

Нейроэндокринные регуляции у взрослых млекопитающих и в онтогенезе

М.В. Угрюмов

*Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, mugrumov@mail.ru;
Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, Москва*

Основным условием жизнеспособности организма является поддержание постоянства внутренней среды, несмотря на изменения внешней среды, что обеспечивается нейроэндокринной системой регуляции. Ключевое звено этой системы – гипоталамус, оказывающий прямое эндокринное влияние на аденогипофиз и некоторые периферические органы, а также на периферические эндокринные железы, опосредованное через аденогипофиз. Физиологически активные вещества (ФАВ) нейронального происхождения поступают в кровеносные сосуды в «нейрогемальных» отделах гипоталамуса, лишенных гематоэнцефалического барьера. В остальных областях мозга у взрослых животных поступлению ФАВ в кровоток препятствует гематоэнцефалический барьер. Наряду с центральной высоко иерархичной системой нейроэндокринной регуляции существует филогенетически более древняя периферическая диффузная нейроэндокринная система, представленная секреторными так называемыми APUD (от англ. amine precursor uptake and decarboxylation) клетками, рассеянными в большинстве периферических органов. Эти клетки, синтезирующие физиологически активные пептиды и моноамины, участвуют в паракринной регуляции «рабочих» клеток-мишеней.

Согласно общепринятой концепции, формирование центральной нейроэндокринной регуляции в онтогенезе начинается с «созревания» периферических эндокринных желез, которые сначала функционируют автономно, а затем попадают под

контроль аденогипофиза. В это время гормоны периферических эндокринных желез участвуют в регуляции развития мозга в целом и эндокринного гипоталамуса в частности. В свою очередь, мозг включается в регуляцию аденогипофиза и опосредовано через него периферических эндокринных желез только после окончательного созревания, т.е. после формирования специфических межнейрональных и нейроваскулярных связей. При этом образуется замкнутая система регуляций, характерная для взрослых млекопитающих.

Поскольку нейроны начинают секретировать ФАВ – пептиды, моноамины, ростовые факторы и др. – вскоре после их образования и задолго до формирования межнейрональных и нейроваскулярных связей, считается, что они в это время влияют на формирование мозга в качестве индукторов развития. Большая часть этих веществ участвует в аутокринной и паракринной регуляции дифференцировки нейронов-мишеней, выступая в качестве морфогенетических или транскрипционных факторов. При этом они, действуя в строго определенные периоды онтогенеза, оказывают долгосрочное (импринтинговое) влияние на дифференцировку нейронов-мишеней и экспрессию специфического фенотипа. Так, физиологически активные вещества нейронального происхождения участвуют в паракринной регуляции: (а) пролиферации клеток-предшественниц нейронов, (б) миграции дифференцирующихся нейронов из места их образования в место окончательной локализации в мозгу, (в) экспрессии специфических генов и син-

тезов (нейропептиды, ферменты синтеза классических нейротрансмиттеров, мембранные транспортеры, везикулярные транспортеры, рецепторы), (в) направленного роста аксонов и дендритов, (г) формирования специализированных межнейронных контактов (синапсы и др.).

Учитывая то, что дифференцирующиеся нейроны начинают секретировать ФАВ задолго до начала синаптической нейротрансмиссии и формирования гематоэнцефалического барьера, нами была сформулирована гипотеза, согласно которой нейроны на ранней стадии развития функционируют как секреторные клетки, а мозг как полифункциональный эндокринный орган. Это означает, что десятки, если не сотни ФАВ поступают из мозга в общую систему циркуляции, оказывая эндокринное влияние на развитие целостного организма. Для проверки гипотезы в качестве маркерных ФАВ мозгового происхождения были выбраны моноамины (дофамин, серотонин) и нейропептиды (гонадотропин-рилизинг-гормон). У взрослых животных они играют роль нейротрансмиттеров или нейромодуляторов, передающих информацию от нейрона к нейрону, а также нейрогормонов, поступающих из гипоталамуса с портальным кровотоком в аденогипофиз. Оказалось, что у крыс в перинатальном периоде – до формирования гематоэнцефалического барьера – концентрация упомянутых маркеров в общей системе циркуляции так же высока, как и в портальной системе у взрослых. После формирования гематоэнцефалического барьера их концентрация в крови резко падает, что является косвенным показателем мозгового происхождения этих ФАВ. Прямым доказательством мозгового происхождения является

снижение концентрации дофамина, серотонина и гонадотропин-рилизинг-гормона в крови у крыс до формирования гематоэнцефалического барьера после микрохирургического разрушения синтезирующих их нейронов или ингибирования синтеза дофамина и серотонина в мозгу. Используемые маркеры, как и многие другие ФАВ мозгового происхождения, вероятно способны до формирования гематоэнцефалического барьера оказывать эндокринное влияние на потенциальные периферические мишени – аденогипофиз, гонады, почки, сердце, кровеносные сосуды и сам мозг. В последнее время нами получены первые прямые доказательства эндокринного влияния факторов мозга на периферические органы-мишени в этот период онтогенеза. Несмотря на то, что период функционирования мозга как эндокринного органа не продолжителен, он является ключевым в развитии организма, поскольку именно в это время ФАВ оказывают необратимое влияние на развивающиеся клетки и органы-мишени в качестве морфогенетических или транскрипционных факторов. Отсюда следует необходимость пересмотреть патогенез ряда врожденных заболеваний с позиции нарушения метаболизма морфогенетических факторов мозгового происхождения.

Таким образом, центральная и периферическая нейроэндокринные системы обеспечивают поддержание гомеостаза и регуляцию важнейших функций во взрослом организме, в то время как в развивающемся организме мозг в качестве эндокринного органа оказывает прямое эндокринное влияние на развитие периферических органов-мишеней и самого мозга (ауторегуляция).