
ОТ РЕДАКТОРА
СПЕЦИАЛЬНОГО ВЫПУСКА

ЦЕНТРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЭНДОКРИННЫХ ФУНКЦИЙ
В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

DOI: 10.31857/S0869813922090138

Специальный выпуск Российского физиологического журнала им. И.М. Сеченова посвящен проблеме центральной регуляции функций эндокринной системы как в норме, так и в условиях патологии. В настоящее время эта проблема находится в центре внимания нейрофизиологов, нейрохимиков, нейроэндокринологов, а также практикующих врачей, работающих в области эндокринологии, неврологии, кардиологии, диабетологии, репродуктологии. Актуальность проблемы изучения центральных механизмов регуляции эндокринных функций обусловлена в первую очередь тем, что в последние годы существенно расширился спектр гормонов, ростовых факторов и эффекторных молекул, вовлеченных в эти механизмы, а также усложнились представления о прямых и обратных взаимосвязях между центральными и периферическими звеньями нейроэндокринной системы. Все это можно проиллюстрировать на примере гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси, которая контролирует стероидогенный статус, репродуктивный потенциал и половое поведение. ГГГ ось также вовлечена в регуляцию множества физиологических процессов, которые непосредственно не связаны с функционированием репродуктивной системы, но при этом являются мишенями для основных регуляторов ГГГ оси – гипоталамического фактора гонадолиберина (GnRH), гонадотропинов и половых стероидов.

Длительное время считали, что синтез и секреция гонадотропоцитами аденогипофиза лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов зависит исключительно от выброса гипоталамическими нейронами GnRH, рилизинг-фактора обоих гонадотропинов. Однако в последние годы появились данные о том, что множество других регуляторных молекул способны влиять на продукцию гонадотропинов и профиль их секреции, причем как путем контроля выброса GnRH гипоталамическими нейронами, так и в результате непосредственного воздействия на секреторную активность гонадотропоцитов. Ключевую роль в положительной регуляции синтеза и секреции GnRH отводят полипептидному гормону кисспептину, который через специфичные к нему рецепторы, локализованные на поверхности GnRH-экспрессирующих нейронов, стимулирует экспрессию гена, кодирующего GnRH, и усиливает процессинг молекулы про-GnRH, обеспечивая накопление и дальнейшую секрецию “зрелого” GnRH [1]. В свою очередь, продуцируемый нейронами паравентрикулярного ядра гипоталамуса гонадотропин-ингибирующий гормон после связывания со специфичными к нему рецепторами GPR147, расположенными на поверхности экспрессирующих GnRH нейронов, подавляет синтез GnRH, а после связывания с теми же рецепторами на поверхности гонадотропоцитов ингибирует продукцию ими β -субъединиц ЛГ и ФСГ [2]. Секретируемые репродуктивными тканями димерные полипептиды активины и ингибины также влияют на секреторную активность гипоталамических GnRH-нейронов и гонадотропоцитов соответственно, стимулируя (активины) или подавляя (ингибины) выброс GnRH и обоих гонадотропинов. Экспрессируемый в гипофизе и гонадах фоллистатин специфичен в отношении синтеза и секреции ФСГ, подавляя

продукцию этого гонадотропина как на гипоталамическом, так и на гипофизарном уровнях. Регуляторами продукции GnRH являются продуцируемые гипоталамическими нейронами факторы пищевого поведения. Среди них орексигенные факторы – нейропептид Y и агути-подобный пептид, которые подавляют синтез и секрецию GnRH, и пептиды меланокортинового семейства, генерируемые из про-опиомеланокортина, которые, напротив, усиливают продукцию GnRH [3].

Важнейшую роль в контроле продукции GnRH и гонадотропинов играют адипокины – гормоноподобные вещества, продуцируемые адипоцитами [1, 4, 5]. Адипокин лептин функционирует как позитивный регулятор, стимулируя секрецию GnRH, причем его эффект реализуется с помощью трех различных механизмов – через стимуляцию нейронов, продуцирующих про-опиомеланокортин и кисспептин, усиливающие секрецию GnRH, и через ингибирование продукции нейропептида Y и агути-подобного пептида, негативных регуляторов секреции GnRH [4, 6]. Противоположный лептину эффект на продукцию GnRH оказывает адипонектин, который по многим свойствам является функциональным антагонистом лептина. Важно отметить, что лептин и адипонектин могут экспрессироваться в гонадотропоцитах и, функционируя как ауто- и паракринные факторы, стимулируют (лептин) и ингибируют (адипонектин) синтез и секрецию гонадотропинов, в первую очередь ЛГ, но уже на гипофизарном уровне. Наряду с лептином и адипонектином, разнонаправленные влияния на гипоталамические GnRH-экспрессирующие нейроны и на ГГГ ось в целом могут оказывать и другие адипокины, в том числе резистин, грелин, апелин, оментин, висфатин [4, 5]. Таким образом реализуется тесная взаимосвязь пищевого поведения и обеспеченности организма энергетическими ресурсами с половым поведением и репродуктивным потенциалом.

В условиях эндокринной патологии, при голодании и старении адипокиновая сигнализация в гипоталамусе нарушается, и это неизбежно ведет к нарушениям центральной регуляции ГГГ оси. Так, при ожирении, метаболическом синдроме и сахарном диабете 2-го типа развивается выраженная резистентность тканей к лептину и его синергисту инсулину, нарушается транспорт лептина в мозг через гематоэнцефалический барьер, повышается активность негативных регуляторов лептинового сигналинга, что, в конечном итоге, приводит к ослаблению лептиновой сигнализации в гипоталамусе и подавлению секреции GnRH и гонадотропинов [4]. Следствием этого является ослабление тестикулярного и овариального стероидогенеза, нарушения сперматогенеза и фолликулогенеза и, как результат, снижение, иногда до критического уровня, репродуктивного потенциала. При голодании уровень лептина резко снижается, что приводит к его системному дефициту и ослабляет лептиновый сигналинг в ЦНС. При этом в гипоталамусе активируются сигнальные пути, запускаемые орексигенными факторами, негативными регуляторами ГГГ оси. Все это приводит к тому, что в условиях недостатка пищевых ресурсов репродуктивные функции транзиторно ослабевают, а при длительном истощении у мужчин и женщин может развиваться бесплодие [7]. В этой связи необходимо отметить, что как сильно выраженное ожирение, так и анорексия в значительной степени снижают эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения), блокируя центральную регуляцию ГГГ оси [3, 4]. Все вышесказанное открывает широкие перспективы для разработки на основе адипокинов новых подходов для регуляции ГГГ оси и нормализации репродуктивных функций, ослабленных при метаболических расстройствах.

В последние годы появились неоспоримые свидетельства того, что основные компоненты гипоталамо-гипофизарной системы тесно взаимодействуют между собой. Это лежит в основе взаимодействия между ГГГ, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной (ГГА) осями. При этом регуляторы и модуляторы ГГГ оси способны влиять на активность ГГТ и

ГГА осей, что доказано как для факторов пищевого поведения, так и для адипокинов и инкретинов. В свою очередь эффекторные гормоны этих осей – половые стероиды, тиреоидные гормоны и кортикостероиды по механизму обратной связи контролируют активность вышележащих, в том числе гипоталамических, звеньев всех трех осей. Так, например, при нарушении режима сна или в условиях длительной бессонницы вырабатываемые в избыточных количествах кортикостероиды негативно влияют не только на функции ГГА оси, но и на активность ГГГ и ГГТ осей [8]. Все это указывает на существование сложной интегративной системы нейроэндокринной регуляции, механизмы функционирования которой еще далеки от расшифровки, а молекулярные посредники до конца не определены.

Наряду с концептуальными изменениями во взглядах на центральную регуляцию эндокринных функций, за последние годы изменились и многие, казалось бы, незыблемые, представления о периферических звеньях гипоталамо-гипофизарной системы. Достаточно упомянуть современные достижения в области изучения происхождения, структурно-функциональной организации и молекулярных механизмов действия гонадотропинов. Среди них можно выделить следующие: (1) открытие феномена дифференцированного N-гликозилирования молекул ЛГ и ФСГ, определяющего их активность и сигнальные свойства, а также опосредующего изменение функциональной активности гонадотропинов в онтогенезе и при различных эндокринных и метаболических заболеваниях; (2) обнаружение большого числа изоформ хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), структурного и функционального гомолога ЛГ, а также открытие гипофизарной формы ХГЧ, которая продуцируется на протяжении всего постпубертатного периода у женщин и мужчин; (3) открытие сигнальных механизмов действия гонадотропинов по независимым от G-белков сигнальным путям – через β -аррестины, а в случае гипергликозилированной формы ХГЧ – через рецепторы трансформирующего фактора- β ; (4) обнаружение аллостерической регуляции рецепторов ЛГ и ФСГ и создание низкомолекулярных регуляторов и модуляторов аллостерического сайта этих рецепторов. Открытые для гонадотропинов феномены дифференцированного N-гликозилирования, G-белок-независимых механизмов действия и аллостерической регуляции в полной мере применимы для тиреотропного гормона (ТТГ), важнейшего регулятора функций щитовидной железы, и его рецептора. При этом определяющую роль здесь играют аутоантитела к рецептору ТТГ, которые способны регулировать и модулировать его функциональную активность, действуя по аллостерическому механизму, и являясь одной из первопричин аутоиммунных заболеваний и рака щитовидной железы.

Статьи, вошедшие в Специальный выпуск, посвящены различным аспектам центральной регуляции эндокринных функций, а также функционированию нижележащих компонентов гипоталамо-гипофизарной системы.

Экспериментальные работы предваряют два фундаментальных обзора. В обзоре, подготовленном Н.В. Гуляевой, ведущим специалистом в области нейрохимии и нейроэндокринной регуляции, анализируются и обобщаются современные представления о роли глюкокортикоидов в регуляции активности глутаматергической системы мозга [9]. Автор, базируясь в том числе на собственных результатах, детально анализирует последствия нарушений такой регуляции, вызванные дисфункциями в ГГА оси, результатом чего являются гиперглутаматергические состояния, когнитивные и эмоциональные расстройства, различные по этиопатогенезу нейродегенеративные заболевания, а также широкий спектр эндокринных патологий. Второй обзор посвящен структурно-функциональной организации рецептора ТТГ, сигнальным каскадам, которые запускаются при активации этого рецептора эндогенными агонистами, а также фармакологическим подходам, направленным на позитивную и негативную регуляцию его активности [10]. Отдельно рассматри-

ваются основы аллостерической регуляции активности рецептора ТТГ, а также описываются разработанные в последние годы его аллостерические регуляторы с активностью полных и инверсионных агонистов и нейтральных антагонистов, которые разнонаправленно влияют на продукцию тиреоидных гормонов щитовидной железой.

Экспериментальное исследование Н.Э. Ордян и соавт. посвящено сравнительному изучению эффектов посттравматического стрессового расстройства (парадигма “стресс-рестресс”) и депрессивно-подобного состояния (парадигма “выученная беспомощность”) у самцов крыс перед спариванием на активность ГГА системы у их половозрелых потомков [11]. В результате было установлено, что оба стрессовых состояния у самцов крыс в период сперматогенеза оказывают выраженное влияние на функциональное состояние ГГА системы и на экспрессию глюкокортикоидных рецепторов в мозге у их потомков, причем это влияние зависит от характера стрессового воздействия. В работе Бахтюкова А.А. и соавт. изучена способность ТПОЗ, нового аллостерического агониста рецептора ЛГ, усиливать стимулирующие эффекты сравнительно низких доз ХГЧ на тестикулярный стероидогенез у самцов крыс с андрогенной недостаточностью, вызванной сахарным диабетом 1-го типа [12]. Показана способность ТПОЗ повышать эффективность стероидогенного воздействия ХГЧ, что позволяет разработать оптимальные схемы для фармакотерапии андрогенного дефицита при диабете и, наряду с этим, предотвратить серьезные побочные эффекты, отмечаемые при использовании высоких доз ХГЧ. Ярославские ученые обнаружили значимые изменения экспрессии киназы mTOR, одной из важнейших внутриклеточных мишеней инсулина и лептина, в нейронах туберальных ядер гипоталамуса у стареющих крыс. Эти данные указывают на компенсаторные изменения активности эффекторных звеньев инсулинового и лептинового сигналинга в процессе старения, которые могут быть одной из причин возрастного ослабления нейроэндокринной регуляции [13]. Ученые из Красноярска исследовали инсулиновую сигнализацию и воспалительные процессы в головном мозге стареющих мышей и продемонстрировали усиление экспрессии и фосфорилирования факторов воспаления без значимого снижения чувствительности нейронов к инсулину, что указывает на перспективность противовоспалительной терапии для сохранения нормального функционирования головного мозга при старении и предотвращения возрастных когнитивных и нейроэндокринных дисфункций [14]. Рязанские ученые в опытах *in vitro* и *in vivo* показали, что тестостерон вызывает снижение количества мембранного белка-транспортера Pgp, который играет важную роль в защите опухолевых клеток от цитостатиков и определяет фармакокинетику ряда лекарственных препаратов. Выявленный эффект тестостерона в значительной степени определяется его способностью связываться с андростановым рецептором, который структурно близок андрогеновому рецептору, и ингибировать его конститутивную активность [15]. В работе И.Б. Соколовой были выявлены нарушения в опосредованной ацетилхолином дилаторной реакции пиальных артерий сенсомоторной коры головного мозга у крыс Sprague Dawley с сахарным диабетом 2-го типа, что может быть одной из причин нарушения газообмена между кровью и тканью мозга и приводить к гипоксии и нейродегенеративным изменениям в различных отделах мозга [16]. Нарушения периферической микроциркуляции были выявлены и у крыс с метаболическим синдромом, индуцированным фруктозной нагрузкой, причем одной из причин этого было снижение продукции NO и, как следствие, ингибирование активности растворимой гуанилатциклазы. Ослабление системы NO-гуанилатциклаза-цГМФ частично компенсировалось повышением продукции эндотелиального гиперполяризующего фактора [17]. Поскольку адипокины играют важную роль в функционировании гипоталамо-гипофизарной системы, то исследование их ответа на пищевые стимулы, в том числе при метаболиче-

ских расстройствах, имеет большое значение для изучения ассоциированных с дисбалансом адипокинов нарушений в ГГГ, ГГТ и ГА осях. В исследовании А.Ю. Бабенко и Г.А. Матвеева показано, что нарушение ответа лептина и грелина отмечается в основном у пациентов с ожирением, но в значительной степени выраженный дисбаланс адипокинов выявлен только при метаболически нездоровом фенотипе ожирения, для которого характерна дислипидемия [18]. Одним из кандидатов для предотвращения тяжелых последствий ишемического инсульта могут стать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2), ранее продемонстрировавшие свою эффективность при сердечно-сосудистых расстройствах. В.А. Симаненкова и соавт. показали, что высокоселективный ингибитор НГЛТ-2 эмпаглифлозин и низкоселективный ингибитор НГЛТ-2 канаглифлозин снижают объем поврежденной ткани мозга при их применении в течение недели до индукции острой ишемии головного мозга у крыс, что указывает на их выраженный нейропротекторный и антигипоксический эффект [19].

Редакция журнала полагает, что представленные в Специальном выпуске исследования и полученные новые, перспективные данные станут мощным стимулом для дальнейших работ по изучению центральной регуляции эндокринных функций и тесно связанных с ними физиологических процессов. В дальнейшем это, безусловно, поможет разработать и внедрить новые диагностические и терапевтические подходы для лечения эндокринных и неврологических заболеваний, а также метаболических и репродуктивных дисфункций.

А.О. Шпаков
доктор биологических наук, профессор,
заместитель директора Института
эволюционной физиологии и биохимии
им. И.М. Сеченова Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ghaderpour S, Ghiasi R, Heydari H, Keyhanmanesh R* (2021) The relation between obesity, kisspeptin, leptin, and male fertility. *Horm Mol Biol Clin Investig* 20. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2021-0058>
2. *Bédécarrats GY, Hanlon C, Tsutsui K* (2022) Gonadotropin Inhibitory Hormone and Its Receptor: Potential Key to the Integration and Coordination of Metabolic Status and Reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 781543. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.781543>
3. *Шпаков АО* (2018) Гонадотропины – от теории к клинической практике. ПОЛИТЕХ-Пресс СПб. [*Shpakov AO* (2018) Gonadotropiny – ot teorii k klinicheskoy praktike. POLITEKH-pess Sankt-Peterburg. (In Russ)].
4. *Шпаков АО* (2018) Адипокины и их роль в регуляции репродуктивных функций. ПОЛИТЕХ-Пресс СПб. [*Shpakov AO* (2018) Adipokiny i ih rol' v regulyacii reproduktivnyh funkcij. POLITEKH-pess Sankt-Peterburg. (In Russ)].
5. *Chen P, Jia R, Liu Y, Cao M, Zhou L, Zhao Z* (2022) Progress of Adipokines in the Female Reproductive System: A Focus on Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13: 881684. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.881684>
6. *Guzmán A, Hernández-Coronado CG, Rosales-Torres AM, Hernández-Medrano JH* (2019) Leptin regulates neuropeptides associated with food intake and GnRH secretion. *Ann Endocrinol (Paris)* 80(1): 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.07.012>
7. *Boutari C, Pappas PD, Mintziori G, Nigdelis MP, Athanasiadis L, Goulis DG, Mantzoros CS* (2020) The effect of underweight on female and male reproduction. *Metabolism* 107: 154229. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154229>
8. *Lateef OM, Akintubosun MO* (2020) Sleep and Reproductive Health. *J Circad Rhythms* 18: 1. <https://doi.org/10.5334/jcr.190>

9. *Гуляева НВ* (2022) Гиперглутаматергические состояния при патологиях мозга: роль глутаматергических рецепторов. Рос физиол журн им ИМ Сеченова 108(9): 1077–1093.
10. *Фокина ЕА, Шпаков АО* (2022) Рецептор тиреотропного гормона: роль в развитии тиреоидной патологии и перспективная мишень для ее коррекции. Рос физиол журн им ИМ Сеченова 108(9): 1094–1113.
11. *Ордян НЭ, Пивина СГ, Холова ГИ, Акулова ВК, Ракицкая ВВ* (2022) Дифференциальное влияние ПТСР-подобного или депрессивно-подобного состояния самцов крыс перед спариванием на активность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы половозрелых потомков. Рос физиол журн им ИМ Сеченова 108(9): 1114–1124.
12. *Бахтюков АА, Морина ИЮ, Деркач КВ, Романова ИВ, Сорокоумов ВН, Шпаков АО* (2022) Разработка подходов для снижения эффективной дозы гонадотропина при лечении андрогенной недостаточности у самцов крыс с сахарным диабетом 1-го типа. Рос физиол журн им ИМ Сеченова 108(9): 1175–1187.
13. *Анфимова ПА, Моисеев КЮ, Порсева ВВ, Панкратова ЛГ, Маслоков ПМ* (2022) Экспрессия mTOR в нейронах туберальной области гипоталамуса крыс при старении. Рос физиол журн им ИМ Сеченова 108(9): 1125–1133.
14. *Хилажева ЕД, Белозор ОС, Панина ЮА, Горина ЯВ, Мосягина АИ, Васильев АВ, Малиновская НА, Комлева ЮК* (2022) Роль метаболического воспаления в развитии секреторного фенотипа клеток и когнитивной дисфункции у мышей при старении. Рос физиол журн им ИМ Сеченова 108(9): 1200–1221.
15. *Слепнев АА, Шулькин АВ, Абаленихина ЮВ, Попова НМ, Черных ИВ, Якушева ЕН* (2022) Механизм влияния тестостерона на белок-транспортёр Р-гликопротеин. Рос физиол журн им ИМ Сеченова 108(9): 1188–1199.
16. *Соколова ИБ* (2022) Участие iNOS в формировании тонуса пиальных артерий при метаболических нарушениях и стрептозотоциновом диабете у крыс, содержащихся на высокожировой диете. Рос физиол журн им ИМ Сеченова 108(9): 1148–1158.
17. *Царева ИА, Иванова ГТ, Лобов ГИ* (2022) Ранние изменения функционального состояния артерий и сосудов микроциркуляторного русла при моделировании метаболического синдрома. Рос физиол журн им ИМ Сеченова 108(9): 1134–1147.
18. *Бабенко АЮ, Матвеев ГА* (2022) Дисбаланс ответа гормонов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса у больных ожирением – изучение вклада в нарушение пищевого поведения и метаболических параметров. Рос физиол журн им ИМ Сеченова 108(9): 1159–1174.
19. *Симаненкова АВ, Фукс ОС, Тимкина НВ, Каронова ТЛ, Цыба ДЛ, Кирик ОВ, Коржевский ДЭ, Власов ТД* (2022) Экспериментальное исследование нейропротекторного эффекта ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Рос физиол журн им ИМ Сеченова 108(9): 1222–1238.