

УДК 612.16.433.015:612.826.4+612.433+612.451

И. В. Зайченко, В. Я. Кононенко

ИЗОФЕРМЕНТНЫЙ СПЕКТР ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ГИПОФИЗЕ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО- НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ

Поиск веществ, с помощью которых можно направленно влиять на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также выяснение физиологических и молекулярно-биохимических механизмов их действия составляет одну из актуальных задач современной эндокринологии.

В основе развития гиперкортицизма при болезни Иценко — Кушинга лежат нарушения гипоталамо-гипофизарных механизмов регуляции функции гипофизарно-надпочечниковой системы [1, 12]. Снижение секреторной активности коры надпочечников с помощью хлоридата и двусторонней адреналэктомии сопровождается отчетливым повышением секреции кортикотропина [2, 6]. Изменяя уровень или активность аминов в гипоталамусе с помощью нейрофармакологических средств (резерпин, бромкриптин), удается корректировать секрецию кортикотропина [1, 4, 16]. В последние годы в литературе появились сообщения об успешном применении в клинике для лечения болезни Иценко — Кушинга нового препарата — ципрогептадина [8, 15, 27], который, обладая антисеротониновым действием, тормозит высвобождение кортиколиберина [13]. Однако механизм действия ципрогептадина на секрецию кортиколиберина не вполне выяснен, не изучены биохимические изменения, происходящие в гипофизе при введении его в организм. Известно, что изоферменты лактатдегидрогеназы могут принимать участие в энергообеспечении выработки полипептидных гормонов [20]. В связи с этим в настоящей работе изучалось изменение изоферментного спектра лактатдегидрогеназы (ЛДГ-Л лактат:НАД — оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.27) в передней и задней долях гипофиза при введении ципрогептадина intactным и адреналэктомизированным крысам.

Методика исследований

Опыты проводили на белых крысах-самцах массой до 200 г. Ципрогептадин (перитол, Будапешт) скармливали через зонд в дозе 1 мг/100 г в течение недели. Контрольные крысы получали дистиллированную воду. Адреналэктомированные крысы получали препарат с четвертого по девятый день после адреналэктомии, контролем служили крысы с истинной адреналэктимией, получавшие в эти же дни дистиллированную воду через зонд. Ложнооперированные крысы являлись контролем для адреналэктомированных. На десятый день после операции животных декапсировали. Подобная схема дачи ципрогептадина выбрана в связи с имеющимися сведениями о том, что уровень кортикотропина в плазме крови и гипофизе повышается только после третьего дня и достигает максимума к 10—11 дню после операции. У крыс с ложной адреналэктимией уровень кортикотропина в плазме крови и гипофизе не изменялся [9]. Ткань гипофиза гомогенизировали в 0,067 М растворе фосфатного буфера, гомогенат центрифугировали 10 мин при 1000 g. В надосадочной жидкости определяли лектадгидрогеназную активность по убыли НАДН₂ в процессе превращения пирувата в лактат при длине волны 340 мкм [17] и выражали в микромолях НАДН₂, окисленного за 1 мин на 1 г белка. Содержание белка определяли по Лоури [18]. Изоферменты ЛДГ разделяли электрофорезом в агаровом геле, локализацию которых выявляли с помощью фенозинметасульфаттетразольной реакции [3]. Энзимограммы денситометрировали и долю каждого изофермента (в процентах) определяли планиметрически. Соотношение субъединиц рассчитывали, исходя из тетрамерной структуры ЛДГ и биномиального характера распределения ее изоферментов [5].

Ципрогептадин,
доле гипофиза инта
налэктомированных
жена в результате де
Изоферментные

Изоферментные
лях гипофиза интакт
мент ЛДГ₅, на доли
изоферменты ЛДГ₄
жение изоферментов
лю изофермента ЛД
Н/М субъединиц ЛД
тельное преобладание
вует преимущественно

Ципрогептадин у
тельной активности и
тивности изофермента
отражалось на соотно-

Двустороннее уда-
вление на соотноше-
ние В передней доле изм-
тельные, не отражающ-
ментном спектре ЛДГ
ются изменением отно-
лактатдегидрогеназной
таблицу), который в
очевидно, является до-
цессе образования гип-
ней доли. Об участии
вания полипептидных
шение относительной
снижение ЛДГ₅ в зад-
изофермента ЛДГ₄ в
видимому, с изменени-
может оказывать непо-
ной нервной системы
этого гормона на кору
свидетельствуют о том
определенное количест-
тивности изоферментов
реции кортикотропина
Иценко — Кушинга [7]

Введение ципрогептадина в обеих долях гипоталамуса, повышало ЛДГ₅ и снижало ЛДГ₃ в значительной степени этих изоферментов, что свидетельствует о нормализовании при этом ферментативной активности. Оказываемое ципрогептадином влияние на ЛДГ в гипофизе и надпочечниках крыс, что свидетельствует о нормализовании от исходного уровня ЛДГ в гипофизе и надпочечниках крыс, что свидетельствует о нормализовании от исходного уровня ЛДГ у интактных и адrenalectomized крыс. Характер изменений в ЛДГ ципрогептадином в усл. одинаков в обеих долях

Результаты исследований и их обсуждение

Ципрогептадин, вызывая снижение ЛДГ активности в передней доле гипофиза интактных крыс, не изменял ее в обеих долях у адrenaлэктомированных животных, у которых ЛДГ активность была снижена в результате двустороннего удаления надпочечников (табл. 1 и 2).

Изоферментные спектры ЛДГ различны в передней и задней долях гипофиза интактных крыс. В передней доле преобладал изофермент ЛДГ₅, на долю которого приходилось 59,6 %, затем следовали изоферменты ЛДГ₄ > ЛДГ₃ > ЛДГ₂ > ЛДГ₁. В задней же доле содержание изоферментов ЛДГ₂, ЛДГ₃, ЛДГ₄ почти одинаковое, а на долю изофермента ЛДГ₅ приходилось всего 13,6 %. Анализ соотношения Н/М субъединиц ЛДГ в обеих долях гипофиза указывает на значительное преобладание М-субъединицы в передней доле, что способствует преимущественному образованию лактата в ней (см. таблицу).

Ципрогептадин у интактных крыс вызывал повышение относительной активности изофермента ЛДГ₄ и снижение относительной активности изофермента ЛДГ₅ в задней доле гипофиза, что, однако, не отражалось на соотношении Н/М субъединиц (см. таблицу).

Двустороннее удаление надпочечников оказывало неодинаковое влияние на соотношение изоферментов ЛДГ в обеих долях гипофиза. В передней доле изменения изоферментного спектра ЛДГ незначительные, не отражающиеся на отношении Н/М субъединиц. В изоферментном спектре ЛДГ задней доли различия четкие и сопровождаются изменением отношения Н/М субъединиц, что приводит к сдвигу лактатдегидрогеназной реакции в сторону образования пирувата (см. таблицу), который в условиях повышенной секреции кортикотропина, очевидно, является дополнительным энергетическим субстратом в процессе образования гипофизарных гормонов, в частности гормонов задней доли. Об участии изоферментов ЛДГ в энергообеспечении образования полипептидных гормонов сообщали Наги и соавт. [20]. Повышение относительной активности изоферментов ЛДГ₃, ЛДГ₄ и снижение ЛДГ₅ в задней доле, повышение относительной активности изофермента ЛДГ₄ в передней доле при адrenaлэктомии связано, по-видимому, с изменением в гипофизе уровня кортикотропина, который может оказывать непосредственное влияние на деятельность центральной нервной системы и метаболизм в ней, независимо от действия этого гормона на кору надпочечников [26]. Данные литературы [24] свидетельствуют о том, что в задней доле гипофиза обнаруживается определенное количество кортикотропина. Подобное увеличение активности изоферментов ЛДГ₃ и ЛДГ₄ под влиянием повышенной секреции кортикотропина обнаруживали в сыворотке крови при болезни Иценко — Кушинга [7].

Введение ципрогептадина адrenaлэктомированным крысам снижало в обеих долях гипофиза относительную активность изофермента ЛДГ₃, повышало ЛДГ₅ и не изменяло ЛДГ₄, по сравнению с активностью этих изоферментов у адrenaлэктомированных крыс, получавших вместо ципрогептадина ag. dest. Соотношение Н/М субъединиц при этом нормализовалось (табл. 2).

Оказываемое ципрогептадином влияние на соотношение изоферментов ЛДГ в гипофизе различно у интактных и адrenaлэктомированных крыс, что свидетельствует о зависимости эффекта ципрогептадина от исходного уровня кортикостероидов в организме. В передней доле ципрогептадин оказывает действие только при снижении уровня кортикостероидов, в задней доле изменения в изоферментном спектре ЛДГ у интактных и адrenaлэктомированных крыс разнонаправлены. Характер изменений в соотношении изоферментов ЛДГ, вызываемых ципрогептадином в условиях сниженного уровня кортикостероидов, одинаков в обеих долях гипофиза: ципрогептадин повышает роль изо-

Лактадегидрогеназная активность ($M \pm m$ в микромолях НАДН₂ на 1 г белка) и ее изоферментный спектр (%) в гипофизе при введении ципрогептадина интактным и адреналэктомированным крысам

Условия опыта	Лактадегидро- геназная актив- ность	Изоферменты лактадегидрогеназы					Соотношение субъединиц		
		ЛДГ ₁	ЛДГ ₂	ЛДГ ₃	ЛДГ ₄	ЛДГ ₅	Н	М	
Интактные Ципрогептадин	9,94 ± 0,65 7,86 ± 0,57*	0,8 ± 0,3 1,1 ± 0,5	7,1 ± 0,7 6,8 ± 0,9	Передняя доля 11,0 ± 1,0 11,5 ± 1,1		21,5 ± 1,7 21,9 ± 0,4	59,6 ± 1,3 58,7 ± 1,8	16,99 ± 0,85 17,41 ± 1,27	83,01 ± 0,85 82,59 ± 1,27
Интактные Ципрогептадин	17,20 ± 1,87 15,06 ± 2,81	4,5 ± 0,7 5,7 ± 0,7	29,5 ± 1,2 27,5 ± 0,4	Задняя доля 28,6 ± 0,6 28,6 ± 0,7		23,8 ± 0,5 28,3 ± 0,5*	13,6 ± 0,9 9,9 ± 0,6*	46,85 ± 0,86 47,63 ± 0,58	53,15 ± 0,86 52,37 ± 0,58
ЛАЭ АЭ АЭ + ципрогептадин	16,40 ± 0,34 10,30 ± 1,40* 13,10 ± 1,10	0,0 0,3 ± 0,3 0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,3 2,6 ± 1,2 2,3 ± 1,3	Передняя доля 19,8 ± 8,7 15,1 ± 1,3 9,7 ± 1,1*		16,0 ± 2,0 21,4 ± 0,6* 22,4 ± 1,0	63,8 ± 11,2 60,6 ± 0,5 65,1 ± 1,8*	14,17 ± 4,86 15,15 ± 0,75 12,67 ± 1,51	85,83 ± 4,86 84,85 ± 0,75 87,33 ± 1,51
ЛАЭ АЭ АЭ + ципрогептадин	15,80 ± 0,63 12,40 ± 1,10* 13,60 ± 0,90	3,1 ± 0,6 3,1 ± 0,7 2,1 ± 0,3	16,7 ± 0,6 17,4 ± 1,2 14,8 ± 1,3	Задняя доля 22,8 ± 1,2 27,8 ± 1,1* 24,8 ± 0,4*		32,5 ± 1,3 36,7 ± 0,8* 37,3 ± 1,0	24,9 ± 1,2 15,0 ± 1,7* 21,0 ± 0,9*	35,15 ± 0,18 39,23 ± 1,28* 34,92 ± 0,94*	64,85 ± 0,18 60,77 ± 1,28* 65,08 ± 0,94*
Примечание. ЛАЭ — ложная адреналэктомия, АЭ — истинная адреналэктомия. В каждой группе проведено 5 опытов. Для одного определения брали гипофизы 5 крыс. * — величины, достоверно отличающиеся от контроля ($p < 0,05$).									

ферментов ЛДГ, снижающих ципрогептадин, снижая активность изоферментов ЛДГ, содержащихся в гипофизе.

Направленность действия ципрогептадина на гипофиз крыс при введении ципрогептадина и та же. Получается, что гипофиз крыс при введении ципрогептадина не изменяет соотношения изоферментов ЛДГ, а не от уровня активности изоферментов ЛДГ, а не от уровня активности изоферментов ЛДГ, а не от уровня активности изоферментов ЛДГ.

Как известно, ципрогептадин в гипоталамусе аденогипофизом [27]. Ципрогептадин в условиях повышенного соотношения изоферментов ЛДГ, а не от уровня активности изоферментов ЛДГ, а не от уровня активности изоферментов ЛДГ, а не от уровня активности изоферментов ЛДГ.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что ципрогептадин в гипофизе крыс не изменяет соотношения изоферментов ЛДГ, а не от уровня активности изоферментов ЛДГ, а не от уровня активности изоферментов ЛДГ.

Возможно, при аденогипофизе и вазопрессина, который стимулирует выделение ципрогептадина [11] и контролирует активность ципрогептадина [10, 14]. Вполне очевидно, что ципрогептадин в гипофизе крыс не изменяет соотношения изоферментов ЛДГ, а не от уровня активности изоферментов ЛДГ, а не от уровня активности изоферментов ЛДГ.

Итак, наблюдаемые изменения в гипофизе крыс могут быть результатом действия ципрогептадина на гипофиз крыс, а не от уровня активности изоферментов ЛДГ, а не от уровня активности изоферментов ЛДГ, а не от уровня активности изоферментов ЛДГ.

ферментов ЛДГ, содержащих преимущественно М-субъединицу, т. е. цитрогептадин снижает образование пирувата в гипофизе адrenaлэктомированных крыс.

Направленность изменений в задней доле гипофиза интактных крыс при введении цитрогептадина и просто при адrenaлэктомии одинакова и та же. Получается, что при различном уровне секреции кортикотропина у интактных и адrenaлэктомированных крыс изменения в соотношении изоферментов ЛДГ в задней доле одинаковы. Не означает ли это, что они зависят в большей мере от каких-то других факторов, а не от уровня кортикотропина в организме. Известно, что цитрогептадин снижает синтез кортизола у здоровых лиц, предупреждает усиление биосинтеза кортикостероидов в ответ на воздействие кортикотропина [23, 27]. В связи с этим у интактных крыс под влиянием цитрогептадина и у адrenaлэктомированных крыс отмечается одинаковая направленность изменений в соотношении изоферментов ЛДГ в задней доле гипофиза.

Как известно, цитрогептадин тормозит высвобождение кортиколиберина в гипоталамусе [13] и влияет на секрецию кортикотропина аденогипофизом [27]. В связи с этим изменение под влиянием цитрогептадина соотношения изоферментов ЛДГ в передней доле только в условиях повышенной секреции кортикотропина и восстановление нормального отношения Н/М субъединиц в задней доле гипофиза адrenaлэктомированных крыс, указывает все же на наличие определенной связи между уровнем секреции кортикотропина и изменениями в изоферментном спектре ЛДГ гипофиза. Не исключено влияние других факторов, возможно, проявляющих свое действие при повышенной секреции кортикотропина, а также влияние цитрогептадина на секрецию других гипофизарных гормонов. Поскольку цитрогептадин изменяет изоферментный спектр ЛДГ в задней доле и при нормальной секреции кортикотропина, можно думать о возможности прямого или опосредованного действия его на изоферментный спектр ЛДГ, помимо его влияния на уровень кортикотропина в организме.

На основании более выраженных изменений в соотношении изоферментов ЛДГ задней доли, чем передней, при повышенной секреции кортикотропина можно предполагать, что в изменении изоферментного спектра ЛДГ в ней могут принимать участие гормоны, находящиеся в задней доле гипофиза.

Возможно, при адrenaлэктомии происходит изменение секреции и вазопрессина, который, по данным литературы, выделяется при физиологической стимуляции кортикотропина параллельно с секрецией кортиколиберина [11] и является регулятором секреции кортикотропина и контролирует активность кортикостероидных рецепторов в гиппокампе [10, 14]. Вполне возможно, что вазопрессин — пептид с выраженным эффектом на функции головного мозга, может оказывать влияние на изоферментный спектр задней доли гипофиза. Так, в литературе имеется сообщение о том, что лишение крыс воды или повышенное потребление ими поваренной соли приводило к усилению активности изофермента ЛДГ₄ в нейрогипофизе и супраоптическом ядре гипоталамуса [21].

Итак, наблюдаемые изменения в изоферментном спектре ЛДГ гипофиза могут быть результатом сочетания как первичного метаболического ответа ткани гипофиза на адrenaлэктомию, так и компенсаторно-приспособительных реакций. Сочетание этих реакций может быть неодинаковым в тканях различных отделов головного мозга. Изменение отношения Н/М субъединиц ЛДГ в гипофизе адrenaлэктомированных крыс является одним из возможных механизмов реализации гормонального контроля обмена пирувата.

Полученные данные свидетельствуют о существовании тесной связи между метаболической активностью гипофиза и его эндокринной

функцией, что согласуется с исследованиями ряда авторов [19, 22], которые отмечали связь между изменением активности ЛДГ, ее изоферментов в гипофизе, гипоталамусе и повышением секреции лютеинизирующего гормона в период овуляции, которая тормозится ципрогептадином [25]. Ципрогептадин в условиях нашего эксперимента вызывал определенные изменения в изоферментном спектре ЛДГ гипофиза, зависящие от исходного уровня кортикостероидов и кортикотропина в организме крыс.

Передняя и задняя доли гипофиза интактных крыс по-разному реагируют на введение ципрогептадина, в них наблюдается неодинаковая степень выраженности изменений в соотношении изоферментов ЛДГ при адrenaлэктомии, по-видимому, в силу специфичности физиологической роли, выполняемой в организме и в силу специфичности выделяемых ими гормонов, которые могут оказывать, помимо общего эндокринного влияния, и местное влияние на структуры центральной нервной системы.

I. V. Zaichenko, V. Ya. Kononenko

ISOENZYMIC SPECTRUM OF LACTATE DEHYDROGENASE PITUITARY AGAINST CHANGES IN THE FUNCTIONAL STATE OF THE HYPOTHALAMO-PITUITARY-ADRENAL SYSTEM

Summary

The lactate dehydrogenase activity (LDH) and its isoenzymes were studied in the rat pituitary under conditions of increased corticotropin secretion and administration of antiserotonin drug, cyproheptadine, inhibiting corticotropin release. Cyproheptadine decreased the LDH activity in the anterior pituitary lobe of intact rats and did not change it in both lobes of adrenalectomized rats. Under conditions of adrenalectomy a relative activity of LDH₄-isoenzyme enhanced in the anterior lobe. Moreover, the LDH₃- and LDH₄-isoenzyme activity increased and a relative activity of LDH₅-isoenzyme fell in the posterior lobe. These events were accompanied by growth of H-subunits and shift of LDH reaction towards pyruvate formation. Cyproheptadine in the pituitary of adrenalectomized rats makes the role of the LDH-isoenzymes which contain primarily the M-subunit more important.

Laboratory of Neurochemistry,
Institute of Endocrinology and Substance
Metabolism, Kiev

Список литературы

1. Васюкова Е. А. Роль нейротрансмиттеров в регуляции секреции гипоталамо-гипофизарных гормонов. — В кн.: Материалы II съезда эндокринологов УССР. Киев, 1977, с. 109—110.
2. Комиссаренко И. В., Рыбаков С. И., Чебан А. К. Клинические аспекты взаимоотношений гипофиза и коры надпочечников при лечении болезни Иценко — Кушинга хлоридом. — Там же, с. 6—7.
3. Маркелов И. М. Определение изоферментов лактатдегидрогеназы. — Лаб. дело, 1966, № 12, с. 708—710.
4. Марова Е. И., Бугрова С. Л., Колесникова Г. С. Влияние больших доз резерпина на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему при болезни Иценко — Кушинга. — Пробл. эндокринологии, 1978, 24, № 2, с. 17—21.
5. Приезжева О. Н. Влияние стрептомицина на изоферменты лактатдегидрогеназы тканей организма. — Фармакология и токсикология, 1977, 11, № 1, с. 86—88.
6. Славнов В. Н., Луцкий Е. В., Комиссаренко И. В., Чебан А. К. Содержание АКГГ и кортизола в крови больных болезнью Иценко — Кушинга при лечении хлоридом. — Пробл. эндокринологии, 1976, 22, № 3, с. 48—51.
7. Старосельцева Л. К., Гончаров В. Н., Базарова Э. Н. Анализ некоторых биохимических показателей для оценки полноты заместительной терапии при адrenaлэктомии у больных Иценко — Кушинга. — Соврем. вопр. эндокринологии, 1975, вып. 5, с. 187—194.
8. Barnes P., Shaw K., Ross E. Cushing's disease: successful treatment with cyproheptadine. — Lancet, 1977, 1, N 8022, p. 1148—1149.
9. Buckingham J. C., Hodges J. R. Interrelationships of pituitary and plasma corticotrophin and plasma corticosterone in adrenalectomized and stressed, adrenalectomized rats. — J. Endocrinol., 1974, 63, N 1, p. 213—222.

Киевский институт
эндокринологии и обмена веществ

10. Buckingham J. C., Leach J. H. Corticotrophin secretion in the Brattleboro rat. — *Ibid.*, 1979, 81, N 2, p. 126—128.
11. Burlet A., Chateau M., Czernichow P. Immunocytochemical study of neurohypophyseal peptides during corticotropic maturation of infant rats. — *Cell and Tissue Res.*, 1979, 201, N 2, p. 315—325.
12. Christy N. P. Radioimmunoassay of human plasma ACTH and the pathogenesis of Cushing's disease. — *Mt. Sinai J. Med.*, 1973, 40, N 3, p. 298—301.
13. Jones M. T., Birmingham M., Gillham B. et al. The effect of cyproheptadine on the release of corticotrophin releasing factor. — *Clin. Endocrinol.*, 1979, 10, N 2, p. 203—205.
14. Kloet E. R., Veldhuis H. D. Endocrine factors involved in control of hippocampal corticosterone receptor activity. — *Acta endocrinol.*, 1979, 91, N 225, p. 252—255.
15. Krieger D., Amorosa L., Limick F. Cyproheptadine-induced remission of Cushing's disease. — *New Engl. J. Med.*, 1975, 293, N 18, p. 893—896.
16. Lamberts S. W. J., Klijn J. G. M., Qujada M. et al. Bromocriptine and the medical treatment of Cushing's disease. — In: *Neuroactive Drugs in Endocrinology*. Amsterdam etc., 1980, p. 371—382.
17. Lindy S., Kontinen A. Urea-stable lactate dehydrogenase as an index of cardiac isoenzymes. — *Amer. J. Cardiol.*, 1967, 19, N 4, p. 563—571.
18. Lowry O. H. O., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. Protein measurement with the folin phenol reagent. — *J. Biol. Chem.*, 1951, 193, N 1, p. 265—275.
19. Morishita H., Nagamachi N., Kowamoto M. et al. Cyclic change in hypothalamic lactate dehydrogenase activity in the adult female rat. — *Acta endocrinol* 1972, 71, N 2, p. 226—232.
20. Nagy J., Kurcz M., Barahyai P., Meites J. Activity alterations of metabolic enzymes in the anterior pituitary of female rats during acute and chronic starvation, as well as after refeeding. — *Experientia*, 1978, 34, N 4, p. 545—547.
21. Norstrom A., Eggertsen G., Freden H., Enestrom S. A study of lactate dehydrogenase (LDH) in the supraopticohypophyseal system of the rat. — *Exp. Neurol.*, 1972, 37, N 3, p. 502—509.
22. Oaknin S., Alonso R., Prieto L., Mas M. Lactate dehydrogenase isoenzymes of the hypothalamus, limbic structures, and the anterior pituitary during the estrous cycle. — *Neuroendocrinology*, 1979, 28, N 3, p. 196—200.
23. Raez K., Wolf I., Kiss R. et al. Direct effect of serotonin and antiserotonin drugs on corticosteroid biosynthesis in Cushing's syndrome. — *Acta endocrinol* 1979, 91, N 225, p. 64—66.
24. Shinji I. ACTH content in the neurohypophysis of rat. — *Jap. J. Physiol* 1962, N 12, p. 234—241.
25. Walker R. F. Serotonin neuroleptics change patterns of preovulatory secretion of luteinizing hormone in rats. — *Life Sci.*, 1980, 27, N 12, p. 1063—1068.
26. Wied D. De Pituitary adrenal system hormones and behavior. — In: *The Neurosciences*. Third study program. New York: Rockfel. Univ. Press, 1974, p. 653—666.
27. Winkelmann W., Allolio B., Hackenberg K. et al. Influence of cyproheptadine and clemastine on plasma cortisol and ACTH in patients with adrenal diseases. — *Acta endocrinol.*, 1979, 91, N 225, p. 63—65.

Киевский институт
эндокринологии и обмена веществ

Поступила в редакцию
16.07.81