

УДК 612.4

**ГОНАДОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИПОФИЗА У ВЗРОСЛЫХ КРЫС
С НАРУШЕННЫМ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ ГОРМОНАЛЬНЫМ БАЛАНСОМ****Н. А. Злобина**

Нарушение глюкокортикоидного баланса с помощью инъекций преднизолонa в возрасте 17-19 дней постнатального онтогенеза привело у взрослых животных к изменению суточной активности гонадотропной функции гипофиза. Максимальные объемы ядер гонадотропоцитов наблюдались на 6 часов позже, чем у контрольных животных. Эти изменения сопровождались подавлением суточных колебаний относительной площади пучково-сетчатой и мозговой зон надпочечника. Было изучено действие блокады синтеза серотонина с помощью инъекции парахлорфенилаланина (ПХФА) в ранний постнатальный период на активность гонадотропной функции гипофиза у взрослых крыс. Показано, что введение ПХФА в 17-19 дневном возрасте привело к подавлению суточных колебаний изменения объема ядер гонадотропоцитов гипофиза. Блокада синтеза серотонина в раннем онтогенезе, привела к подавлению суточных колебаний относительной площади пучково-сетчатой и мозговой зон надпочечника у взрослых крыс.

The disturbance of glucocorticoid balance in early postnatal ontogenesis (17-19 days) as a result of prednisolone administration has been shown to lead to change of a circadian activity of pituitary gonadotropic system in adult rats. The maximum of gonadotropic cell nuclei volume of pituitary occurred 6 hour later than in control animals. These variations followed by complete obliteration of the daily fluctuation of zona fasciculate-reticulata and zona medulla relative areas of the adrenal cortex. The effect of inhibition of serotonin synthesis by p-chlorophenylalanine (PCPA) administration in early postnatal period in life on the pituitary gonadotropic system was studied in adult rats. It was shown that the PCPA administration to 17-19-day-old rats inhibited the circadian fluctuations of gonadotropic cell nuclei volume of pituitary. The blockade of serotonin synthesis in early postnatal ontogenesis lead to inhibition the daily fluctuation of zona fasciculate-reticulata and zona medulla relative areas of the adrenal cortex in adult rats.

Ключевые слова: серотонинергическая система, аденогипофиз, суточные ритмы, онтогенез.

Нейроэндокринные механизмы, механизмы взаимодействия нервной и эндокринной систем в последние десятилетия стали предметом глубокого изучения морфологов и физиологов, биохимиков и биофизиков, а также клиницистов. Одним из главных вопросов нейроэндокринных взаимоотношений является вопрос о механизмах формирования и функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадотропной системы. К гонадотропным гормонам относятся ФСГ и ЛГ, которые вырабатываются в аденогипофизе как самки, так и самца, но количественные соотношения их и ритм секреции имеют половые различия (Науменко и др., 1983; Поленов, 1994; Чернышева, 1995).

Гонадотропная функция гипофиза начинает формироваться на ранних стадиях внутриутробного развития. До наступления полового созревания гонадотропины секретируются тонически, то есть без выраженной цикличности. Существуют суточные и сезонные колебания секреции. У мужчин и самцов животных тонический характер секреции ФСГ и ЛГ сохраняется постоянно. У женщин пик секреции ЛГ начинается ночью, а длительность его составляет около 12 часов. Цикличность секреции ГТГ определяет закономерности половых циклов. У взрослых особей гипоталамическая регуляция гонадотропных гормонов гипофиза осуществляется по-разному в зависимости от пола. Если у самок секреция гонадотропинов происходит циклически, то у самцов поддерживается на относительно постоянном уровне (Поленов, 1994).

Одним из важнейших физиологически активных веществ, вовлеченных в регуляцию секреции гормонов гипофиза, считается серотонин (Угрюмов,

1989). В последние годы появились работы, свидетельствующие о прямом влиянии серотонина на железистые клетки аденогипофиза. Важным показателем этого является специфический захват серотонина клетками аденогипофиза, в частности, гонадотропоцитами (Spinedi, Negro-Vilar, 1983). Помимо регуляции эпизодической секреции тропных гормонов аденогипофиза, серотонинергическая система мозга обеспечивает регуляцию их секреции в соответствии с суточными ритмами (Kordon et. al., 1980, Rietveld, 1985).

Целью настоящего исследования явилось изучение суточной активности гонадотропной функции гипофиза у взрослых крыс, получавших преднизолон или парахлорфенилаланин (блокатор синтеза серотонина) в раннем онтогенезе.

Материалы и методы

Исследование проведено на 96 белых беспородных крысах-самцах. Животных содержали при естественном освещении в стандартных условиях, воду и пищу давали без ограничения. Все эксперименты проводили в весенне-летний сезон года. Животные были разделены на 3 серии: **1 серия** (n=32) – контрольные животные, которых не подвергали каким-либо воздействиям и оставляли интактными; **2 серия** (n=32) – крысам с 17 по 19 дни жизни ежедневно внутрибрюшинно вводили по 0,5 мг 21-диокси-2-N-преднизолон-гидрохлорида, растворенного в 0,1 мл воды; **3 серия** (n=32) – животным на 15 и 17 дни жизни вводили внутрибрюшинно водную суспензию ингибитора триптофангидроксилазы (ключевого фермента в биосинтезе серотонина) – парахлорфенилаланин («Serva», ФРГ) в дозе 300

мг на кг веса тела в 0.1 мл воды. На 18 и 19 дни жизни этим животным вводили по 0.1 мл воды. Инъекция ПХФА уже на 15 день жизни обусловлена тем, что максимальный эффект отмечается на 36-42 часа после процедуры.

В возрасте 110-120 дней животных всех серий разделяли на 4 примерно равные части, каждую из которых декапитировали в различное время суток - в 3, 9, 15 и 21 час. У животных немедленно извлекали гипофиз и правый надпочечник. Для исключения влияния стресса при декапитации все манипуляции проводили в соседней с виварием комнате, днем - при естественном освещении, ночью - при красном свете.

Надпочечник фиксировали в 10 % формалине, а гипофиз - в смеси пикриновой кислота-формалин (в соотношении 3:5) в течение 7 дней. Затем заливали их в парафин и готовили срезы, толщиной 5-7 мкм. Надпочечник окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Гипофиз окрашивали тетрахромным методом (Демко и др., 1990). При этом гонадотропоциты окрашивались в зелено-голубой цвет, соматотропоциты - в желтый цвет, хромофобные клетки - в серый цвет (рис. 1).

Для оценки функциональной активности гонадотропоцитов аденогипофиза были измерены объемы их ядер. Диаметр ядер клеток измеряли с помощью окулярной линейки, у каждого животного измеряли 30 ядер. Объем ядер рассчитывали по формуле эллипсоида вращения.

Морфофункциональное состояние надпочечников определяли на основании измерения относительных площадей пучково-сетчатой и мозговой зон, которые определяли стереометрическим методом с использованием окулярной сетки. Измерения проводили при 30 разных положениях окулярной сетки на срезе наибольшего диаметра. Результаты представляли в процентах.

Данные были обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Анализ суточной активности гонадотропной функции гипофиза у взрослых интактных крыс показал, что имеются достоверные ($p < 0.001$) суточные колебания объемов ядер гонадотропоцитов аденогипофиза (табл. 1), их максимальные значения отмечались в вечерние часы суток (21.00 ч) и составляли 1427.3 ± 132.9 мкм³, минимальные - днем (15.00 ч.). Амплитуда ритма составила 933.1 мкм³, а среднесуточный объем ядер гонадотропоцитов - 743.9 ± 84.7 мкм³.

Таким образом, у интактных самцов крыс имеется выраженный суточный ритм изменения объема ядер гонадотропоцитов аденогипофиза с максимумом,

приходящимся на вечернее время и совпадающим с началом двигательной активности животных.

Принимая во внимание, что гонадотропная система регулирует активность половых стероидов, часть которых вырабатывается сетчатой зоной коры надпочечников, нами была предпринята попытка оценить состояние пучково-сетчатой зоны коры надпочечников. У взрослых интактных крыс были обнаружены достоверные ($p < 0.05$) суточные колебания относительной площади пучково-сетчатой зоны коры надпочечников, максимальные значения которой наблюдались также в вечерние часы суток (табл. 2) - (21.00 ч) и составили 65.2 ± 1.61 мкм²; минимальные значения отмечались в дневные часы (15.00 ч) - 57.1 ± 1.66 мкм². Амплитуда ритма была небольшой и составила 6.6 мкм² или 10.7 % от среднесуточного значения, а среднесуточный объем ядер - 61.4 ± 0.92 мкм³ (табл. 2).

Таким образом, у половозрелых самцов крыс в весенний сезон года имеются выраженные суточные колебания относительной площади пучково-сетчатой зоны коры надпочечников с акрофазой приходящейся на вечерние часы суток. Это хорошо согласуется с общепринятыми представлениями относительно активации коры надпочечников в период высокой поведенческой активности у животных, ведущих сумеречный образ жизни (Лурье, 1981).

В последнее время накапливаются данные, проливающие свет на значение слияния в единый орган супраадrenalовой (мозговое вещество) и интерреналовой (корковое вещество) желез. Так, например, в мозговом веществе обнаружен нейротензин, а в сетчатой зоне коры надпочечников описаны рецепторы нейротензина. Предполагается, что этот нейропептид может влиять на продукцию стероидов в сетчатой зоне (Поленов, 1994). Учитывая это, мы оценили суточные изменения активности мозгового слоя надпочечников. У контрольных животных был обнаружен достоверный ($p < 0.05$) суточный ритм изменения относительной площади мозгового слоя надпочечников. Максимальная площадь этой зоны отмечалась в дневное время (15.00 ч) и составляла 23.9 ± 2.1 %, а минимум приходился на вечер (21.00) со значениями 17.03 ± 2.1 % (табл. 3). Амплитуда ритма составила 3.45 мкм³ или 15.96 % от среднесуточного значения. Относительная площадь мозгового слоя в течение суток составила 21.6 ± 1.5 %.

Таким образом, у половозрелых самцов крыс в весеннее время отмечаются выраженные суточные колебания относительной площади мозгового слоя надпочечников с акрофазой приходящейся на дневные часы суток, что предшествовало максимальным значениям площади пучково-сетчатой зоны коры надпочечников.

Таблица 1

Суточные колебания объема ядер гонадотропных клеток аденогипофиза (мкм^3) у взрослых крыс, получавших преднизолон или ПХФА на третьей неделе постнатального онтогенеза

<i>Серии часы суток</i>	<i>Объем ядер гонадотропоцитов, мкм^3 ($X \pm m$)</i>		
	<i>контроль</i>	<i>преднизолон</i>	<i>ПХФА</i>
03	547.6 $\pm$ 47.2 (11)	443 $\pm$ 5* (2)	447 $\pm$ 10.8* (5)
09	506.8 $\pm$ 51.4 (6)	392.4 $\pm$ 23.1*** (6)	419.2 $\pm$ 46.8 (2)
15	494.2 $\pm$ 15.8 (6)	413 $\pm$ 10.5*** (3)	427 $\pm$ 41.8 (2)
21	1427.3 $\pm$ 133 (6)	434 $\pm$ 6.8*** (6)	431.8 $\pm$ 36.7*** (4)
Среднесуточный уро- вень	744 $\pm$ 84.7 (29)	420.6 $\pm$ 5.4* (17)	431.1 $\pm$ 3.2* (13)
Амплитуда % от среднесуточного	125.42	12.03	6.39
Достоверность ритма	p<0.001	p<0.05	p>0.05

*- p < 0.05 различия достоверны при сравнении с соответствующей группой контрольной серии.

*** - p < 0.001 различия достоверны при сравнении с соответствующей группой контрольной серии.

В скобках указано количество животных.

Анализ литературных данных показывает, что организм чувствителен к влиянию окружающей среды, особенно на ранних этапах онтогенеза, когда происходит становление основных физиологических функций, их объединение и согласование с внешними условиями. Действие любых неблагоприятных факторов в раннем онтогенезе, приводящее к нарушению гормонального баланса в развивающемся организме, способно в дальнейшем привести к длительному изменению экспрессии генов, активности ряда метаболических процессов и их ключевых ферментов в различных тканях и органах, модификации циркадного ритма различных функций (Угрюмов, 1989).

Нами показано, что нарушение баланса глюкокортикоидов введением преднизолона на 15-17 дни постнатальной жизни не привело у взрослых крыс к нарушению суточного ритма гонадотропной функции: был выявлен достоверный (p<0,05) суточный ритм изменения объемов ядер гонадотропоцитов у взрослых крыс. Однако максимальная активность гонадотропоцитов наблюдалась в ночное время (03.00 ч) и составила 443 $\pm$ 6.8 мкм^3 (табл. 1). При этом отмечалось достоверное снижение объемов ядер гонадотропоцитов в течение суток во все временные интервалы. Амплитуда ритма составила 50.6 мкм^3 , а среднесуточный объем ядер гонадотропоцитов был достоверно (p<0,05) ниже, чем у контрольных животных и составил 420.6 $\pm$ 5.38 мкм^3 .

Таким образом, введение преднизолона в раннем возрасте приводит к амплитудно-фазовой перестройке суточного ритма гонадотропной функции у взрослых крыс: наблюдается смещение акрофазы ритма с вечернего на более поздние ночные часы суток; существенно снижаются среднесуточные объемы ядер гонадотропоцитов.

Принимая во внимание, что введение глюкокортикоидов взрослым крысам может привести к торможению стероидообразования из эндогенных предшественников (Лурье, 1981), можно предположить, что причина нарушения суточных колебаний гонадотропной функции кроется в особенностях функционирования самих надпочечников. Получить ответ на этот вопрос можно было, исследуя активность клеток пучково-сетчатой зоны и мозгового слоя надпочечников.

Оказалось, что изменение баланса глюкокортикоидов на третьей неделе жизни привело к подавлению суточных колебаний относительной площади пучково-сетчатой зоны (табл. 2) коры надпочечников. Амплитуда ритма была снижена до 2.4 %. Суточные колебания площади пучково-сетчатой зоны становились низкоамплитудными прежде всего за счет достоверного уменьшения площади зоны в вечерние (p<0.05) и ночные (p<0.05) часы суток (табл. 2). Достоверно (p<0.05) снижались среднесуточные значения относительной площади пучково-сетчатой зоны до 59.1 $\pm$ 0.9 (табл. 2).

Таблица 2

Суточные колебания относительной площади пучково-сетчатой зоны коры надпочечников (%) у взрослых крыс, получавших преднизолон или ПХФА на третьей неделе постнатального онтогенеза

<i>Серии</i> <i>часы суток</i>	<i>Относительная площадь пучково-сетчатой зоны, %</i> <i>(X ± m)</i>		
	<i>контроль</i>	<i>преднизолон</i>	<i>ПХФА</i>
03	63.8±1.5 (6)	58.5±1.6 * (6)	59.8±1.3 * (6)
09	60.1±0.9 (6)	59.0±2.1 (6)	60.3±1.3 (6)
15	57.1±1.7 (6)	60.8±1.8 (6)	58.5±1.5 (6)
21	65.2±1.6 (5)	58.0±2.3 * (6)	59.6±1.8 * (5)
Среднесуточный уровень	61.4±0.9 (23)	59.1±0.9 * (24)	59.5±0.7 (23)
Амплитуда (усл. ед.), % от среднесуточного	6.6	2.4	1.5
	10.74	4.06	2.52
Достоверность ритма	p<0.05	p>0.05	p>0.05

*- p< 0.05 при сравнении с соответствующей группой контрольной серии.
В скобках указано количество животных.

У взрослых крыс, получавших инъекции преднизолон на 3-ей неделе постнатального онтогенеза, был подавлен суточный ритм изменения относительной площади мозгового слоя надпочечников (табл. 3), амплитуда ритма была снижена почти в 2 раза по сравнению с контрольными животными и составила 8.56 % от среднесуточных значений.

Таким образом, у взрослых самцов крыс с нарушенным в раннем онтогенезе гормональным балансом были подавлены суточные колебания относительной площади пучково-сетчатой и мозговой зон надпочечника, что в целом свидетельствовало об угнетении функциональной активности данной железы.

Стремясь раскрыть природу наблюдаемых изменений суточных колебаний ГГНС и нарушения активности надпочечников у взрослых крыс, вызванных нарушением гормонального баланса в раннем онтогенезе, мы исследовали роль одной из важных регуляторных систем мозга – серотонинергическую систему. Анализ литературных данных показывает, что действие серотонина на гонадотропную функцию гипофиза неоднозначно и зависит от многих факторов. Показано, что в большинстве случаев серотонин оказывает тормозное влияние. Так, при внутрижелудочковом введении серотонина или интраперитонеальной инъекции его предшественника

5-окситриптофана происходит снижение содержания ЛГ в крови. После разрушения 5,6- окситриптофаном серотонинергических аксонных терминалей увеличивается содержание гонадолиберина в преоптической области и ЛГ в крови вследствие снятия тормозного влияния серотонина (Савченко и др., 1987). Полагают, что тормозное влияние оказывает внутригипоталамическая серотонинергическая система. Серотонин же, происходящий из нейронов ядер шва среднего мозга, опосредует свое действие через супрахиазматические ядра гипоталамуса (СХЯ). СХЯ имеет тесную связь с клетками преоптической области, синтезирующими гонадолиберин. Именно этим путем при высоком уровне эстрогенов в организме серотонин участвует в стимуляции предвульторного усиления синтеза гонадолиберина (Поленов, 1994). В последние годы появились работы, свидетельствующие о прямом влиянии серотонина на железистые клетки аденогипофиза. Стимуляция серотониновых рецепторов головного мозга сопровождается блокированием, а их ингибирование – активизацией центрального механизма обратной отрицательной связи гипоталамо-гипофизарно-полового комплекса (Науменко, 1981).

Таблица 3

Суточные колебания относительной площади мозговой зоны надпочечников (%) у взрослых крыс, получавших преднизолон или ПХФА на третьей неделе постнатального онтогенеза (M+m)

Серии часы суток	Относительная площадь мозговой зоны н/п, % (M ± m)		
	контроль	преднизолон	ПХФА
03	19.1±2.2 (6)	23.5±1.0 * (6)	22.6±1.5 * (6)
09	22±0.8 (6)	23.2±1.8 (6)	21±2.0 (6)
15	24±2.1 (6)	19.5±2 (6)	21.6±1.9 (6)
21	17.0±2.1 (5)	20.9±2.9 (6)	19.3±1.3 (5)
Среднесуточный уровень	21.6±1.5 (23)	23.0±1.6 (24)	22.1±1.4 (23)
Амплитуда (усл. ед.), % от сред- несуточного	3.45 15.96	1.97 8.56	1.62 7.33
Достоверность ритма	p<0.05	p>0.05	p>0.05

*- p<0.05 при сравнении с соответствующей группой контрольной серии.

В скобках указано количество животных.

Блокада синтеза серотонина с помощью инъекции ПХФА на третьей неделе привела к подавлению суточного ритма изменения объема ядер гонадотропоцитов гипофиза у взрослых крыс. Амплитуда ритма существенно снижалась и составила 6.39 % от среднесуточного значения. Среднесуточный объем ядер гонадотропоцитов был достоверно (p<0.05) снижен по сравнению с контрольными животными и составил 431.1±3.2 мкм³ (табл. 1).

Таким образом, у взрослых крыс, получавших на 3-й неделе жизни ПХФА, наблюдались более выраженные нарушения суточной активности гонадотропоцитов гипофиза, чем у животных получавших инъекции преднизолона в раннем онтогенезе.

Изменение серотонинэргической системы мозга, вызванное введением ПХФА в раннем возрасте, оказывает специфическое влияние и на функционирование надпочечников. У взрослых животных, получавших инъекции ПХФА, были подавлены суточные колебания относительной площади пучково-сетчатой (табл. 2) и мозговой зон надпочечника (табл. 3). Амплитуды ритмов были сглажены и составили 2.52 % и 7.33 % от среднесуточных значений соответственно, за счет достоверного снижения в ночные и вечерние часы суток.

Однонаправленность полученных результатов свидетельствует о том, что ранние гормональные воздействия или нарушение нейромедиаторных систем мозга с помощью фармакологических средств в критический для формирования суточной активности надпочечников период, могут приводить к отрицательным отдаленным последствиям. А именно – к подавлению суточной активности функционирования надпочечников и гонадотропоцитов гипофиза через нарушение метаболизма серотонина у неполовозрелых животных.

Вероятно, блокада синтеза серотонина в критический период онтогенеза оказывает влияние на процессы созревания гонадолиберинных нейронов гипоталамуса, которые, как свидетельствуют литературные данные, в этом возрасте еще не закончились (Поленов, 1994). С другой стороны, модификация суточного ритма активности гонадотропоцитов под влиянием нарушения обмена серотонина в раннем онтогенезе может осуществляться через амплитудно-фазовую перестройку суточной активности СХЯ гипоталамуса. Хотя само СХЯ не содержит гонадолиберинных клеток, оно играет важную роль в регуляции их функций, во-первых, как посредник влияний серотонина; во-вторых, как источник клеток, продуцирующих активатор секреции пролактина; наконец, в СХЯ обнаружен инактиватор гонадолиберина, возможно, пептидазной природы (Савченко, Данилова, 1979). Ранее было показано, что введение преднизолона или ПХФА на 3-й неделе жизни приводит у взрослых крыс к амплитудно-фазовой перестройке суточных колебаний объема ядер нейронов СХЯ (Злобина, 1991), а также аркуатного ядра (Злобина и др., 2003) гипоталамуса, с которым оно тесно связано. К тому же, показано, что дискретное выделение гонадолиберина, поддерживается специальным импульсным генератором, который расположен в медиобазальном гипоталамусе, возможно, в этом принимает участие аркуатное ядро гипоталамуса (Поленов, 1994).

Представленные материалы в совокупности позволяют прийти к заключению, что модификация суточных колебаний гонадотропной функции под воздействием глюкокортикоидов в критический период онтогенеза в значительной степени опосредуется через серотонинэргическую систему мозга.

Литература

1. Злобина, Н. А. Нейроэндокринные механизмы модификации циркадного ритма аденокортикальной функции у взрослых крыс после нарушения глюкокортикоидного баланса в раннем онтогенезе [Текст] / Н. А. Злобина: дис. ... канд. биол. наук. – СПб, 1991. – С. 193
2. Злобина, Н. А. Влияние ранних воздействий на активность нейронов аркуатного ядра гипоталамуса у взрослых крыс [Текст] / Н. А. Злобина, Е. Г. Титов, А. В. Иванова // Тезисы докладов Всероссийской конференции с межд. участием «НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ-2003». – СПб., 2003. – С. 104 – 105.
3. Лурье, С. Б. Влияние стресса или введения преднизолона в раннем постнатальном онтогенезе на циркадный ритм кортикостероидной функции у взрослых крыс [Текст] / С. Б. Лурье: дис. ... канд. биол. наук. – Ашхабад, 1981. – С. 170.
4. Науменко, Е. В. Строение надпочечников [Текст] / Е. В. Науменко // Механизмы гормональных регуляций и роль обратных связей в явлениях развития и гомеостаза. – М.: Наука, 1981. – С. 10 – 17.
5. Науменко, Е. В. Генетико-физиологические механизмы регуляции функции семенников [Текст] / Е. В. Науменко, А. В. Осадчук, Л. И. Серова, Г. Т. Шишкина. – Новосибирск, 1983. – 202 с.
6. Поленов, А. Л. Нейроэндокринология [Текст] / под ред. А. Л. Поленова. – СПб, 1994. – Ч. 2. – С. 302.
7. Савченко, О. Н. Гонадотропин-рилизинг активность в различных структурах мозга и возможность наличия ингибирующего ее фактора в супрахиазматической области [Текст] // О. Н. Савченко, О. А. Данилова // Физиол. журн. СССР. – 1979. – Т. 65. – № 1. – С. 11 – 116.
8. Савченко, О. Н. Влияние 5,6- окситриптамина и разных световых режимов на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему самок крыс / О. Н. Савченко, Н. А. Стрельцова, О. А. Данилова // Физ. журн. СССР. – 1987. – Т. 73. – № 4. – С.480 – 482.
9. Угрюмов, М. В. Нейроэндокринная регуляция в онтогенезе (структурно – функциональные основы нейроэндокринного контроля в онтогенезе) [Текст] / М. В. Угрюмов. – М.: Наука, 1989. – С. 254.
10. Чернышева, М. П. Гормоны животных. Введение в физиологическую эндокринологию: учебное пособие [Текст] / М. П. Чернышева. – СПб.: Глаголь, 1995. – С. 75 – 81.
11. Kordon, C. Role of neurotransmitters in the control of adenohipophyseal secretion [Text] / C. Kordon, A. Enjalbert, M. Hery, P. I. Joseph – Bravo, W. Rodstein // Physiology of the hypothalamus. Hand book of the hypothalamus. – N.Y.; Basel: Dekker Inc. – 1980. – Vol. 2. – P. 253 – 306.
12. Rietveld, W. L. Functional significance of the suprachiasmatic nucleus [Text] / W. L. Rietveld // Circadian rhythmus in the central nervous system. – L.: VCH, 1985. – P. 45 – 54.
13. Spinedi, E. Angiotensin II and ACTH release: site of action and potency relative to corticotropin releasing factor and vasopressin [Text] / E. Spinedi, A. Negro – Vilar. // Neuroendocrinology. – 1963. – Vol. 37. – P. 446 – 453.

Рецензент – А. В. Сапего, ГОУ ВПО «Кемеровский государственный университет».