

УДК: 636.592.084: 612

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ ПРОЯВЛЕНИЯ НАСИЖИВАНИЯ У ПТИЦ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТАГОНИСТОВ ДОФАМИНА

Кулибаба Р. А.

Институт птицеводства УААН

Резюме. Изучено влияние домперидона на уровень концентрации общего белка, альбумина, церулоплазмينا, ионов кальция, активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Показано, что использование домперидона не изменяет общего физиологического состояния птицы. Показано, что использование домперидона в концентрации 10 мг в сутки на индейку в течение 3-х недель приводит к проявлению насиживания. Приведена схема дофаминергической регуляции уровня концентрации пролактина в плазме крови. Показан механизм действия домперидона.

Ключевые слова: насиживание, домперидон, дофамин, пролактин, ВИП.

Summary. Treatment of the domperidone on concentration of the whole protein, albumen, ceruloplasmin, calcium, activity alkaline phosphatase in blood serum of turkeys during a breeding season is studied. The use of domperidone does not lead to the pathological influence on the bird's organism. The effect of domperidone at the concentration 10 mg per head for a day leads to expression of the incubation behavior within 3 weeks. The scheme of the dopaminergic regulation of plasma prolactin concentration is presented. The mechanism of domperidone action is shown.

Key words: incubation behavior, domperidone, dopamine, prolactin, VIP.

Введение

Пролактин – гормон белковой природы, синтезируется лактотрофами аденогипофиза. У птиц принимает непосредственное участие в индукции насиживания [12, 13]. Концентрация пролактина в плазме крови находится под контролем сложноорганизованной системы нейроэндокринной регуляции. У млекопитающих основным механизмом регуляции уровня концентрации плазматического пролактина лактотрофами аденогипофиза служит дофаминергическая система, активность которой приводит к снижению уровня пролактина в плазме крови. У птиц секреция пролактина находится под постоянным стимулирующим (в отличие от млекопитающих) воздействием со стороны VIP (вазоактивный интестинальный пептид) [11]. Дофаминергическая система у птиц, также как и у млекопитающих, оказывает ингибирующее воздействие на уровень концентрации плазматического пролактина [6]. От степени активности каждой из систем зависит интенсивность синтеза и секреции пролактина [2].

Домперидон – антагонист рецепторов дофамина, прокинетики [3]. Способен вызывать гиперпролактинемию. Практически не проникает через

гематоэнцефалический барьер. Снижает гипопролактинемический эффект бромкриптина. Применение домперидона приводит к увеличению концентрации пролактина в плазме крови [7, 8, 9, 10].

Целью данной работы было изучение действия домперидона на проявление насиживания, а также на ряд показателей сыворотки крови индеек (концентрация общего белка, альбумина, церулоплазмينا, кальция, активность щелочной фосфатазы).

Материалы и методы

Работу проводили в лаборатории репродукции птицы Института птицеводства УААН, а также на индейкоферме Государственного предприятия «Опытное хозяйство «Борки» ИП УААН». Птицу содержали в клеточных батареях, кормление осуществляли согласно существующим рекомендациям «Рекомендації з нормування годівлі сільськогосподарської птиці» [4]. Схема опыта представлена в таблице 1.

Таблица 1. Кормовой рацион индеек

Группы индеек	Количество индеек в группах	Рацион
1 Опытная	24	ОР + домперидон
2 Контрольная	24	Основной рацион (ОР)

Домперидон использовали в виде таблеток «Домидон» из расчета 10 мг в сутки на одну индейку на протяжении 3 недель. На протяжении опыта дважды проводили отбор образцов крови (на 12-ю и 15-ю неделю продуктивного периода). Определение концентрации общего белка, альбумина, ионов кальция и активности щелочной фосфатазы проводили по стандартным методикам с помощью наборов фирмы «Филисит-Диагностика» (г. Днепропетровск). Определение церулоплазмينا – методом Равина с помощью набора фирмы «Реагент» (г. Днепропетровск). Количество наседок определяли посредством индивидуального учета.

Результаты исследований и их обсуждение

На нижеследующих диаграммах показано влияние домперидона на концентрацию общего белка, альбумина, ионов кальция, церулоплазмينا, активность щелочной фосфатазы сыворотки крови индеек в сравнении с контролем.

На рис. 1 приведена диаграмма динамики концентрации общего белка сыворотки крови индеек по группам. В опытной группе максимальная концентрация составила $51,3 \pm 2,6$ г/л на 12-ю неделю продуктивного периода, минимальная ($49,2 \pm 1,6$) на 15-ю. В контрольной группе максимальная концентрация составила $50,2 \pm 1,4$ г/л на 12-ю неделю, минимальная ($48,6 \pm 2,4$ г/л) – на 15-ю. Существенных отличий в значениях концентрации общего белка в сыворотке крови между опытной и контрольной группами не наблюдалось.

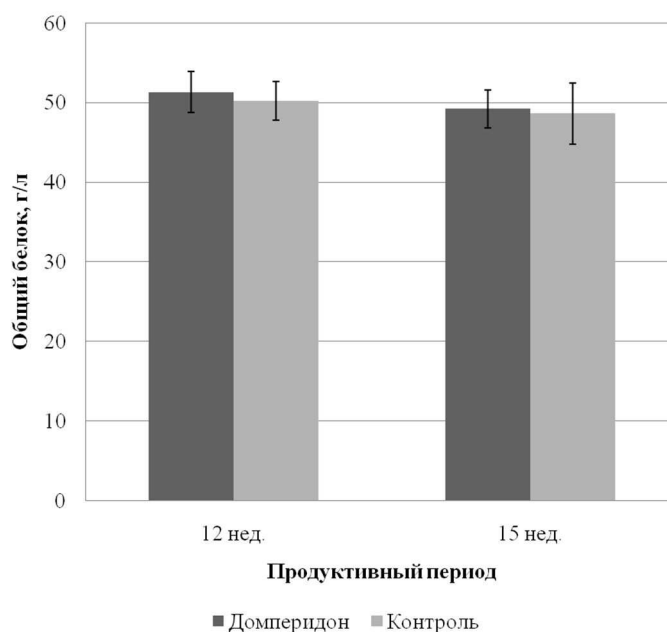


Рис. 1. Изменение концентрации общего белка в сыворотке крови, г/л

На рис. 2 приведена диаграмма динамики концентрации альбумина сыворотки крови индеек по группам. В опытной группе максимальная концентрация составила $30,6 \pm 2,1$ г/л на 12-ю неделю, минимальная ($28,4 \pm 1,4$ г/л) на 15-ю. В контрольной группе максимальная концентрация составила $31,2 \pm 2,2$ г/л на 12-ю неделю продуктивного периода, минимальная ($29,5 \pm 3,1$ г/л) на 15-ю. Существенных отличий между значениями концентрации альбумина в сыворотке крови опытной и контрольной групп не наблюдалось.

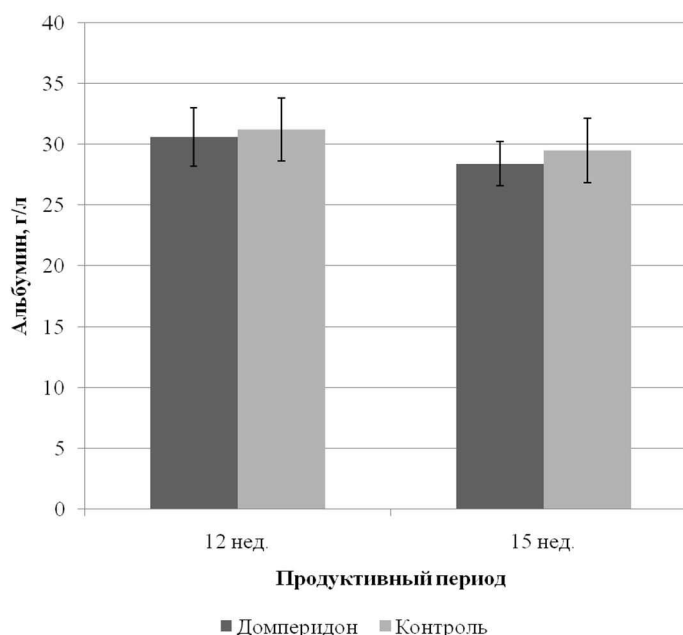


Рис. 2. Изменение концентрации альбумина в сыворотке крови, г/л

На рис. 3 приведена диаграмма динамики концентрации церулоплазмينا сыворотки крови индеек по группам. В 1-й опытной группе максимальная концентрация составила $26,7 \pm 1,8$ мг/л на 12-ю неделю

продуктивного периода, минимальная ($24,3 \pm 2,2$ мг/л) на 15-ю. В контрольной группе максимальная концентрация достигала $27,1 \pm 3,1$ мг/л на 15-ю неделю, минимальная ($25,2 \pm 1,6$ мг/л) на 12-ю. Существенных отличий в значениях концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови между опытной и контрольной группами не наблюдалось.

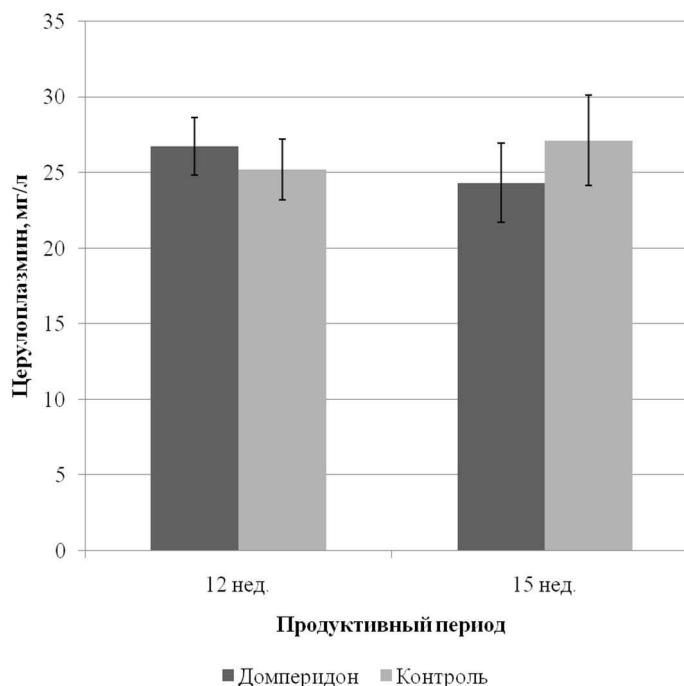


Рис. 3. Изменение концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови, мг/л

На рис. 4 приведена диаграмма динамики концентрации кальция по группам. В опытной группе максимальная концентрация наблюдалась на 12-й неделе продуктивного периода и составила $6,4 \pm 0,86$ ммоль/л, при этом на 15-ю неделю составила $5,8 \pm 0,12$ ммоль/л. В контрольной группе минимальная концентрация составила $5,9 \pm 0,42$ ммоль/л на 12-ю неделю, максимальная ($6,2 \pm 0,24$ ммоль/л) на 15-ю. Существенных отличий между значениями концентрации ионов кальция в сыворотке крови опытной и контрольной групп не наблюдалось.

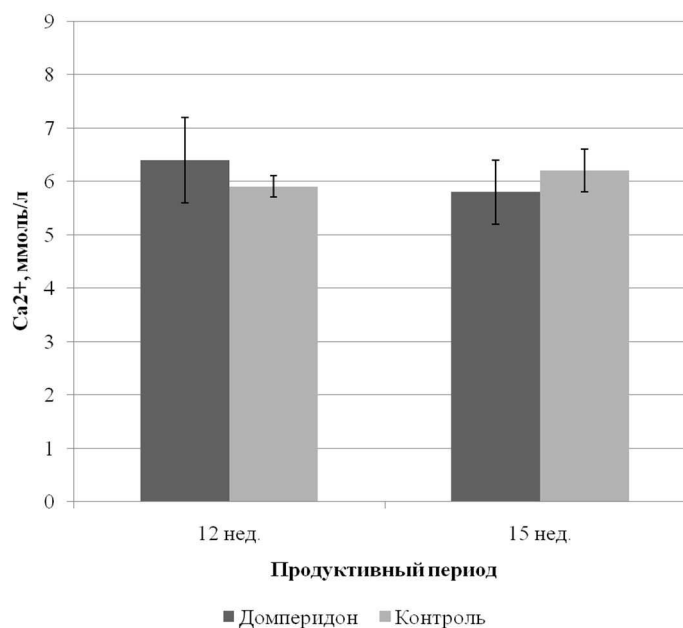


Рис. 4. Изменение концентрации Ca^{2+} в сыворотке крови, ммоль/л

На рис. 5 приведена диаграмма динамики активности щелочной фосфатазы сыворотки крови индеек по группам. В опытной группе максимум значения активности составил $5,9 \pm 0,42$ нмоль/л \times с на 12-ю неделю продуктивного периода и минимум ($5,5 \pm 0,34$ нмоль/л \times с) на 15-ю. В контрольной группе максимальная активность составила $6,7 \pm 0,22$ нмоль/л \times с на 15-ю неделю, минимальная ($6,4 \pm 0,14$ нмоль/л \times с) на 12-ю. 12-я и 15-я недели входят в период пика интенсивности яйцекладки у индеек, что определяет повышенную активность щелочной фосфатазы в эти периоды. Данное явление характерно для птицы и не является патологическим отклонением от нормальных показателей активности щелочной фосфатазы сыворотки крови.

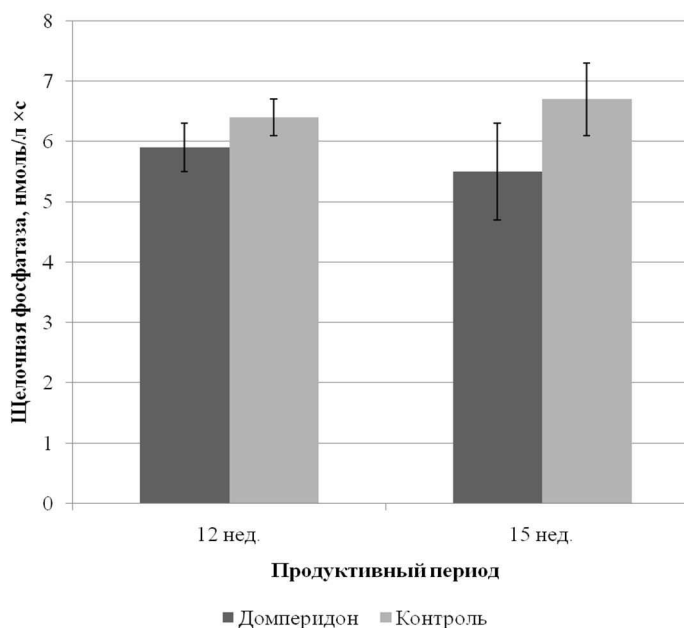


Рис. 5. Изменение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, нмоль/л \times с

Существенных отличий между значениями активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови опытной и контрольной группами не наблюдалось.

Из результатов вышеприведенных опытов по изучению воздействия домперидона на показатели концентрации общего белка, альбумина, кальция, церулоплазмينا и активности щелочной фосфатазы сыворотки крови следует, что значения изученных показателей находятся в физиологически допустимых пределах. Использование домперидона в изученной концентрации (10 мг/сутки на индейку) не оказывает патологического влияния на организм птицы в целом. Существенных отличий между значениями изученных показателей плазмы крови индеек опытной и контрольной групп на протяжении продуктивного периода не выявлено. Данный факт свидетельствует о специфичности действия домперидона на центры регуляции уровня концентрации пролактина в плазме крови, без изменения общего физиологического состояния организма птицы.

В табл. 2 представлены данные по количеству наседок по группам в конце племенного сезона.

Таблица 2. Количество наседок по группам на 15-ю неделю продуктивного периода

Группа	Количество птицы, гол.	Количество наседок, гол.	Процент наседок, %
Домперидон	24	14	58,3
Контроль	24	2	8,3

В результате использования домперидона в концентрации 10 мг в сутки на индейку в течение 3 недель происходит постепенное иницирование проявления насиживания у птицы. Птица становится малоактивной, уменьшается потребление корма, постепенно снижается интенсивность яйцекладки, уменьшается расстояние между тазовыми костями индейки. К концу 3-й недели у 58,3 % индеек опытной группы происходит полное прекращение яйцекладки, птица окончательно проявляет признаки насиживания.

На рис. 6 приведена фотография репродуктивной системы (яичник и яйцевод) индейки в период интенсивной яйцекладки и проявления насиживания (инициированном использованием домперидона). На приведенном рисунке видно, что в период проявления насиживания происходит редуцирование репродуктивных органов птицы, характеризующееся уменьшением размеров яйцевода и яичников, угнетением их физиологической активности (рис. 6).

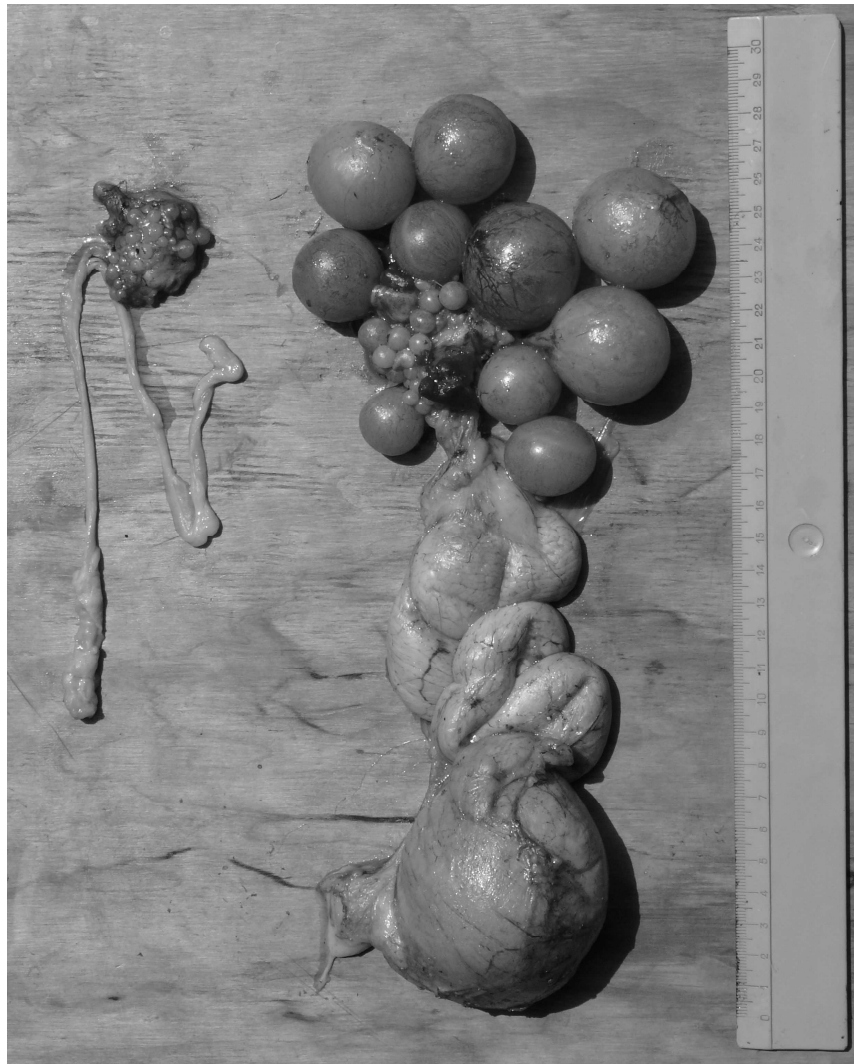


Рис. 6. Репродуктивные органы индеек во время интенсивной яйцекладки в сравнении с периодом проявления насиживания

Эффективность использования домперидона для инициирования насиживания основано на его антагонистическом действии на активность D_2DA рецепторов лактотрофов аденогипофиза, что снимает ингибирующее воздействие на аденогипофиз со стороны дофаминергической системы регуляции синтеза и секреции пролактина [5, 14, 15, 17]. Это свидетельствует о важной роли дофаминергической регуляции уровня плазматического пролактина у птиц. В нормальных условиях стимулирующее влияние со стороны VIP-ергической системы превалирует и определяет увеличение уровня концентрации плазматического пролактина на протяжении репродуктивного периода, что, в конце концов, приводит к проявлению насиживания. Однако интенсивность стимулирующего действия VIP-ергической системы на уровень концентрации пролактина в плазме крови индеек регулируется, в свою очередь, активностью дофаминергической системы. Использование агонистов дофамина (бромкриптин) приводит к усилению влияния дофаминергической системы на лактотрофы аденогипофиза, что непосредственно ингибирует стимулирующую

активность VIP-ергической системы и, тем самым, предупреждает увеличение синтеза и секреции пролактина. Использование бромкриптина приводит к предупреждению проявления насиживания [1].

Ингибирование стимулирующего воздействия VIP происходит посредством ингибирования (через G-белок) аденилатциклазы и Ca^{2+} -каналов. Эти процессы приводят к уменьшению концентрации внутриклеточного Ca^{2+} (эффект, обратный действию VIP). Уменьшение уровня концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , повышенного благодаря действию VIP, является основным эффектом активности D_2DA рецепторов лакотрофов [16]. Снижение уровня концентрации внутриклеточного Ca^{2+} приводит к снижению интенсивности синтеза и секреции пролактина. В результате данных процессов уровень концентрации плазматического пролактина не достигает «критического» значения для инициации насиживания. В конце концов, уменьшение концентрации пролактина в плазме крови птицы до «безопасного» значения предотвращает резкое снижение синтеза эстрогенов, редуцирование репродуктивных органов, снижение яйцекладки, т.е. птица не проявит признаков насиживания.

Схема дофаминергической регуляции синтеза и секреции пролактина лакотрофами аденогипофиза представлена на рис. 7.

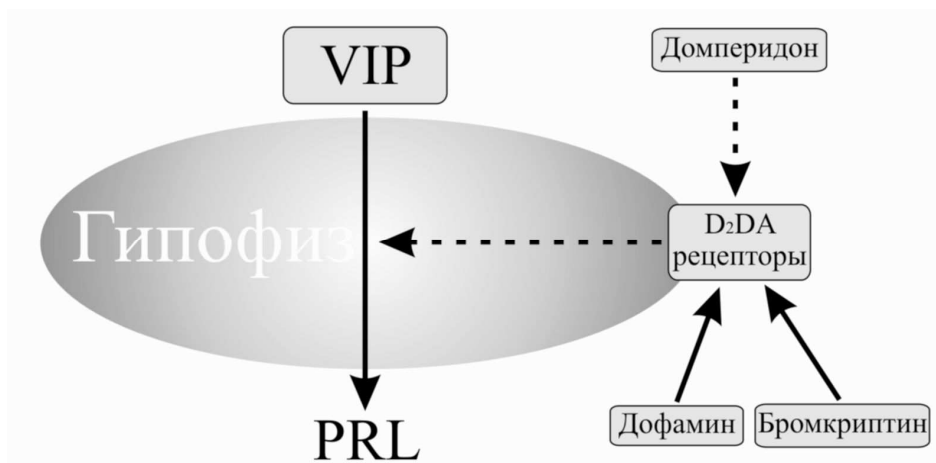


Рис. 7. Дофаминергическая регуляция синтеза и секреции пролактина

Исходя из приведенной схемы, видно, что домперидон, как антагонист дофамина, ингибирует активацию D_2DA рецепторов лакотрофов последним. Тем самым предупреждается ингибирующее влияние дофамина на стимулирующий эффект VIP-ергической системы на синтез и секрецию пролактина. В результате происходящих событий уровень концентрации пролактина в плазме крови индеек увеличивается, и птица, в конце концов, начинает проявлять признаки насиживания. Предупреждение ингибирующего воздействия дофамина на синтез и секрецию пролактина аденогипофизом объясняет результаты проведенных опытов и показывает механизм стимулирования проявления насиживания с помощью домперидона.

Таким образом, инициирование насиживания с помощью домперидона, блокирующего активность дофамина как природного пролактостатина, показывает высокую активность дофаминергической системы регуляции уровня концентрации пролактина в плазме крови птиц.

Выводы

1. Действие домперидона на показатели значений концентраций общего белка, альбумина, кальция, церулоплазмينا, активности щелочной фосфатазы лежит в пределах физиологических значений и не приводит к патологическому воздействию на организм птицы.

2. Домперидон избирательно, посредством ингибирования активности D_2DA рецепторов лактотрофов аденогипофиза, увеличивает концентрацию пролактина в плазме крови, что непосредственно приводит к проявлению насиживания у индеек.

3. Проявление насиживания у индеек регулируются активностью дофаминергической системы, ингибирующей стимулирующее влияние VIP на лактотрофы аденогипофиза.

Список литературы

1. Кулібаба Р. О. Використання бромкриптину для попередження насиджування у індичок / Р. О. Кулібаба // Вісник Білоцерківського ДАУ. – 2009. – Вип. 60, Ч. 2. – С. 56 – 60.
2. Кулібаба Р. О. Нейроендокринна регуляція та методи попередження насиджування у індичок / Р. О. Кулібаба // Вісник Черкаського національного університету ім. Б. Хмельницького. – Вип. 158. – С. 38 – 48.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства: в 2 частях / Машковский М. Д. – Вильнюс, 1993. – 1070 с.
4. Рекомендації з нормування годівлі сільськогосподарської птиці / [Н. І. Братишко, А. І. Горобець, О. В. Притуленко та ін.]. – Х.: НТМТ, 2005. – 104 с.
5. Al Kahtane A. Dopaminergic regulation of avian prolactin gene transcription / A. Al Kahtane, Y. Chaiseha, M. El Halawani // Journal of molecular endocrinology. – 2003. – V. 31. – P. 185 – 196.
6. Ben-Jonathan N. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor / N. Ben-Jonathan, R. Hnasko // Endocrinology review. – 2001. – V. 22. – P. 724 – 763.
7. Carter D. A. In-vivo and in-vitro effects of domperidone on the release of prolactin and LH in male and female rats / D. A. Carter, J. M. Pennington, S. A. Whitehead // Journal of reproduction and fertility. – 1982. – V. 64. – P. 191 – 197.
8. Comparison of pramipexole with and without domperidone co-administration on alertness, autonomic, and endocrine functions in healthy volunteers / E. R. Samuels, R. H. Hou, R. W. Langley [et al.] // British journal of clinical pharmacology. – 2007. – V. 64. – P. 591 – 602.

9. Effect of parity on prolactin response to metoclopramide and domperidone: Implications for the enhancement of lactation / T. Brown, A. Fernandes, L. Grant [et al.] // *Journal of the society of gynecological investigation*. – 2000. – V. 7. – P. 65 – 69.
10. Effects of domperidone on serum prolactin levels in human being / T. Fujino, H. Kato, S. Yamashita [et al.] // *Endocrinol. jpn.* – 1980. – V. 27. – P. 521 – 525.
11. El Halawani M. E. Vasoactive intestinal peptide (VIP) is a hypothalamic prolactin releasing neuropeptide in the turkey (meleagris gallopavo) / M. E. El Halawani, J. L. Silsby, L. J. Mauro // *General and comparative endocrinology*. – 1990. – V. 78. – P. 66 – 73.
12. Hormonal induction of incubation behavior in ovariectomized female turkeys (meleagris gallopavo) / M. E. El Halawani, J. L. Silsby, E. J. Behnke [et al.] // *Biology of reproduction*. – 1986. – V. 35. – P. 59 – 67.
13. Intracranial prolactin perfusion induces incubation behavior In turkey hens / O. M. Youngren, M. El Halawani, J. Silsby [et al.] // *Biology of reproduction*. – 1991. – V. 44. – P. 425 – 431.
14. Kiem D. T. Domperidone stimulates prolactin secretion in rats with complete destruction of the mediobasal hypothalamus / D. T. Kiem, M. Gy Nagy, I. Barna // *Brain research bulletin*. – 1997. – V. 44. – P. 151 – 154.
15. Laudron P. M. Domperidone, a specific in vitro dopamine antagonist, devoid of in vivo central dopaminergic activity / P. M. Laudron, J. E. Leysen // *Biochem. pharmac.* – 1979. – V. 28. – P. 2161 – 2165.
16. Regulation of prolactin gene expression by vasoactive intestinal peptide and dopamine in the turkey: role of Ca²⁺ signalling / A. Al Kahtane, M. Kannan, S. W. Kang [et al.] // *Journal of neuroendocrinology*. – 2005. – V. 17. – P. 649 – 655.
17. The role of domperidone in the regulation of prolactin release in rats / H. Kato, T. Fujino, S. Aramaki [et al.] // *Life science*. – 1980. – V. 36. – P. 1343 – 1347.