛ в плазме у больных и здоровых людей не отличались между собой.

У больных депрессией проводили также исследование суточных колебаний уровня ПЛ в сыворотке [68]. Был выявлен различный характер суточной секреции ПЛ у больных депрессией и здоровых: у больных отмечалось статистически значимое повышение уровня ПЛ вечером, за несколько часов до сна. Уровень ПЛ в утренние часы у больных депрессией был слегка выше, чем у здоровых. Кроме того, у больных отмечалось увеличение по сравнению со здоровыми относительного прироста уровня ПЛ с момента одного определения до другого, что указывает на вероятную связь между суточными колебаниями настроения, характерными для эндогенной депрессии, и изменениями нормального ритма секреции ПЛ.

Из литературных данных известно, что средние дозы алкоголя (50 г перорально) вызывают подъем уровня ПЛ у здоровых людей. Однако те же дозы алкоголя не вызывают подъема уровня ПЛ у алкоголиков [69]. Определение концентрации ПЛ у здоровых мужчин в течение 20 ч после однократного приема большой дозы алкоголя (1,5 г/кг перорально) на фоне введения стимулятора секреции ПЛ — ТРГ (200 мкг внутривенно) показало, что в период абстиненции повышение секреции ПЛ в от-

вет на введение ТРГ полностью отсутствовало, тогда как во время алкогольной интоксикации наблюдался небольшой подъем уровня ПЛ [70]. Сделано предположение, что симптомы «отнятия» связаны с увеличением дофаминергической активности в гипоталамусе. Об ингибиторном влиянии этанола на секрецию ПЛ гипофизом даже на ранних стадиях алкогольной интоксикации сообщили Linnoila и соавт. [66].

Таким образом, секреция ПЛ тесно связана с функционированием нейромедиаторных систем в мозгу. Использование нейроэндокринного подхода для изучения механизмов развития различных психических расстройств у человека позволяет получать информацию о нейрохимических процессах в мозгу при жизни на основании исследования периферических жидкостей организма (крови, СМЖ). Исследования в этой области продолжаются и расширяются. Измерение уровня содержания ПЛ в крови больных психическими расстройствами представляет интерес как для теоретической, так и практической психиатрии. Теоретическая значимость подобных исследований обусловлена двусторонней связью секреции ПЛ с центральными дофаминергическими механизмами, которые играют важную роль в патогенезе ряда психических расстройств. Большой интерес представило бы параллельное изучение секреции ПЛ в состоянии дофаминовой системы крови, поскольку в последнее время накапливается все больше данных о корреляции ряда биохимических показателей обмена дофамина в периферических жидкостях организма человека с определенными характеристиками клинического состояния больных [3, 71, 72]. В практической психиатрии определение концентрации ПЛ в крови больных может найти применение при подборе оптимальных доз психотропных препаратов.

PROLACTIN: NEUROCHEMICAL AND PSYCHOPHARMACOLOGICAL ASPECTS

GAMALEYA N. B., KUDINOVA E.

All-Union Institute of General and Forensic Psychiatry, USSR Academy of Medical Sciences, Moscow

The modern data on anterior pituitary hormone — prolactin are reviewed. Special attention is drawn to the connection between prolactin secretion and function of various neurochemical systems in the brain, such as dopaminergic, serotonergic, cholinergic, GABA-ergic. The data on the influence of vasointestinal and opioid peptides on prolactin secretion are presented. In view of the mentioned neurochemical aspects of prolactin secretion the effects of several psychotropic drugs (neuroleptics, stimulants, opioids) are discussed. The changes in prolactin secretion in some psychopathological states (schizophrenia, depressive disorders, alcoholism) are considered.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Crow T. J. Brit. Med. J., 1, 66—68, 1980.
2. Анохина Н. П., Гамалей Н. Б. Журн. невропатол. и психиатрии, 8, 1096—1105, 1979.
3. Анохина Н. П., Коган Б. М. Журн. невропатол. и психиатрии, 9, 1343—1347, 1981.
4. Nicholson G., Greeley G. H., Humm J., Youngblood W. W., Kizer J. S. Brain Res., 190, 447—457, 1980.
5. Kolakowska T., Braddock L., Wiles D., Franklin M., Gelder M. Brit. J. Psychiatry, 139, 400—412, 1981.
6. Langer G., Sachar E. J., Gruen P. H., Halpern F. S. Nature, 266, 639—640, 1978.
7. Kuska J. Pol. tyg. lek., 34, 1211—1214, 1979.
8. Rotrosen J., Angrist B. M., Gershon S., Sachar E. J., Halpern F. S. Psychiatry, 135, 444—445, 1979.
9. Kordon C., Ruberg M. Encephale, 5, 115—120, 1979.
10. Bowman L. A., Ditley S. R., Keverne E. B. Nature, 275, 56—58, 1978.
11. Hilland V. H., Bohnet H. G., Blank M. Endocrinologie, 77, 363—366, 1981.
12. Brown G. M., Verhaeghen H., Van Wimersma, Greidanus T. B., Brugmans J. Clin. Endocrinol., 15, 275—282, 1981.
13. Taga M., Minaguchi H., Sakamoto S. J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 53, 1081—1083, 1981.
14. Takahara J., Akimura A., Schally A. V. Endocrinology, 95, 462—465, 1974.
15. Ben-Jonathan N. J. Reprod. Fertil., 58, 501—512, 1980.
16. Caron M. G., Beaulieu M., Raymond V., Gagne B., Drouin J., Lefkowitz R. J., Labrie F. J. Biol. Chem., 253, 2214—2253, 1978.
17. Nansel D. D., Gudelsky G. A., Porter L. C. Endocrinology, 105, 1073—1077, 1979.
18. Scapagnini U., Nistico G.—In: Perspectives in endocrine psychobiology. (Ed. Brambilla V. F.), p. 228—286, Budapest, Akademia Kiado, 1978.
19. Bannet J., Lerer B., Ebstein R. P., Ben-David M., Belmaker R. H. Psychoneuroendocrinology, 6, 177—179, 1981.
20. Krulich L., Vijayan E., Coppings R. J., Giachetti A., McCann S. M., Mayfield M. A. Endocrinology, 105, 276—283, 1979.
21. Charney D. S. Psychopharmacology, 78, 38—43, 1982.
22. Lamberts S. W., Macleod R. M. Endocrinology, 103, 287—295, 1978.
23. Garthwaite T. L., Hagen T. C. Neuroendocrinology, 29, 215—220, 1979.
24. Ruiz de Galarreta C. M., Fanjul L. F., Meites I. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 168, 185—191, 1981.
25. Nathan R. S., Tabrizi M. A., Halpern F. S., Sachar E. J. Int. J. Chronobiol., 7, 4, 1981.
26. Arakelian M. C., Foglia V. G., Libertun C. Hormone and Metab. Res., 14, 147—150, 1982.
27. Melis G. B., Paoletty A. M., Mais V., Fioretty P. J. Endocrinol. Invest., 3, 445—448, 1980.
28. Bowers M. B., Meltzer H. Y., Heninger G. R. Life Sci., 31, 59—65, 1982.
29. Grandison L., Ynidott A.—In: Neuroact. Drugs Endocrinol., p. 213—222, Amsterdam, 1980.
30. Costa G., Trovato A., De Pasquale R., Forestieri A. M. Multidisciplin. Approach Brain Develop. Proc. int. Meet., Selva di Fasano, 1979, 559—552, Amsterdam, 1980.
31. Ray K. P., Wallis M. Mol. and Cell. Endocrinol., 28, 691—703, 1982.
32. Dudczak R., Watzhausi W. K., Bratusch-Marrain P. J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 56, 3, 603—607, 1983.
33. Priscilla S. Dannies Biochem. Pharmacology, 31, 28, 2845—2849, 1982.
34. Grosvenor C. E., Whitworth N. S., Mena F. Endocrinology, 108, 820—827, 1981.
35. Vijayan E., Samson W. K., Said S. I., Mc. Cann S. M. Endocrinology, 104, 53—57, 1979.
36. Ruberg M., Rotsztein W. H., Arancibia S. Eur. J. Pharmacol., 51, 319—320, 1978.

37. Gourji D., Bataille D., Vaucelin N. FEBS Lett. 104, 1651—1651, 1979.
38. Meites J., Clenens J. A. Vit. Horm., 30, 166—172, 1972.
39. Advis J. P., Hall T. R., Hodson C. A. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 155, 567—570, 1977.
40. Friesen H. G. Federat. Proc., 38, 2610—2614, 1979.
41. Dusanter-Fourt J., Djiane I., Houdebine L. M., Kelly P. Life Sci., 32, 407—412, 1983.
42. Gorewit R. C. Experientia, 37, 204—206, 1981.
43. Clemens J. A., Fuller R. W. Life Sci., 24, 2077—2081, 1979.
44. Takahashi S., Kawashima S., Nakabayashi K. Endocrinology (Japan), 26, 419—422, 1979.
45. Szijan I., Alonso G. E., Burdna J. A. Hormone and Metabol. Res., 14, 150—153, 1982.
46. Masala A., Devilla L., Delitala G. Panminera med., 21, 65—68, 1979.
47. Demisch L., Neubauer M. Psychopharmacology, 61, 361—363, 1979.
48. Miller R. J., Cuatrecasas P.—In: Neurochemical Mechanisms of Opiates and Endorphins. Adv. in Biochem. Psychopharmacol. (Eds. Loh H. H., Ross D. H.), 20, 187—245, 1979.
49. Simantov R., Snyder S. H. Brain Res., 124, 178—184, 1977.
50. Login J. S., MacLeod R. M. Eur. J. Pharmacol., 60, 253—255, 1979.
51. Enjalbert A., Ruberg M., Arancibia S., Prien M., Cordin C. Nature, 280, 595—597, 1979.
52. Van Vugt D. A., Bruni J. F., Sylvester P. M. Life Sci., 24, 2361—2368, 1979.
53. Collu R., Tache Y., Charpenet G. Pharmacol. Res. Commun., 12, 403—409, 1980.
54. Van Houten M., Posner B. I., Walsh R. J. Exp. Brain Res., 38, 455—461, 1980.
55. Forman L. J., Sonntag M. E., Miki N., Ramos T., Meites J. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 167, 354—358, 1981.
56. Retrosen J., Angrist B. M., Cathy C. Amer. J. Psychiatry, 135, 919—931, 1978.
57. Gold P. W. Psychopharmacol. Bull., 16, 35—38, 1980.
58. Nuber D., Finkheiner C., Fisher B., Achenheil M. Neuropsychobiology, 6, 181—189, 1980.
59. Bowers M. B., Rozitis A. J. pharmacol., 26, 743—745, 1974.
60. Julon L., Scatton B., Glowinsky J.—In: Adv. Biochem. Psychopharmacol. (Costa G. et al. eds.) 16, 617—624, New York, Raven Press, 1977.
61. Horrobin D. F. Lancet, 1, 936—937, 1977.
62. Carrol B.—In: Psychopharmacology. A generation of progress. (Lipton M. A. et al. eds.), New York, Raven Press, 1978.
63. Asnis G. M., Nathan R. S., Halbreich U. Amer. J. Psychiatry, 137, 1117—1118, 1980.
64. Gold P. W., Goodwin F. K., Wehr T. Lancet, 2, 1308—1309, 1976.
65. Ehrensting P. H., Kastin A. J., Schatch D. S. Amer. J. Psychiatry, 131, 714—718, 1974.
66. Linnoila M., Lamberg B. A., Rosberg G., Karonen S. L., Welin M. G. Acta Psychiat. Scand., 59, 536—544, 1979.
67. Maeda K., Tanimoto K., Yamaguchi N. N. Engl. J. Med., 301, 1400—1403, 1979.
68. Halbreich U., Grunhaus L., Menashe B. D. Arch. Gen. Psychiatry, 36, 1183—1186, 1979.
69. Marks V.—In: The effects of ethanol on the endocrine system (Ed. D. Richter) p. 153—167, London, University park Press Baltimore, 1980.
70. Ylikahri R., Huttunen M., Härkönen N. J. Clin. Endocrinol., 46, 715—720, 1978.
71. Анохина И. П., Козач Б. М., Мезенцева Л. П., Алазаде Н. В.—В сб. науч. трудов ВНИИОСП им. В. П. Сербского «Проблемы патогенеза психических заболеваний» (под ред. Г. В. Морозова), с. 3—18, М., 1979.
72. Гамалея Н. Б. Журн. невропатол. и психиатрии., 5, 700—708, 1981.

Поступила 18. IV 1983