

DOI: 10.1134/S0869813918120038

НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ЭНДОГЕННЫХ РЕГУЛЯТОРОВ СИНТЕЗА И СЕКРЕЦИИ ГОНАДОТРОПИНОВ

© А. О. Шпаков, К. В. Деркач

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия
E-mail: alex_shpakov@list.ru

Гонадотропины — лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормоны (ФСГ) — являются ключевыми регуляторами гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Их синтез и секреция контролируются гонадолиберинем, гипоталамическим релизинг-фактором. Однако в последние годы все большее внимание приковано к другим регуляторам продукции гонадотропинов — гонадотропин-ингибирующему гормону, активинам, ингибинам, фоллистатину. Наряду с этим показано, что синтез и секреция гонадотропинов могут контролироваться адипокинами — лептином и его функциональным антагонистом адипонектином, которые осуществляют тесную взаимосвязь между энергетическим балансом и функциональным состоянием репродуктивной системы. Адипокины регулируют продукцию гонадотропинов как через гипоталамические механизмы, так и непосредственно воздействуя на гонадотрофы гипофиза. В обзоре рассмотрены современные достижения в области изучения регуляторного влияния и механизмов действия гонадотропин-ингибирующего гормона, активина, ингибина, фоллистатина, лептина и адипонектина на продукцию гонадотропинов и зависимые от них репродуктивные функции.

Ключевые слова: гонадотропин, гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, гонадотропин-ингибирующий гормон, активин, ингибин, лептин, адипонектин.

Принятые сокращения: АПП — агутиподобный пептид, ГГГ ось — гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, ЛГ — лютеинизирующий гормон, МАПК — митогенактивируемые протеинкиназы, НПУ — нейропептид Y, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, APPL — адапторные белки APPL (adaptor protein, phosphotyrosine interacting with plekstrin-homologous domain and leucine zipper)-семейства, GnIH — гонадотропин-ингибирующий гормон, GnRH — гонадолиберин.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 12. С. 1409—1427. 2018

A. O. Shpakov, K. V. Derkach. THE NEW ACHIEVEMENTS IN THE STUDY OF ENDOGENOUS REGULATORS OF THE GONADOTROPINS SYNTHESIS AND SECRETION. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS, St. Petersburg, Russia, e-mail: alex_shpakov@list.ru.

The gonadotropins, the luteinizing (LH) and follicle-stimulating hormones (FSH) are the key regulators of the hypothalamo-pituitary-gonad axis. Their synthesis and secretion are controlled

by gonadoliberin, a hypothalamic releasing factor. However, in recent years, more attention has been focused on other regulators of the gonadotropins production, such as gonadotropin-inhibiting hormone, activins, inhibins, and follistatin. Along with this, it was shown that the synthesis and secretion of gonadotropins can be controlled by adipokines — leptin and its functional antagonist adiponectin, which provide a close relationship between energy homeostasis and functional state of the reproductive system. The adipokines regulate the production of gonadotropins through both hypothalamic mechanisms and directly affecting the pituitary gonadotrophs. The review presents the modern advances in studying the regulatory effects and mechanisms of the action of gonadotropin-inhibiting hormone, activins, inhibins, follistatin, leptin and adiponectin on the production of gonadotropins and on reproductive functions dependent on them.

Key words: gonadotropin, hypothalamic-pituitary-gonad axis, gonadotropin-inhibiting hormone, activin, inhibin, leptin, adiponectin.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 12. P. 1409—1427. 2018

Гонадотропины — лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормоны (ФСГ), продуцируемые гонадотрофами передней доли гипофиза, являются ключевыми регуляторами гонадной оси. Они относятся к семейству гипофизарных гликопротеиновых гормонов и представляют собой $\alpha\beta$ -гетеродимеры, которые включают сходные по первичной структуре α -субъединицы и переменные β -субъединицы, образующие между собой прочный комплекс. Важную роль в регуляции активности гонадотропинов играет N-гликозилирование их α - и β -субъединиц, паттерн которого определяется типом клеток, в которых осуществляется их синтез и посттрансляционная модификация, и физиологическим состоянием организма [1]. Нарушения синтеза, секреции и посттрансляционной модификации ЛГ и ФСГ, а также снижение чувствительности к ним тканей-мишеней — одни из основных причин дисфункций репродуктивной системы, приводящие к снижению фертильности и бесплодию. В связи с этим изучение механизмов и регуляторных факторов, контролирующих продукцию гонадотропинов, является одной из острых проблем молекулярной эндокринологии и физиологии эндокринной системы.

Основным регулятором синтеза и секреции гонадотропинов является гонадолиберин (GnRH) — пептид pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂, релизинг-фактор ЛГ и ФСГ, который синтезируется гипоталамическими GnRH-продуцирующими нейронами [2]. Секретируемый нейронами GnRH по аксональному пути транспортируется к срединному возвышению гипоталамуса, откуда он поступает в циркуляцию портальной системы гипофиза и воздействует на специфичные к нему рецепторы, локализованные на поверхности гонадотрофов, регулируя, таким образом, секрецию гонадотропинов. Выброс GnRH осуществляется преимущественно в пульсирующем режиме, который представляет собой эпизодическое его высвобождение — одна пульсация в течение 60—90 мин [3]. Функциональная активность генератора пульсации GnRH, расположенного в медиобазальном гипоталамусе, регулируется различными нейромедиаторами, такими как норадреналин, дофамин, серотонин, γ -аминомасляная кислота, глутамат, нейропептид Y, галанин, и определяется интегративными связями между GnRH-продуцирующими нейронами и нейронами, регулируемые этими нейромедиаторами. Исключительно важную роль в стимуляции секреции GnRH и контроле его пульсации играют гипоталамические пути, регулируемые кинспептином [4]. Установлено, что аксоны гипоталамических нейронов, экспрессирующих кинспептин, образуют перикапиллярные сплетения в воронковом стебле, где происходит секреция GnRH [5]. В свою очередь в GnRH-продуцирующих нейронах экспрессируются рецепторы кинспептина, что делает их чувствительными к кинспептину [6]. Повышение внутригипоталамического уровня кинспептина приводит к усиле-

нию выброса GnRH и повышению уровня гонадотропинов в крови. В пользу этого свидетельствует то, что в период полового созревания в гипоталамусе резко повышаются уровень кисспептина и экспрессия его рецептора [7, 8].

В последние годы, в дополнение к GnRH и кисспептину, выявлено и изучено еще немало факторов, вовлеченных в регуляцию продукции ЛГ и ФСГ и играющих важную роль в функционировании репродуктивной системы. Среди них гонадотропин-ингибирующий гормон, ингибины, активины, фоллистатин, а также адипокины, которые связывают пищевое поведение и энергетический статус организма с активностью гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси. Современным достижениям в изучении механизмов действия этих факторов на продукцию гонадотропинов гонадотрофами и посвящен настоящий обзор.

ГОНАДОТРОПИН-ИНГИБИРУЮЩИЙ ГОРМОН

Гонадотропин-ингибирующий гормон (GnIH), Ser-Ile-Lys-Pro-Ser-Ala-Tyr-Leu-Pro-Leu-Arg-Phe-NH₂, открытый в 2000 году, получил свое название из-за способности подавлять секрецию гонадотропинов [9]. В настоящее время GnIH и его ортологи выявлены у человека и большого числа позвоночных животных. Они вариабельны по длине и первичной структуре, но имеют высококонсервативный С-концевой мотив — Leu-Pro-Leu-Arg-Phe-амид [10, 11]. Нейроны, в которых экспрессируется ген *Rfrp*, кодирующий GnIH, расположены в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [12].

GnIH ингибирует высвобождение и синтез β -субъединиц ЛГ и ФСГ, осуществляя свое действие через специфичные к нему рецепторы GPR147, локализованные в гипофизе и на поверхности GnRH-продуцирующих нейронов [11, 13]. GnIH и рецептор GPR147 обнаружены в клетках репродуктивной системы, в которых синтезируются стероидные гормоны [14]. У хомячков GnIH выявляется в семенных канальцах, а экспрессия рецептора GPR147 детектирована в сперматоцитах и сперматидях [15]. У макак-резусов экспрессия GnIH обнаруживается в клетках Лейдига, клетках Сертоли, сперматогониях и сперматоцитах [14]. Эти данные указывают на вовлечение GnIH не только в контроль продукции гонадотропинов, но и в регуляцию стероидогенеза и гаметогенеза в гонадах.

Ингибирующее влияние GnIH на продукцию гонадотропинов и ГГГ ось может осуществляться при его воздействии как на гипоталамические GnRH-продуцирующие нейроны, так и на гонадотрофы. Обнаружено, что GnIH подавляет индуцированное GnRH высвобождение гонадотропинов и снижает амплитуду повышения концентрации ЛГ у овец [13]. Эти результаты свидетельствуют об исключительно важной роли GnIH в регуляции гормонального статуса ГГГ оси и сохранении репродуктивного потенциала.

Одним из факторов, подавляющих активность GnIH, является повышенный уровень эстрадиола как результат усиления сигнальных путей, регулируемых GnRH и ЛГ [13, 16]. Об ингибирующем влиянии повышенных концентраций эстрогенов свидетельствуют результаты, полученные в исследовании на самцах и самках мышей, у которых при повышении уровня эстрадиола отмечали снижение экспрессии мРНК для гена *Rfrp* [17].

Нейропептид GnIH опосредует негативное влияние стресса на активность ГГГ оси. В условиях стресса в гипоталамусе повышается число клеток с положительной реакцией на антитела к GnIH и возрастает экспрессия гена *Rfrp*. Именно гиперактивация GnIH-регулируемых путей является основной при-

чиной репродуктивных дисфункций при стрессе. Обнаружено, что как при остром (3 ч), так и при хроническом иммобилизационном стрессе (3 ч в день в течение 14 дней) экспрессия GnIH в нейронах дорсомедиального гипоталамуса усиливается, причем повышение уровня GnIH отрицательно коррелирует с содержанием ЛГ в крови самцов крыс. Показано также, что 53 % нейронов, экспрессирующих GnIH, содержат глюкокортикоидные рецепторы. На тесную взаимосвязь между глюкокортикоидной системой и экспрессией GnIH указывают данные, полученные при изучении адrenaлэктомированных животных, у которых иммобилизационный стресс не влияет на экспрессию гена *Rfrp* [18]. В свою очередь обработка кортикостероном гипоталамических клеток rHypOE23, экспрессирующих GnIH, повышает экспрессию гена *Rfrp* [19], и этот эффект кортикостерона блокируется антагонистами глюкокортикоидных рецепторов [20]. Обработка самок мышей дексаметазоном в неонатальный период повышает экспрессию гена *Rfrp*, следствием чего является снижение экспрессии гена, кодирующего GnRH, и задержка начала пубертатного периода [21]. Интересен тот факт, что даже у таких удаленных в эволюционном плане от человека животных, как рыбы, введение кортизола повышает экспрессию гена, кодирующего GnIH, и снижает экспрессию GnRH и уровень ЛГ в крови [22]. Все вышесказанное свидетельствует о том, что гипоталамическая система, регулируемая GnIH, интегрирует супрессорный эффект глюкокортикоидов на ГГГ ось в условиях физиологического стресса. В 2017 г. было показано, что повышенная экспрессия гена *Rfrp* и гиперактивация GnIH-регулируемых каскадов замедляет половое созревание и супрессирует половое поведение у социально подавленных (недоминантных) самок крыс, живущих в колонии, где имеется доминирующая группа животных [23]. Эти данные свидетельствуют о том, что GnIH может опосредовать стресс-индуцируемое подавление репродуктивных функций в социальных группах.

На активность GnIH-регулируемых каскадов влияет и иммунный стресс. При введении самкам крыс бактериального липополисахарида в дозе, вызывающей сепсис, уже через 6 ч отмечали повышение экспрессии гена *Rfrp* и гена, кодирующего рецептор GPR147. При этом снижались экспрессия GnRH в гипоталамусе и концентрация ЛГ в крови [24]. Введение более низкой дозы липополисахарида не вызывало изменений экспрессии генов *Rfrp* и *GPR147*, но приводило к снижению концентрации ЛГ. Эти данные указывают на то, что механизмы, связывающие иммунный стресс и функциональные нарушения в гонадной оси, во многом определяются степенью выраженности стресса, и только при тяжелых его формах GnIH подавляет продукцию GnRH и гонадотропинов. При этом в условиях иммунного стресса важную роль в контроле экспрессии и активности GnIH играют глюкокортикоиды и провоспалительные цитокины [10].

Установлена роль GnIH в регуляции репродуктивного поведения у некоторых видов млекопитающих. Так, у самцов крыс интрацеребральная инъекция GnIH снижает сексуальную активность и подавляет репродуктивные функции [25]. У самок хомячков введение GnIH снижает мотивацию к спариванию [26]. Мишенями GnIH являются нейроны, расположенные в преоптической области гипоталамуса, миндалевидном теле и других областях мозга, отвечающих за сексуальное поведение у самок. Поскольку стрессовые воздействия влияют на активность GnIH-регулируемой системы, были изучены взаимосвязи между хроническим стрессом и сексуальным поведением. Показано, что хронический (3 ч в день, 18 дней) иммобилизационный стресс повышал экспрессию гена *Rfrp* в гипоталамических нейронах самок крыс сразу после окончания стрессорного воздействия и через 4 дня после него. Хронический

стресс не влиял на эстральный цикл, но подавлял сексуальное поведение, снижал частоту наступления беременности, повышал резорбцию эмбрионов в том случае, когда спаривание крыс происходило через 4 дня после стресса. При этом генетическое выключение гена *Rfrp* полностью восстанавливало сексуальное поведение и нормализовало частоту наступления беременности [27]. Таким образом, функциональные изменения в гипоталамических GnIH-регулируемых путях при стрессе являются одной из основных причин стресс-индуцированных нарушений сексуального поведения, часто ведущих к бесплодию, вследствие чего GnIH представляет интерес при разработке препаратов для коррекции репродуктивных дисфункций.

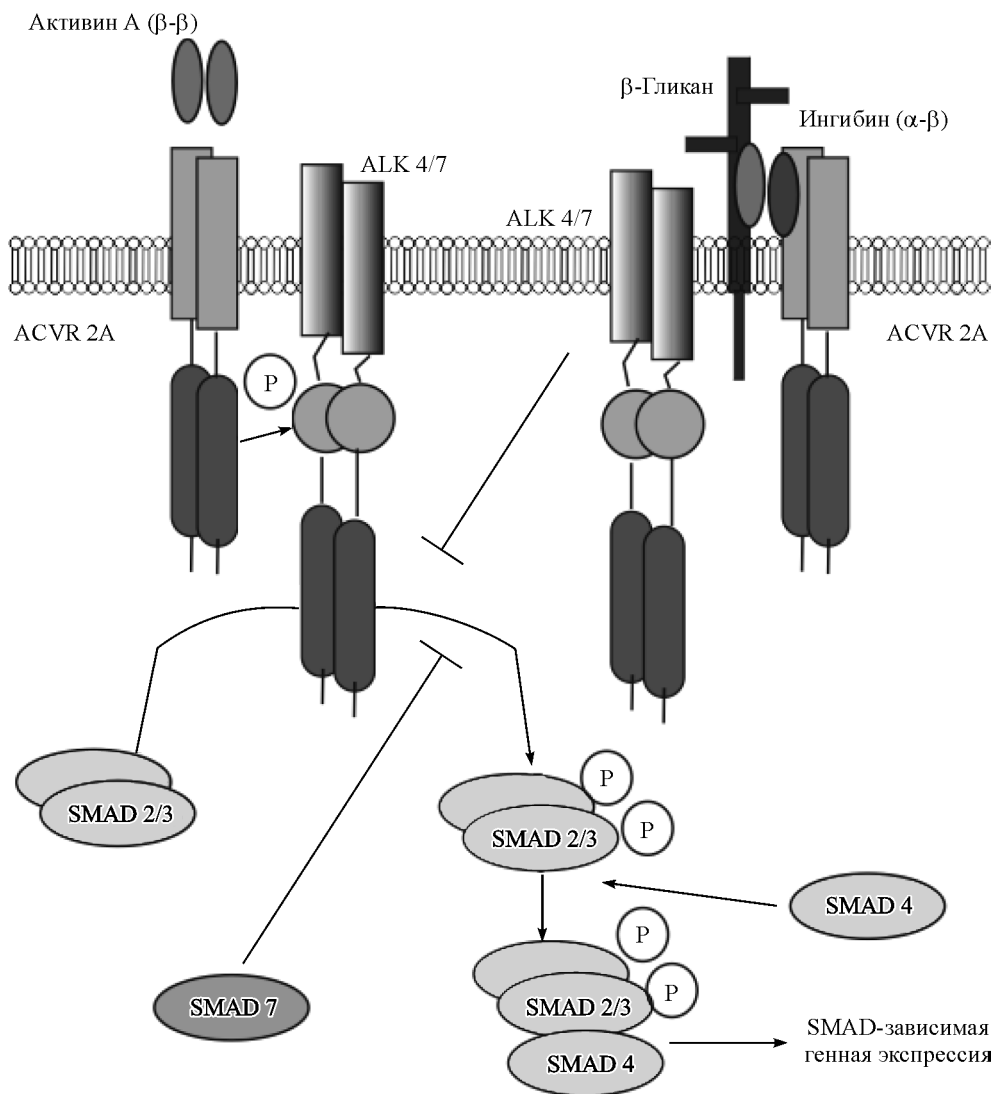
АКТИВИНЫ, ИНГИБИНЫ И ФоллиСТАТИН

Активин, ингибин и фоллистатин представляют собой отдельную группу полипептидных факторов, вовлеченных в регуляцию синтеза и секреции гонадотропинов, причем все они регулируют продукцию ФСГ в большей степени, чем продукцию ЛГ [28].

Активины. Активины относятся к семейству факторов роста тромбоцитов (TGF β) и были идентифицированы по их стимулирующему эффекту на продукцию ФСГ [29]. Активины включают два типа β -субъединиц, β A и β B, которые образуют 3 типа комплексов — активин А (β A β A), активин АВ (β A β B) и активин В (β B β B). У человека и некоторых млекопитающих идентифицированы еще две β -субъединицы, β C и β D [30]. Показано, что активин С, включающий β C-субъединицу, ингибирует активин А, а повышенная экспрессия гена, кодирующего β C-субъединицу, приводит к патологии семенников и предстательной железы у мышей [31].

Несмотря на структурное сходство активинов и ингибинов (в состав последних входят α -субъединица и одна из β -субъединиц активина), по активности они являются антагонистами. При добавлении к культуре гонадотрофов гипофиза активины стимулируют продукцию ФСГ, в то время как ингибины ее подавляют. Основной мишенью для активинов является ген *Fshb*, кодирующий β -субъединицу ФСГ, экспрессия которого стимулируется активинами, в первую очередь активином В [32]. Влияние активина на ГГГ ось не ограничивается экспрессией гена *Fshb*, но также включает стимуляцию экспрессии гена рецептора GnRH [33]. Это указывает на функционирование активинов как пара- и аутокринных регуляторов чувствительности гонадотрофов к GnRH [32]. В гипофизе активины повышают экспрессию гена *Fst*, кодирующего фоллистатин [34], который связывается с активинами и нейтрализует их активность, снижая продукцию ФСГ гонадотрофами. Этот механизм короткой отрицательной обратной связи вовлечен в регуляцию синтеза и секреции ФСГ.

Подобно другим факторам TGF β -семейства активины специфически связываются с гетеротетрамерными комплексами, которые включают по две молекулы рецепторных Ser/Thr-протеинкиназ 1-го (ALK4/7) и 2-го (ACVR2A) типов и локализованы на поверхности гонадотрофов (см. рисунок). Рентгеноструктурный анализ комплекса активина А и киназы ACVR2A показал, что лиганд и рецепторная киназа в нем находятся в соотношении 1 : 2 [35]. Связывание рецептора 2-го типа с активином приводит к его фосфорилированию, переходу в активированную форму, трансфосфорилированию рецепторной протеинкиназы 1-го типа и фосфорилированию эффекторных белков SMAD (*Drosophila* mothers against decapentaplegic)-семейства. Фосфорилированные



Сигнальные механизмы действия активинов и ингибинов.

ALK4/7 и ACVR2A — рецепторные серин/треониновые протеинкиназы 1-го и 2-го типов соответственно; SMAD2, SMAD3, SMAD4 и SMAD7 — белки SMAD-семейства, опосредующие позитивную (SMAD2, SMAD3, SMAD4) и негативную (SMAD7) регуляцию SMAD-зависимых генов, включая ген, кодирующий β-субъединицу ФСГ. Символами «P» показаны фосфорилированные сайты в рецепторных киназах и SMAD2/3-белках.

SMAD2- и SMAD3-белки, объединившись с белком SMAD4, транслицируются в ядро, где они связываются с SBE (Smad binding element)-регуляторным элементом, который является промотором для большого числа генов у мышей и крыс. Процесс активации белков SMAD2 и SMAD3 предотвращается белком SMAD7, другим представителем SMAD-семейства (см. рисунок). Через посредство SMAD-белков активины регулируют экспрессию генов, кодирующих β-субъединицу ФСГ (*Fshb*), фоллистатин (*Fst*) и рецептор GnRH (*Gnrhr*) [28, 36]. Однако у других млекопитающих возможны и другие механиз-

мы регуляции активином экспрессии этих генов. Так, у овцы активины связываются с TGF β -активируемой протеинкиназой TAK1, которая стимулирует каскад митогенактивируемых протеинкиназ (МАПК), в том числе p38-МАПК. Это вызывает стимуляцию экспрессии гена *Fshb*, причем SMAD-белки в этом процессе не участвуют [37]. В промоторных участках гена, кодирующего β -субъединицу ЛГ, также обнаружены регуляторные элементы, которые могут стать мишенями активинов, но данные о стимулирующем влиянии активинов на экспрессию и активность ЛГ отсутствуют [37, 38].

Если сравнить активины А и В по способности стимулировать продукцию ФСГ, то активин А более активен, что определяется его более высокой аффинностью к протеинкиназе 2-го типа [39]. В то же время активин В превосходит активин А по способности подавлять апоптоз в клетках SH-SY5Y нейроblastомы человека и вызывать высвобождение инсулина панкреатическими клетками MIN6 мыши [40, 41]. Следовательно, спектр эффектов активинов А и В различается, и если регуляторный потенциал активина А направлен в основном на ГГГ ось, то активин В контролирует другие процессы, включая выживаемость и секреторную активность β -клеток поджелудочной железы.

Ингибины. Ингибины секретируются клетками Сертоли и клетками гранулезы яичников. Они представляют собой гетеродимеры, состоящие из α -субъединицы (20 кДа) и β А- или β В-субъединицы (13 кДа). Различают ингибин А (гетеродимер $\alpha\beta$ А) и ингибин В (гетеродимер $\alpha\beta$ В). Как и активины, ингибины относятся к семейству TGF β -подобных факторов [42]. А- и β А/В-субъединицы содержат большое число остатков цистеина, образующих внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи. Эти связи стабилизируют биологически активную конформацию ингибинов и определяют их способность к комплексообразованию. Так, $\alpha\beta$ А- и $\alpha\beta$ В-гетеродимерные комплексы ингибина стабилизированы дисульфидными связями, образованными Cys⁹⁵ α -субъединицы и Cys⁸⁰ β А- или Cys⁷⁹ β В-субъединиц [42, 43]. В α -субъединице ингибина имеются сайты для N-гликозилирования, включающие Asn²⁶⁸ и Asn³⁰², причем Asn²⁶⁸ всегда гликозилирован, в то время как Asn³⁰² подвергается N-гликозилированию избирательно. Молекулярный вес частично гликозилированного ингибина составляет 31 кДа, в то время как у полностью гликозилированной формы он достигает 34 кДа. Гликозилирование ингибинов, как и гонадотропинов, является важнейшей модификацией и определяет их фолдинг и специфическую активность [44]. Локализованные в α -субъединице N-гликаны определяют стабильность гетеродимерных комплексов, поскольку дегликозилирование предотвращает образование функционально активных гетеродимеров и подавляет продукцию ингибинов [45].

Среди молекулярных механизмов действия ингибинов наибольшее значение имеет их способность подавлять эффекты активинов, в том числе стимуляцию ими ГГГ оси. Одним из механизмов супрессорного действия ингибинов на функциональную активность активинов является нарушение ими стабильности $\beta\beta$ -димерных комплексов активинов. Однако, согласно современным представлениям, взаимоотношения между ингибинами и активинами намного сложнее и включают конкуренцию за связывание с рецепторными киназами (см. рисунок). Замена всего двух аминокислотных остатков в β -субъединице, ответственных за связывание активина с рецепторной киназой 2-го типа, на соответствующие остатки α -субъединицы резко снижает связывание активина с киназой и лишает его специфической активности. Важную роль в блокировании связывающего сайта в рецепторной киназе 2-го типа играет N-концевой участок α -субъединицы, отсутствующий в

β -субъединице, который взаимодействует с внеклеточными петлями рецепторной киназы и предотвращает ее активацию [46].

Функциональная активность ингибинов во многом определяется их взаимодействием с β -гликанами, ассоциированными с плазматической мембраной, которые функционируют как корецепторы, влияющие на активность TGF β -рецепторного комплекса. Низкое по сравнению с активинами сродство ингибинов к рецепторной киназе 2-го типа компенсируется их высоким сродством к внеклеточному домену β -гликана. При этом комплекс β -гликана с ингибином не только препятствует взаимодействию активина с рецепторной киназой 2-го типа, но и блокирует процесс трансфосфорилирования, приводящий к активации рецепторной киназы 1-го типа, подавляя тем самым SMAD-опосредуемую сигнальную трансдукцию, индуцируемую активинами (см. рисунок). Зависимое от β -гликанов подавление ингибинами стимулирующих эффектов активина показано в кортикотрофах гипофиза, клетках яичников и клетках эритролейкемии [47].

Фоллистатин. Фоллистатин является функциональным антагонистом активина и других TGF β -факторов, причем с активинами он связывается с высоким сродством. Несмотря на то что фоллистатин в основном присутствует в репродуктивных тканях и гонадотрофах, его экспрессия выявлена в скелетных мышцах, плаценте, панкреатических β -клетках, костной ткани, цереброспинальной жидкости [42]. Фоллистатин представляет собой обогащенный цистеином мономерный белок, который структурно близок семейству ингибиторов Kazal-сериновых протеаз. В результате альтернативного сплайсинга генерируются несколько изоформ фоллистатина с молекулярным весом 288, 303 и 315 кДа, которые различаются по способности связываться с поверхностными гепаринсульфат-протеогликанами. Изоформа с массой 288 кДа связывается с протеогликанами с высоким сродством, в то время как 315 кДа-изоформа с ними не связывается [48, 49]. Молекула фоллистатина включает 4 домена: вариабельный N-концевой домен и три последовательно расположенных фоллистатиновых домена — Fs1, Fs2 и Fs3, первые два из которых формируют активинсвязывающий сайт и ответственны за связывание и выключение из сигнальной трансдукции активина [50]. Определяющую роль в связывании с активином играют Arg¹⁹² и Ser²⁰¹ в Fs2-домене. Аминокислотные остатки в активине, участвующие в связывании со специфичной к нему рецепторной киназой, также вовлечены в связывание с фоллистатином, вследствие чего активин в комплексе с фоллистатином утрачивает способность активировать рецепторную киназу 2-го типа [50].

Как антагонист активина фоллистатин подавляет опосредуемую активином секрецию ФСГ гонадотрофами. ФСГ в свою очередь стимулирует гонадотрофы гипофиза секретировать активную 288 кДа-изоформу фоллистатина, что обеспечивает локальное связывание и нейтрализацию активина [51]. Мыши, имеющие только 288 кДа-изоформу, характеризовались нарушенными репродуктивными функциями — у них отмечали быстрое истощение резерва яичников, бесплодие и черты, характерные для синдрома преждевременной недостаточности яичников у женщин [52]. При выключении гена, кодирующего фоллистатин, только в клетках гранулезы яичников у крыс было выявлено снижение показателей рождаемости и высокая смертность новорожденных [53].

Наряду с фоллистатином у человека и млекопитающих обнаружен фоллистатинподобный белок (follistatin-related gene, FLRG), который также связывается с активинами и супрессирует их активность [54, 55]. Он не взаимодействует с поверхностными протеогликанами, что указывает на различия в меха-

низмах ингибирующего влияния фоллистатина и FLRG на сигнальные пути активина [56]. При повышении экспрессии FLRG у трансгенных мышей снижается размер гонад, уменьшается количество сперматозоидов, ухудшается качество спермы, снижается фертильность [57]. У мышей, нокаутных по гену белка FLRG, также отмечали ряд аномалий, в том числе повышение числа и размера панкреатических островков, гиперплазию β -клеток поджелудочной железы, стеатоз печени, умеренную гипертензию — характерные черты метаболического синдрома. Однако при этом отмечали повышенную чувствительность к инсулину и снижение массы висцерального жира, что противоречит классической картине инсулиновой резистентности и дислипидемии при метаболическом синдроме [58].

Адипокины. Значительные изменения массы тела и жировой ткани у женщин и мужчин при ожирении, метаболическом синдроме и сахарном диабете 2-го типа, а также вследствие длительного голодания и несбалансированной диеты могут приводить к нарушению продукции гонадотропинов, задержке полового развития, нарушениям сперматогенеза и фолликулогенеза [59, 60]. Взаимосвязь между содержанием жировой ткани и уровнем гонадотропинов и андрогенов отчетливо показана у животных с моделями ожирения и сахарного диабета, а также при голодании [61, 62]. Все это свидетельствует в пользу того, что адипокины, продуцируемые преимущественно жировой тканью, играют исключительно важную роль в контроле функций ГГГ оси, в том числе в регуляции продукции гонадотропинов [63, 64]. Среди адипокинов наибольший интерес представляют лептин и его функциональный антагонист адипонектин [65].

Лептин. Гипоталамическая лептиновая система регулирует энергетический метаболизм, пищевое поведение, функции эндокринной системы. Лептин, полипептид с молекулярной массой 16 кДа, вырабатывается главным образом адипоцитами белой жировой ткани и поступает в мозг, к гипоталамическим нейронам, основным мишеням его действия, с помощью рецептор-опосредуемого эндоцитоза [66, 67]. При избыточном потреблении пищи и ожирении уровень лептина в крови повышается, что впоследствии приводит к резистентности к лептину и нарушению его транспорта в мозг через гематоэнцефалический барьер. Снижение чувствительности к лептину ведет к нарушениям углеводного и липидного обмена, снижает расход энергии, повышает запасы жировой ткани и в еще большей степени усугубляет лептиновую резистентность [68, 69].

При связывании лептина с лептиновыми рецепторами (Ob-Rb) активируется нерецепторная тирозинкиназа JAK2, которая фосфорилирует остатки Tyr⁹⁸⁵, Tyr¹⁰⁷⁷ и Tyr¹¹³⁸, локализованные в цитоплазматическом домене Ob-Rb, каждый из которых обуславливает активацию определенных сигнальных каскадов [68]. Нарушения JAK2-индуцированного фосфорилирования ведут как к метаболическим, так и к эндокринным расстройствам. У самок мышей с заменой Tyr¹⁰⁷⁷ на фенилаланин, подавляющей лептин-опосредуемую активацию транскрипционного фактора STAT5, нарушается эстральный цикл и снижается фертильность [70]. Подавление реализуемого через 3-фосфоинозитидный путь стимулирующего эффекта лептина на активность протеинкиназного комплекса mTOR в продуцирующих киспептин гипоталамических нейронах приводит к блокированию секреции GnRH гипоталамическими нейронами и ЛГ гонадотрофами [71].

Имеются многочисленные свидетельства того, что лептин играет важную роль в контроле полового созревания и репродукции, и в основе этого лежит регуляция им продукции GnRH и гонадотропинов. Введение лептина самкам

мышей вызывает у них раннее наступление полового созревания [72]. В то же время дефицит лептина у неполовозрелых самок крыс вследствие снижения потребления ими пищи приводит к задержке полового созревания, снижению массы яичников и числа зрелых ооцитов после индукции овуляции гонадотропинами. Введение животным лептина восстанавливает число зрелых ооцитов, нормализует массу яичников, восстанавливает сниженный при голодании уровень прогестерона [73]. Положительная корреляция между уровнем лептина и половым созреванием отмечена и у самцов. Введение лептина неполовозрелым самцам крыс вызывало повышение уровней GnRH и ЛГ и ускоряло наступление половой зрелости [61]. Необходимо отметить, что в препубертатный период у самцов одновременно повышаются уровни тестостерона и лептина в крови, а после наступления пубертатного периода они синхронно возвращаются к нормальным значениям. У самок, напротив, отмечается отрицательная корреляция между уровнями тестостерона и лептина [74].

О роли лептина в функционировании ГГГ оси свидетельствуют результаты исследований пациентов с мутациями в гене, кодирующем лептин, и животных, нокаутных по этому гену. Мыши, нокаутные по гену для лептина (*ob/ob*), имели значительные нарушения репродуктивных функций и характеризовались низкой фертильностью [61]. При системном введении лептина отмечали наступление половой зрелости и частичное восстановление репродуктивных функций, что сопровождалось нормализацией секреции GnRH и гонадотропинов [61, 75, 76]. При изучении мальчиков-подростков препубертатного возраста из Турции и Пакистана, имеющих мутации в гене *ob*, наряду с метаболическими расстройствами отмечали значительное снижение уровней ЛГ и тестостерона [77].

Регуляторные эффекты лептина на ГГГ ось осуществляются на различных уровнях — при его действии на гипоталамические нейроны, гонадотрофы гипофиза и гонады. Ответ ГГГ оси на лептин определяется его дозой и продолжительностью воздействия, а также метаболическим состоянием организма и степенью повреждения лептиновой системы в тканях-мишенях. При действии физиологических концентраций лептина на GnRH-продуцирующие нейроны секреция ими GnRH и продукция гонадотропинов гонадотрофами усиливались, в то время как в высоких концентрациях лептин не влиял на гонадную ось [75, 78]. Однократное внутривенное введение лептина овцам и крысам повышало у них уровень ЛГ, в то время как длительное введение было неэффективным. Введение лептина голодающим коровам с низким уровнем лептина усиливало как базальную, так и стимулированную GnRH секрецию ЛГ, но не влияло на уровень ЛГ у полноценно питающихся животных с нормальным уровнем лептина [79].

Наибольшее значение для стимуляции продукции гонадотропинов имеют центральные эффекты лептина, направленные на усиление секреции GnRH. Эти эффекты могут осуществляться двумя путями — посредством активации нейронов аркуатного ядра гипоталамуса, экспрессирующих про-опиомеланокортин, предшественник анорексигенных пептидов меланокортинового семейства, которые опосредуют усиление секреции GnRH, или посредством ингибирования нейронов аркуатных ядер, экспрессирующих орексигенные факторы — агутиподобный пептид (АПП) и нейропептид Y (НПY), которые подавляют секрецию GnRH [80, 81].

Свои стимулирующие эффекты на секрецию GnRH меланокортиновые пептиды оказывают, активируя меланокортиновые рецепторы 3-го и 4-го типов, расположенные на поверхности GnRH-продуцирующих нейронов [71, 82].

Имеется и более сложный механизм стимуляции лептином секреции GnRH, опосредуемый меланокортиновыми пептидами, который включает сначала активацию ими кисспептин-продуцирующих нейронов, а уже затем стимулирующее воздействие кисспептина на специфичные к нему рецепторы, локализованные на GnRH-продуцирующих нейронах [83]. В пользу сосуществования обоих механизмов свидетельствует то, что стимулирующий эффект меланотана, синтетического аналога меланокортинов, на продукцию ЛГ у мышей, нокаутных по кисспептиновому рецептору GPR54, хотя и снижен, но не исчезает полностью [83].

Как отмечалось выше, АПП, эндогенный антагонист меланокортиновых рецепторов 4-го типа, и орексигенный фактор НПУ опосредуют ингибирующее влияние лептина на продукцию ЛГ. При этом деградация нейронов, продуцирующих АПП и НПУ, или нокаут в них гена *ObRb*, делающий эти нейроны не чувствительными к лептину, вызывают парадоксальное запаздывание полового созревания у мышей и снижают их фертильность [84, 85]. Можно предположить, что АПП и НПУ необходимы для сохранения баланса стимулирующих и ингибирующих влияний лептина на активность кисспептин- и GnRH-продуцирующих нейронов, определяющих нормальный уровень секреции GnRH.

НПУ реализует свое ингибирующее влияние на секрецию GnRH, связываясь с рецепторами Y1 и Y5, расположенными на GnRH-продуцирующих нейронах [86]. Длительная обработка самок с помощью НПУ ослабляет секрецию GnRH и снижает уровень ЛГ в крови [87], а также прерывает нормальное протекание полового созревания и нарушает эстральный цикл [88, 89]. Регуляторные эффекты НПУ на ГГГ ось во многом зависят от гормонального статуса и схемы его введения. Однократное внутрижелудочковое введение НПУ овариэктомированным самкам крыс, которые предварительно были обработаны прогестероном, повышает секрецию ЛГ, в то время как введение НПУ самкам без обработки прогестероном вызывает ее снижение [87]. Есть основания считать, что это связано с взаимодействием НПУ с различными типами рецепторов в отсутствие и в присутствии прогестерона. Так, после обработки самок прогестероном НПУ активирует рецептор Y1, усиливающий секрецию GnRH и ЛГ, в то время как в отсутствие прогестерона он связывается с рецептором Y5 и подавляет активность ГГГ оси. При длительной обработке интактных и кормящих самок НПУ-сигнал передается преимущественно через рецептор Y5, что приводит к снижению уровня гонадотропинов, причем ингибирующий ГГГ ось эффект НПУ в наибольшей степени выражен у кормящих самок, угнетая эстральный цикл и предупреждая нежелательную в период лактации беременность [90].

Лептин подавляет экспрессию АПП и НПУ гипоталамическими нейронами и тем самым предотвращает их ингибирующее влияние на ГГГ ось. Инсулин, действие которого характеризуется синергизмом по отношению к такому лептина [91, 92], также способен снижать продукцию НПУ, и это является еще одним механизмом активации GnRH-продуцирующих нейронов и усиления продукции гонадотропинов [88]. В связи с этим не удивительно, что в условиях лептиновой и инсулиновой резистентности, характерных для метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, когда транспорт лептина и инсулина в мозг нарушен, ослабляется секреция GnRH и снижается уровень гонадотропинов [93].

Помимо стимулирующего эффекта на GnRH-продуцирующие нейроны лептин воздействует непосредственно на гонадотрофы, усиливая продукцию ЛГ. В отличие от гипоталамуса, куда лептин поступает из кровотока с

помощью рецептор-опосредуемого эндоцитоза, в гонадотрофах лептин может синтезироваться *de novo*, поскольку у половозрелых животных экспрессия гена *Ob*, кодирующего лептин, выявлена в 30 % гонадотрофах [94]. Более того, в 90 % гонадотрофах экспрессируется ген *ObRb*, кодирующий лептиновый рецептор, вследствие чего лептин в гипофизе может функционировать как ауто- и паракринный фактор [75, 76]. Это подтверждается экспериментами *in vitro*, в которых лептин в низких концентрациях (10^{-9} — 10^{-11} М) стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ первичной культурой гонадотрофов [95]. Экспрессия гипофизарного лептина контролируется стероидными гормонами, GnRH и рядом других факторов. Так, GnRH и НПУ ее повышают, в то время как грелин, функциональный антагонист лептина, ее подавляет [94, 96].

Паракринное действие лептина в аденогипофизе иллюстрируется тем, что при переходе самок крыс из проэструса в эструс, который сопровождается значительным повышением уровня ЛГ, уровень лептина в гипофизе сначала стремительно повышается, а затем столь же стремительно падает. При этом уровень лептина в крови практически не меняется. Все вышесказанное свидетельствует о том, что именно лептин гипофизарного происхождения в наибольшей степени влияет на выработку гонадотропинов гонадотрофами на различных стадиях эстрального цикла [96].

Адипонектин. Адипонектин — полипептидный гормон, содержащий вариабельный N-концевой, глобулярный C-концевой и расположенный между ними collagenподобный домен, состоящий из 22 collagenовых Gly-XY-мотивов, продуцируется в основном адипоцитами, но может синтезироваться в мозге, гипофизе, семенниках [97, 98]. Уровень адипонектина отрицательно коррелирует с индексом массы тела и накоплениями жировой ткани [99]. Свои эффекты адипонектин реализует через рецепторы AdipoR1 и AdipoR2, которые, подобно G-белок-сопряженным рецепторам, пронизывают плазматическую мембрану семь раз, но в отличие от них имеют иную топологию в мембране — внутриклеточный N-концевой и внеклеточный C-концевой домены, и не способны взаимодействовать с гетеротримерными G-белками. Адипонектиновые рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 сопряжены с двумя подтипами APPL(adaptor protein, phosphotyrosine interacting with plekstrin-homologous domain and leucine zipper)-белков [99]. Рецептор AdipoR1 с высокой аффинностью связывается с укороченной глобулярной формой адипонектина и с низкой аффинностью с олигомерными комплексами, образуемыми полноразмерной его формой. Рецептор AdipoR2 с невысокой аффинностью связывается как с полноразмерными, так и с глобулярными формами адипонектина. Оба рецептора способны взаимодействовать с обоими типами APPL-белков — APPL-1 и APPL-2 [100, 101]. Взаимодействие AdipoR1 с APPL-1 приводит к стимуляции АМФ-активируемой протеинкиназы, 3-фосфоинозитидного пути и MAPK каскада. Белок APPL-2 образует гетеродимерный комплекс с APPL-1 и предотвращает APPL-1-опосредуемую активацию внутриклеточных эффекторных белков. При связывании адипонектина с рецептором AdipoR1 комплекс APPL-1/APPL-2 диссоциирует и высвободившийся APPL-1 активирует нижележащие эффекторные белки [98, 102].

Адипонектин, как и лептин, является важнейшим регулятором продукции гонадотропинов, действуя как на гипоталамическом, так и на гипофизарном уровне. В нейронах аркуатного и паравентрикулярного ядер гипоталамуса локализовано большое число адипонектиновых рецепторов и компонентов регулируемых через них эффекторных белков [103—105]. Адипонектин поступает в ЦНС, преодолевая гематоэнцефалический барьер с помощью рецептор-опосредуемого эндоцитоза с участием обоих типов адипонектиновых рецепто-

ров, локализованных в эндотелии сосудов мозга. Несмотря на обнаружение синтеза адипонектина в ЦНС *de novo*, основной его пул поступает в мозг с периферии. Снижение уровня адипонектина в крови при ожирении ассоциировано со снижением его уровня и в структурах мозга [105].

При связывании адипонектина с рецепторами на гипоталамических нейронах отмечается стимуляция АМФ-активируемой протеинкиназы, снижение активности ERK1/2, ключевых компонентов МАПК каскада и активности кальций-зависимых эффекторных белков, а также ингибирование активируемых гиперполяризацией катионных каналов. В результате ослабляются синтез и секреция GnRH в гипоталамусе и снижается продукция ЛГ гонадотрофами [106, 107]. Адипонектин может действовать на GnRH-продуцирующие нейроны непосредственно или через кисспептин-продуцирующие нейроны. Воздействуя на адипонектиновые рецепторы, локализованные на нейронах, экспрессирующих кисспептин, адипонектин стимулирует в них АМФ-активируемую протеинкиназу, что приводит к подавлению транспорта транскрипционного фактора SP1 в ядро и снижению экспрессии гена *Kiss1*, кодирующего кисспептин. В результате ослабляется секреция кисспептина и его стимулирующий эффект на GnRH-продуцирующие нейроны снижается [108].

Адипонектин может ингибировать продукцию ЛГ, непосредственно влияя на секреторную активность гонадотрофов, на поверхности которых локализованы рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 [109–111]. Интересен тот факт, что, как и в случае лептина, в гонадотрофах отмечен высокий уровень экспрессии гена, кодирующего адипонектин, что, во-первых, указывает на функционирование адипонектина как гипофизарного ауто- и паракринного фактора и, во-вторых, свидетельствует о том, что пул гипофизарного адипонектина формируется из циркулирующего в крови и синтезируемого *de novo* адипонектина [109, 111]. Длительная обработка гонадотрофов адипонектином приводит к снижению экспрессии рецептора AdipoR1, но слабо влияет на экспрессию AdipoR2, что указывает на развитие рецептор-специфичной резистентности гонадотрофов к адипонектину [112]. Адипонектин снижает как базальную, так и стимулированную GnRH продукцию ЛГ гонадотрофами, причем одним из механизмов этого является снижение экспрессии рецепторов GnRH в гонадотрофах и ослабление GnRH-регулируемых сигнальных каскадов в них [112]. Необходимо отметить, что, вызывая снижение продукции ЛГ, адипонектин почти не влияет на продукцию ФСГ [110, 113], что, вероятно, связано с отсутствием компетентных к нему сигнальных систем в фолликулотрофах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительное расширение круга регуляторов синтеза и секреции гонадотропинов, различающихся по структурно-функциональной организации и механизмам действия, свидетельствует о том, что в организме существует многовекторная и многоуровневая система регуляции различных компонентов ГГГ оси. Она опосредует взаимосвязь между активностью репродуктивной системы, с одной стороны, и пищевым поведением, энергетическим балансом, стрессовыми воздействиями — с другой. Тот факт, что, наряду с GnRH и стероидными гормонами продукция гонадотропинов контролируется множеством других факторов, позволяет создать на их основе новые эффективные регуляторы ГГГ оси, а также оценить роль режима питания и сна, метаболического, психоэмоционального и социального статуса, острого и хронического стресса в функционировании репродуктивной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] *Шпаков А. О.* Гликозилирование гонадотропинов как важнейший механизм регуляции их активности. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 103 (9): 1004—1021. 2017. [*Shpakov A. O.* Glycosilation of gonadotropis, as the most important mechanism of regulation of their activity. Rus. J. Physiol. 103 (9): 1004—1017. (In Russ.)].
- [2] *Plant T. M.* 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. J. Endocrinol. 226 (2): T41—T54. 2015.
- [3] *Maeda K., Ohkura S., Uenoyama Y., Wakabayashi Y., Oka Y., Tsukamura H., Okamura H.* Neurobiological mechanisms underlying GnRH pulse generation by the hypothalamus. Brain Res. 1364: 103—115. 2010.
- [4] *Ezzat A., Pereira A., Clarke I. J.* Kisspeptin is a component of the pulse generator for gonadotropin releasing hormone (GnRH) secretion in female sheep but not THE pulse generator. Endocrinology. 156 (5): 1828—1837. 2015.
- [5] *Hrabovszky E., Ciofi P., Vida B., Horvath M. C., Keller E., Caraty A., Bloom S. R., Ghatei M. A., Dhillon W. S., Liposits Z., Kallo I.* The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. Eur. J. Neurosci. 31 (11): 1984—1998. 2010.
- [6] *Messenger S., Chatzidaki E. E., Ma D., Hendrick A. G., Zahn D., Dixon J., Thresher R. R., Malinge I., Lomet D., Carlton M. B., Colledge W. H., Caraty A., Aparicio S. A.* Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 102 (5): 1761—1766. 2005.
- [7] *Navarro V. M., Castellano J. M., Fernandez-Fernandez R., Barreiro M. L., Roa J., Sanchez-Criado J. E., Aguilar E., Dieguez C., Pinilla L., Tena-Sempere M.* Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS—1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS—1 peptide. Endocrinology. 145 (10): 4565—4574. 2004.
- [8] *Shahab M., Mastronardi C., Seminara S. B., Crowley W. F., Ojeda S. R., Plant T. M.* Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 102 (6): 2129—2134. 2005.
- [9] *Tsutsui K., Saigoh E., Ukena K., Teranishi H., Fujisawa Y., Kikuchi M., Ishii S., Sharp P. J.* A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release. Biochem. Biophys. Res. Commun. 275 (2): 661—667. 2000.
- [10] *Iwasa T., Matsuzaki T., Yano K., Irahara M.* Gonadotropin-inhibitory hormone plays roles in stress-induced reproductive dysfunction. Front. Endocrinol. (Lausanne). 8: 62. 2017.
- [11] *Tsutsui K., Ubuka T., Bentley G. E., Kriegsfeld L. J.* Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH): discovery, progress and prospect. Gen. Comp. Endocrinol. 177 (3): 305—314. 2012.
- [12] *Ukena K., Ubuka T., Tsutsui K.* Distribution of a novel avian gonadotropin-inhibitory hormone in the quail brain. Cell Tissue Res. 312 (1): 73—79. 2003.
- [13] *Tsutsui K., Ubuka T.* GnIH control of feeding and reproductive behaviors. Front. Endocrinol. 7: 170. 2016.
- [14] *McGuire N. L., Bentley G. E.* Neuropeptides in the gonads: from evolution to pharmacology. Front. Pharmacol. 1: 114. 2010.
- [15] *Zhao S., Zhu E., Yang C., Bentley G. E., Tsutsui K., Kriegsfeld L. J.* RFamide-related peptide and messenger ribonucleic acid expression in mammalian testis: association with the spermatogenic cycle. Endocrinology. 151 (2): 617—627. 2010.
- [16] *Gibson E. M., Humber S. A., Jain S., Williams W. P., III, Zhao S., Bentley G. E., Tsutsui K., Kriegsfeld L. J.* Alterations in RFamide-related peptide expression are coordinated with the preovulatory luteinizing hormone surge. Endocrinology. 149 (10): 4958—4969. 2008.
- [17] *Poling M. C., Kim J., Dhamija S., Kauffman A. S.* Development, sex steroid regulation, and phenotypic characterization of RFamide-related peptide (Rfrp) gene expression and RFamide receptors in the mouse hypothalamus. Endocrinology. 153 (4): 1827—1840. 2012.

- [18] Kirby E. D., Geraghty A. C., Ubuka T., Bentley G. E., Kaufner D. Stress increases putative gonadotropin inhibitory hormone and decreases luteinizing hormone in male rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 106 (27): 11 324—11 329. 2009.
- [19] Gingerich S., Wang X., Lee P., Dhillon S., Chalmers J., Koletar M., Belsham D. D. The generation of an array of clonal, immortalized cell models from the rat hypothalamus: analysis of melatonin effects on kisspeptin and gonadotropin-inhibitory hormone neurons. *Neuroscience.* 162 (4): 1134—1140. 2009.
- [20] Son Y. L., Ubuka T., Narihito M., Fukuda Y., Hasunuma I., Yamamoto K., Belsham D. D., Tsutsui K. Molecular basis for the activation of gonadotropin-inhibitory hormone gene transcription by corticosterone. *Endocrinology.* 155 (5): 1817—1826. 2014.
- [21] Soga T., Dalpatadu S. L., Wong D. W., Parhar I. S. Neonatal dexamethasone exposure down-regulates GnRH expression through the GnIH pathway in female mice. *Neuroscience.* 218: 56—64. 2012.
- [22] Choi Y. J., Habibi H. R., Kil G. S., Jung M. M., Choi C. Y. Effect of cortisol on gonadotropin inhibitory hormone (GnIH) in the cinnamon clownfish, *Amphiprion melanopus*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 485 (2): 342—348. 2017.
- [23] Peragine D. E., Pokarowski M., Mendoza-Viveros L., Swift-Gallant A., Cheng H. M., Bentley G. E., Holmes M. M. RFamide-related peptide-3 (RFRP-3) suppresses sexual maturation in a eusocial mammal. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 114 (5): 1207—1212. 2017.
- [24] Iwasa T., Matsuzaki T., Tungalagsuvd A., Munkhzaya M., Kawami T., Niki H., Kato T., Kuwahara A., Uemura H., Yasui T., Irahara M. Hypothalamic Kiss1 and RFRP gene expressions are changed by a high dose of lipopolysaccharide in female rats. *Horm. Behav.* 66 (2): 309—316. 2014.
- [25] Johnson M. A., Tsutsui K., Fraley G. S. Rat RFamide-related peptide—3 stimulates GH secretion, inhibits LH secretion, and has variable effects on sex behavior in the adult male rat. *Horm. Behav.* 51 (1): 171—180. 2007.
- [26] Parhar I., Ogawa S., Ubuka T. Reproductive neuroendocrine pathways of social behavior. *Front. Endocrinol.* 7: 28. 2016.
- [27] Geraghty A. C., Muroy S. E., Zhao S., Bentley G. E., Kriegsfeld L. J., Kaufner D. Knock-down of hypothalamic RFRP3 prevents chronic stress-induced infertility and embryo resorption. *Elife.* 4 : e04316. 2015.
- [28] Bernard D. J., Tran S. Mechanisms of activin-stimulated FSH synthesis: the story of a pig and a FOX. *Biol. Reprod.* 88 (3): 78. 2013.
- [29] Matzuk M. M., Kumar T. R., Shou W., Coerver K. A., Lau A. L., Behringer R. R., Finegold M. J. Transgenic models to study the roles of inhibins and activins in reproduction, oncogenesis, and development. *Recent Prog. Horm. Res.* 51: 123—154. 1996.
- [30] Hashimoto O., Tsuchida K., Ushiro Y., Hosoi Y., Hoshi N., Sugino H., Hasegawa Y. cDNA cloning and expression of human activin β E subunit. *Mol. Cell. Endocrinol.* 194 (1—2): 117—122. 2002.
- [31] Gold E., Jetly N., O'Bryan M. K., Meachem S., Srinivasan D., Behuria S., Sanche-Partida L. G., Woodruff T., Hedwards S., Wang H., McDougall H., Casey V., Niranjana B., Patella S., Risbridger G. Activin C antagonizes activin A in vitro and overexpression leads to pathologies in vivo. *Am. J. Pathol.* 174 (1): 184—195. 2009.
- [32] Fortin J., Ongaro L., Li Y., Tran S., Lamba P., Wang Y., Zhou X., Bernard D. J. Minireview: Activin signaling in gonadotropes: What does the FOX say... to the SMAD? *Mol. Endocrinol.* 29 (7): 963—977. 2015.
- [33] Fernandez-Vazquez G., Kaiser U. B., Albarracin C. T., Chin W. W. Transcriptional activation of the gonadotropin-releasing hormone receptor gene by activin A. *Mol. Endocrinol.* 10 (4): 356—366. 1996.
- [34] DePaolo L. V., Mercado M., Guo Y., Ling N. Increased follistatin (activin-binding protein) gene expression in rat anterior pituitary tissue after ovariectomy may be mediated by pituitary activin. *Endocrinology.* 132 (5): 2221—2228. 1993.
- [35] Thompson T. B., Woodruff T. K., Jardetzky T. S. Structures of an ActRIIB:activin A complex reveal a novel binding mode for TGF- β ligand:receptor interactions. *EMBO J.* 22 (7): 1555—1566. 2003.
- [36] Sandoval-Guzman T., Gongrich C., Moliner A., Guo T., Wu H., Broberger C., Ibanez C. F. Neuroendocrine control of female reproductive function by the activin receptor ALK7. *FASEB J.* 26 (12): 4966—4976. 2012.

- [37] Jin J. M., Yang W. X. Molecular regulation of hypothalamus-pituitary-gonads axis in males. *Gene*. 551 (1): 15—25. 2014.
- [38] McNeilly A. S., Crawford J. L., Taragnat C., Nicol L., McNeilly J. R. The differential secretion of FSH and LH: regulation through genes, feedback and packaging. *Reprod. Suppl.* 61: 463—476. 2003.
- [39] del Re E., Sidis Y., Fabrizio D. A., Lin H. Y., Schneyer A. Reconstitution and analysis of soluble inhibin and activin receptor complexes in a cell-free system. *J. Biol. Chem.* 279 (51): 53 126—53 135. 2004.
- [40] Kupershmidt L., Amit T., Bar-Am O., Youdim M. B., Blumenfeld Z. The neuroprotective effect of activin A and B: implication for neurodegenerative diseases. *J. Neurochem.* 103 (3): 962—971. 2007.
- [41] Tsuchida K., Nakatani M., Yamakawa N., Hashimoto O., Hasegawa Y., Sugino H. Activin isoforms signal through type I receptor serine/threonine kinase ALK7. *Mol. Cell. Endocrinol.* 220 (1—2): 59—65. 2004.
- [42] Makanji Y., Zhu J., Mishra R., Holmquist C., Wong W. P., Schwartz N. B., Mayo K. E., Woodruff T. K. Inhibin at 90: from discovery to clinical application, a historical review. *Endocr. Rev.* 35 (5): 747—794. 2014.
- [43] Robertson D. M., Stephenson T., Pruyers E., McCloud P., Tsigos A., Groome N., Marners P., Burger H. G. Characterization of inhibin forms and their measurement by an inhibin α -subunit ELISA in serum from postmenopausal women with ovarian cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (2): 816—824. 2002.
- [44] Antenos M., Stemler M., Boime I., Woodruff T. K. N-linked oligosaccharides direct the differential assembly and secretion of inhibin α - and β A-subunit dimmers. *Mol. Endocrinol.* 21 (7): 1670—1684. 2007.
- [45] Walton K. L., Makanji Y., Wilce M. C., Chan K. L., Robertson D. M., Harrison C. A. A common biosynthetic pathway governs the dimerization and secretion of inhibin and related transforming growth factor β (TGFB) ligands. *J. Biol. Chem.* 284 (14): 9311—9320. 2009.
- [46] Zhu J., Lin S. J., Zou C., Makanji Y., Jardtzy T. S., Woodruff T. K. Inhibin α -subunit N terminus interacts with activin type IB receptor to disrupt activin signaling. *J. Biol. Chem.* 287 (11): 8060—8070. 2012.
- [47] Lewis K. A., Gray P. C., Blount A. L., MacConell L. A., Wiater E., Bilezikjian L. M., Vale W. Betaglycan binds inhibin and can mediate functional antagonism of activin signaling. *Nature*. 404 (6776): 411—414. 2000.
- [48] Lerch T. F., Shimasaki S., Woodruff T. K., Jardtzy T. S. Structural and biophysical coupling of heparin and activin binding to follistatin isoform functions. *J. Biol. Chem.* 282 (21): 15 930—15 939. 2007.
- [49] Schneyer A. L., Wang Q., Sidis Y., Sluss P. M. Differential distribution of follistatin isoforms: application of a new FS315-specific immunoassay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 (10): 5067—5075. 2004.
- [50] Harrington A. E., Morris-Triggs S. A., Ruotolo B. T., Robinson C. V., Ohnuma S., Hyvonen M. Structural basis for the inhibition of activin signalling by follistatin. *EMBO J.* 25 (5): 1035—1045. 2006.
- [51] Kaiser U. B., Lee B. L., Carroll R. S., Unabia G., Chin W. W., Childs G. V. Follistatin gene expression in the pituitary: localization in gonadotropes and folliculostellate cells in diestrous rats. *Endocrinology*. 130 (5): 3048—3056. 1992.
- [52] Kimura F., Bonomi L.M., Schneyer A. L. Follistatin regulates germ cell nest breakdown and primordial follicle formation. *Endocrinology*. 152 (2): 697—706. 2011.
- [53] Jorgez C. J., Klysys M., Jamin S. P., Behringer R. R., Matzuk M. M. Granulosa cell-specific inactivation of follistatin causes female fertility defects. *Mol. Endocrinol.* 18 (4): 953—967. 2004.
- [54] Schneyer A., Schoen A., Quigg A., Sidis Y. Differential binding and neutralization of activins A and B by follistatin and follistatin like-3 (FSTL-3/FSRP/FLRG). *Endocrinology*. 144 (5): 1671—1674. 2003.
- [55] Tortorello D. V., Sidis Y., Holtzman D. A., Holmes W. E., Schneyer A. L. Human follistatin-related protein: a structural homologue of follistatin with nuclear localization. *Endocrinology*. 142 (8): 3426—3434. 2001.
- [56] Sidis Y., Schneyer A. L., Keutmann H. T. Heparin and activin-binding determinants in follistatin and FSTL3. *Endocrinology*. 146 (1): 130—136. 2005.

- [57] Xia Y., Sidis Y., Schneyer A. Overexpression of follistatin-like 3 in gonads causes defects in gonadal development and function in transgenic mice. *Mol. Endocrinol.* 18 (4): 979—994. 2004.
- [58] Mukherjee A., Sidis Y., Mahan A., Raheer M. J., Xia Y., Rosen E. D., Bloch K. D., Thomas M. K., Schneyer A. L. FSTL3 deletion reveals roles for TGF- β family ligands in glucose and fat homeostasis in adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104 (4): 1348—1353. 2007.
- [59] Roa J., Tena-Sempere M. Connecting metabolism and reproduction: roles of centre energy sensors and key molecular mediators. *Mol. Cell Endocrinol.* 397 (1—2): 4—14. 2014.
- [60] Roumaud P., Martin L. Roles of leptin, adiponectin and resistin in the transcriptional regulation of steroidogenic genes contributing to decreased Leydig cells function in obesity. *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.* 24 (1): 25—45. 2015.
- [61] Mounzih K., Lu R., Chehab F. F. Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese *ob/ob* males. *Endocrinology.* 138 (3): 1190—1193. 1997.
- [62] Pinto-Fochi M. E., Pytlowanciv E. Z., Reame V., Rafacho A., Ribeiro D. L., Taboga S. R., Goes R. M. A high-fat diet fed during different periods of life impairs steroidogenesis of rat Leydig cells. *Reproduction.* 152 (6): 795—808. 2016.
- [63] Dupont J., Pollet-Villard X., Reverchon M., Mellouk N., Levy R. Adipokines in human reproduction. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 24 (1): 11—24. 2015.
- [64] Mathew H., Castracane V. D., Mantzoros C. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism.* 7: pii: S0026-0495(17)30309-8. 2017.
- [65] Garcia-Galiano D., Allen S. J., Elias C. F. Role of the adipocyte-derived hormone leptin in reproductive control. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 19 (3): 141—149. 2014.
- [66] Balasko M., Soos S., Szekely M., Petervari E. Leptin and aging: Review and questions with particular emphasis on its role in the central regulation of energy balance. *J. Chem. Neuroanat.* 61—62: 248—255. 2014.
- [67] Park H., Ahima R. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 64 (1): 24—34. 2015.
- [68] Munzberg H., Morrison C. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism.* 64 (1): 13—23. 2015.
- [69] Sainz N., Barrenetxe J., Moreno-Aliaga M., Martinez J. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism.* 64 (1): 35—46. 2015.
- [70] Patterson C., Villanueva E., Greenwald-Yarnell M., Rajala M., Gonzalez I. E., Saini N., Jones J., Myers M. G., jr. Leptin action via LepR-b Tyr¹⁰⁷⁷ contributes to the control of energy balance and female reproduction. *Mol. Metab.* 1 (1—2): 61—69. 2012.
- [71] Roa J. Role of GnRH neurons and their neuronal afferents as key integrators between food intake regulatory signals and the control of reproduction. *Int. J. Endocrinol.* 2013: 518 046. 2013.
- [72] Ahima R. S., Dushay J., Flier S. N., Prabakaran D., Flier J. S. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J. Clin. Invest.* 99 (3): 391—395. 1997.
- [73] Roman E. A., Ricci A. G., Faletti A. G. Leptin enhances ovulation and attenuates the effects produced by food restriction. *Mol. Cell Endocrinol.* 242 (1—2): 33—41. 2005.
- [74] Teerds K. J., de Rooij D. G., Keijer J. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Hum. Reprod. Update.* 17 (5): 667—683. 2011.
- [75] Caprio M., Fabbrini E., Isidori A., Aversa A., Fabbri A. Leptin in reproduction. *Trends Endocrinol. Metab.* 12 (2): 65—72. 2001.
- [76] Landry D., Cloutier F., Martin L. Implications of leptin in neuroendocrine regulation of male reproduction. *Reprod. Biol.* 13 (1): 1—14. 2013.
- [77] Farooqi I. S. Leptin and the onset of puberty: insights from rodent and human genetics. *Sem. Reprod. Med.* 20 (2): 139—144. 2002.
- [78] Tena-Sempere M., Barreiro M. Leptin in male reproduction: the testis paradigm. *Mol. Cell Endocrinol.* 188 (1—2): 9—13. 2002.
- [79] Hausman G., Barb C., Lents C. Leptin and reproductive function. *Biochimie.* 94 (10): 2075—2081. 2012.
- [80] Ha S., Baver S., Huo L., Gata A., Hairston J., Huntoon N., Li W., Zhang T., Benecchi E. J., Ericsson M., Hentges S. T., Btørbaek C. Somato-dendritic localization and signaling by leptin receptors in hypothalamic POMC and AgRP neurons. *PLoS One.* 8 (10): e77622. 2013.
- [81] Quenell J., Mulligan A., Tups A., Liu X., Phipps S., Kemp C., Herbison A., Grattan D., Anderson G. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Neuroendocrinology.* 150 (6): 2805—2812. 2009.

[82] *Roa J., Herbison A. E.* Direct regulation of GnRH neuron excitability by arcuate nucleus POMC and NPY neuron neuropeptides in female mice. *Endocrinology*. 153 (11): 5587—5599. 2012.

[83] *Manfredi-Lozano M., Roa J., Ruiz-Pino F., Piet R., Garcia-Galiano D., Pineda R., Zamora A., Leon S., Sanchez-Garrido M. A., Romero-Ruiz A., Dieguez C., Vazquez M. J., Herbison A. E., Pinilla L., Tena-Sempere M.* Defining a novel leptin — melanocortin — kisspeptin pathway involved in the metabolic control of puberty. *Mol. Metab.* 5 (10): 844—857. 2016.

[84] *Egan O. K., Inglis M. A., Anderson G. M.* Leptin signaling in AgRP neurons modulates puberty onset and adult fertility in mice. *J. Neurosci.* 37 (14): 3875—3886. 2017.

[85] *Ratra D. V., Elias C. F.* Chemical identity of hypothalamic neurons engaged by leptin in reproductive control. *J. Chem. Neuroanat.* 61—62: 233—238. 2014.

[86] *Gamba M., Pralong F. P.* Control of GnRH neuronal activity by metabolic factors: the role of leptin and insulin. *Mol. Cell Endocrinol.* 254—255: 133—139. 2006.

[87] *Gonzales C., Voirol M. J., Giacomini M., Gaillard R. C., Pedrazzini T., Pralong F. P.* The neuropeptide Y Y1 receptor mediates NPY-induced inhibition of the gonadotrope axis under poor metabolic conditions. *FASEB J.* 18 (1): 137—129. 2004.

[88] *Crown A., Clifton D. C., Steiner R. A.* Neuropeptide signaling in the integration of metabolism and reproduction. *Neuroendocrinology*. 86 (3): 175—182. 2007.

[89] *Muroi Y., Ishii T.* A novel neuropeptide Y neuronal pathway linking energy state and reproductive behavior. *Neuropeptides*. 59: 1—8. 2016.

[90] *Toufexis D. J., Kyriazis D., Woodside B.* Chronic neuropeptide Y Y5 receptor stimulation suppresses reproduction in virgin female and lactating rats. *J. Neuroendocrinol.* 14 (6): 492—497. 2002.

[91] *Шпаков А. О.* Сигнальные системы мозга, регулируемые инсулином, ИФР-1 и лептином, в условиях преддиабета и сахарного диабета 2-го типа. *Цитология*. 56 (11): 789—799. 2014. [*Shpakov A. O.* The role of alterations in the brain signaling systems regulated by insulin, IGF-1 and leptin in the transition of impaired glucose tolerance to overt type 2 diabetes mellitus. *Tsitologiya*. 56 (11): 789—799. 2014. (In Russ.)].

[92] *Shpakov A. O., Derkach K. V., Berstein L. M.* Brain signaling systems in the type 2 diabetes and metabolic syndrome: promising target to treat and prevent these diseases. *Future Science OA (FSO)*. 1 (3): FSO25. doi: 10.4155/fso.15.23. 2015.

[93] *Шпаков А. О.* Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при сахарном диабете. *Пробл. эндокринологии*. 56 (5): 23—29. [*Shpakov A. O.* The functional state of the hypothalamic-pituitary-gonadal system in diabetes mellitus. *Problemy Endokrinologii*. 56 (5): 23—29. 2010. (In Russ.)].

[94] *McDuffie I. A., Akhter N., Childs G. W.* Regulation of leptin mRNA and protein expression in pituitary somatotropes. *J. Histochem. Cytochem.* 52 (2): 263—273. 2004.

[95] *Yu W. H., Kimura M., Walczewska A., Karanth S., McCann S. M.* Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 94 (3): 1023—1028. 1997.

[96] *Akhter T., Crane C., Childs G.* Pituitary leptin — a paracrine regulator of gonadotropes: a review. *Open Neuroendocrinol. J.* 4: 25—42. 2011.

[97] *Caminos J.E., Nogueiras R., Gaytán F., Pineda R., González C. R., Barreiro M. L., Castaño J. P., Malagón M. M., Pinilla L., Toppari J., Diéguez C., Tena-Sempere M.* Novel expression and direct effects of adiponectin in the rat testis. *Endocrinology*. 149 (7): 3390—3402. 2008.

[98] *Rak A., Mellouk N., Froment P., Dupont J.* Adiponectin and resistin: Potential metabolic signals affecting hypothalamo-pituitary gonadal axis in females and males of different species. *Reproduction*. 153 (6): R215—R226. 2017.

[99] *Kadowaki T., Yamauchi T.* Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev.* 26 (3): 439—451. 2005.

[100] *Liu Z., Xiao T., Peng X., Li G., Hu F.* APPLs: More than just adiponectin receptor binding proteins. *Cell. Signal.* 32: 76—84. 2017.

[101] *Wang C., Xin X., Xiang R., Ramos F. J., Liu M., Lee H. J., Chen H., Mao X., Kikani C. K., Liu F., Dong L. Q.* Yin-Yang regulation of adiponectin signaling by APPL isoforms in muscle cells. *J. Biol. Chem.* 284 (46): 31 608—31 615. 2009.

[102] *Combs T. P., Marliss E. B.* Adiponectin signaling in the liver. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 15 (2): 137—147. 2014.

[103] *Kos K., Harte A. L., da Silva N. F., Tonchev A., Chaldakov G., James S., Snead D. R., Hoggart B., O'Hare J. P., McTernan P. G., Kumar S.* Adiponectin and resistin in human cerebro-

pinal fluid and expression of adiponectin receptors in the human hypothalamus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92 (3): 1129—1136. 2007.

[104] Kubota N., Yano W., Kubota T., Yamauchi T., Itoh S., Kumagai H., Kozono H., Takamoto I., Okamoto S., Shiuchi T., Suzuki R., Satoh H., Tsuchida A., Moroi M., Sugi K., Noda T., Ebinuma H., Ueta Y., Kondo T., Araki E., Ezaki O., Nagai R., Tobe K., Terauchi Y., Ueki K., Monokoshi Y., Kadowaki T. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell. Metab.* 6 (1): 55—68. 2007.

[105] Kusminski C. M., McTernan P. G., Schraw T., Kos K., O'Hare J. P., Ahima R., Kumar S., Scherer P. E. Adiponectin complexes in human cerebrospinal fluid: Distinct complex distribution from serum. *Diabetologia.* 50 (3): 634—642. 2007.

[106] Cheng X. B., Wen J. P., Yang J., Yang Y., Ning G., Li X. Y. GnRH secretion is inhibited by adiponectin through activation of AMP-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase. *Endocrine.* 39 (1): 6—12. 2011.

[107] Wen J. P., Lv W. S., Yang J., Nie A. F., Cheng X. B., Yang Y., Ge Y., Li X. Y., Ning G. Globular adiponectin inhibits GnRH secretion from GT1—7 hypothalamic GnRH neurons by induction of hyperpolarization of membrane potential. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 371 (4): 756—761. 2008.

[108] Wen J. P., Liu C., Bi W. K., Hu Y. T., Chen Q., Huang H., Liang J. X., Li L. T., Lin L. X., Chen G. Adiponectin inhibits KISS1 gene transcription through AMPK and specificity protein-1 in the hypothalamic GT1-7 neurons. *J. Endocrinol.* 214 (2): 177—189. 2012.

[109] Kiezun M., Smolinska N., Maleszka A., Dobrzyn K., Szeszko K., Kaminski T. Adiponectin expression in the porcine pituitary during the estrous cycle and its effect on LH and FSH secretion. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 307 (11): 1038—1046. 2014.

[110] Lu M., Tang Q., Olefsky J. M., Mellon P. L., Webster N. J. Adiponectin activates adenosine monophosphate-activated protein kinase and decreases luteinizing hormone secretion in L β T2 gonadotropes. *Mol. Endocrinol.* 22 (3): 760—771. 2008.

[111] Psilopanagiotti A., Papadaki H., Kranioti E. F., Alexandrides T. K., Varakis J. N. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. *Neuroendocrinology.* 89 (1): 38—47. 2009.

[112] Rodriguez-Pacheco F., Martinez-Fuentes A. J., Tovar S., Pinilla L., Tena-Sempere M., Dieguez C., Castano J. P., Malagon M. M. Regulation of pituitary cell function by adiponectin. *Endocrinology.* 148 (1): 401—410. 2007.

[113] Reverchon M., Maillard V., Froment P., Rame C., Dupont J. Adiponectin and resistin: a role in the reproductive functions? *Méd. Sci.* 29 (4): 417—424. 2013.

Поступила в редакцию 09.11.2018

После доработки 09.11.2018

Принята к публикации 05.12.2018