

УДК 591.3

ЭНДОКРИННЫЕ ФУНКЦИИ МОЗГА У ВЗРОСЛЫХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ И В ОНТОГЕНЕЗЕ¹

© 2009 г. М. В. Угрюмов

*Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН
119334 Москва, ул. Вавилова, д. 26*

*Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН
125009 Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 4
E-mail: tugrumov@mail.ru*

Поступила в редакцию 21.04.2008 г.

Окончательный вариант получен 19.05.2008 г.

Основным условием жизнеспособности организма является поддержание постоянства внутренней среды, несмотря на изменения внешней среды, что обеспечивается нейроэндокринной системой регуляции. Ключевым звеном этой системы является гипоталамус, оказывающий эндокринные влияния на некоторые периферические органы и аденогипофиз. Физиологически активные вещества нейронального происхождения поступают в кровеносные сосуды в “нейрогемальных” отделах гипоталамуса, лишенных гемато-энцефалического барьера. В остальных областях мозга у взрослых животных поступлению физиологически активных веществ в кровотоки препятствует гемато-энцефалический барьер. Согласно общепринятой концепции, формирование нейроэндокринной системы в онтогенезе начинается с “созревания” периферических эндокринных желез, которые сначала функционируют автономно, а затем – под контролем аденогипофиза. Мозг включается в нейроэндокринные регуляции после окончательного созревания, при этом образуется замкнутая система регуляций, характерная для взрослых млекопитающих. Поскольку нейроны начинают секретировать физиологически активные вещества вскоре после их образования и задолго до формирования межнейрональных связей, считается, что они в это время оказывают влияние на формирование мозга в качестве индукторов развития. Учитывая то, что в это время отсутствует гемато-энцефалический барьер, мы сформулировали гипотезу, согласно которой развивающийся мозг функционирует как мультипотентный эндокринный орган. Это означает, что десятки физиологически активных веществ поступают из мозга в общую систему циркуляции, оказывая эндокринное влияние на развитие целостного организма. Для проверки гипотезы в качестве маркерных физиологически активных веществ мозгового происхождения были выбраны дофамин, серотонин и 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 гемато-энцефалического барьера – концентрация дофамина, серотонина и гонадотропин-рилизинг гормона в общей системе циркуляции так же высока, как и в портальной системе у взрослых. После формирования гемато-энцефалического барьера концентрация дофамина и гонадотропин-рилизинг гормона в крови падает до нуля, что является косвенным показателем их мозгового происхождения. Прямым же доказательством является снижение концентрации дофамина, серотонина и гонадотропин-рилизинг гормона в крови у крыс до формирования гемато-энцефалического барьера после микрохирургического разрушения синтезирующих их нейронов или ингибирования синтеза дофамина и серотонина в мозгу. Дофамин, серотонин и гонадотропин-рилизинг гормон, как, вероятно, и многие другие физиологически активные вещества мозгового происхождения, до формирования гемато-энцефалического барьера способны оказывать эндокринное влияние на периферические органы-мишени – аденогипофиз, гонады, почки, сердце, кровеносные сосуды и сам мозг. Несмотря на то что период функционирования мозга как эндокринного органа непродолжителен, он является ключевым в развитии организма, поскольку в это время физиологически активные вещества оказывают необратимое влияние на мишени в качестве морфогенетических факторов.

Таким образом, мозг в онтогенезе с момента образования нейронов и до формирования гемато-энцефалического барьера функционирует как мультипотентный эндокринный орган, участвующий в эндокринной регуляции развития целостного организма.

Ключевые слова: мозг, онтогенез, млекопитающие, нейроэндокринные регуляции, нейропептиды, моноамины.

¹Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (проекты № РФФИ-а 08-04-01084, РФФИ-офи 07-04-12211, РФФИ-НЦНИ_а 07-04-92173, РГНФ 06-06-00010А), Программой Президента РФ по поддержке молодых научных сотрудников и ведущих научных школ (проект НШ-2110.2008.4), а также Программами Отделения биологических наук РАН “Интегративные механизмы регуляции функций организма” и Президиума РАН “Фундаментальные науки – медицине”.

Основными условиями поддержания жизнеспособности организма являются его функциональная интеграция и постоянство внутренней среды (гомеостаз), несмотря на изменения внешней среды, что обеспечивается нейроэндокринной системой регуляции (Vincent, Simonnet, 1981; Угрюмов, 1999). У млекопитающих эта сложная, высоко иерархичная система включает пять

структурно-функциональных уровней – периферические органы-мишени, эндокринные железы, гипофиз, гипоталамус, центральные отделы регуляции гипоталамических функций, получающие информацию от интеро- и экстерорецепторов (рис. 1). Эти уровни взаимодействуют между собой по принципу прямых и обратных связей, в основе которых лежат эндокринные и в меньшей степе-

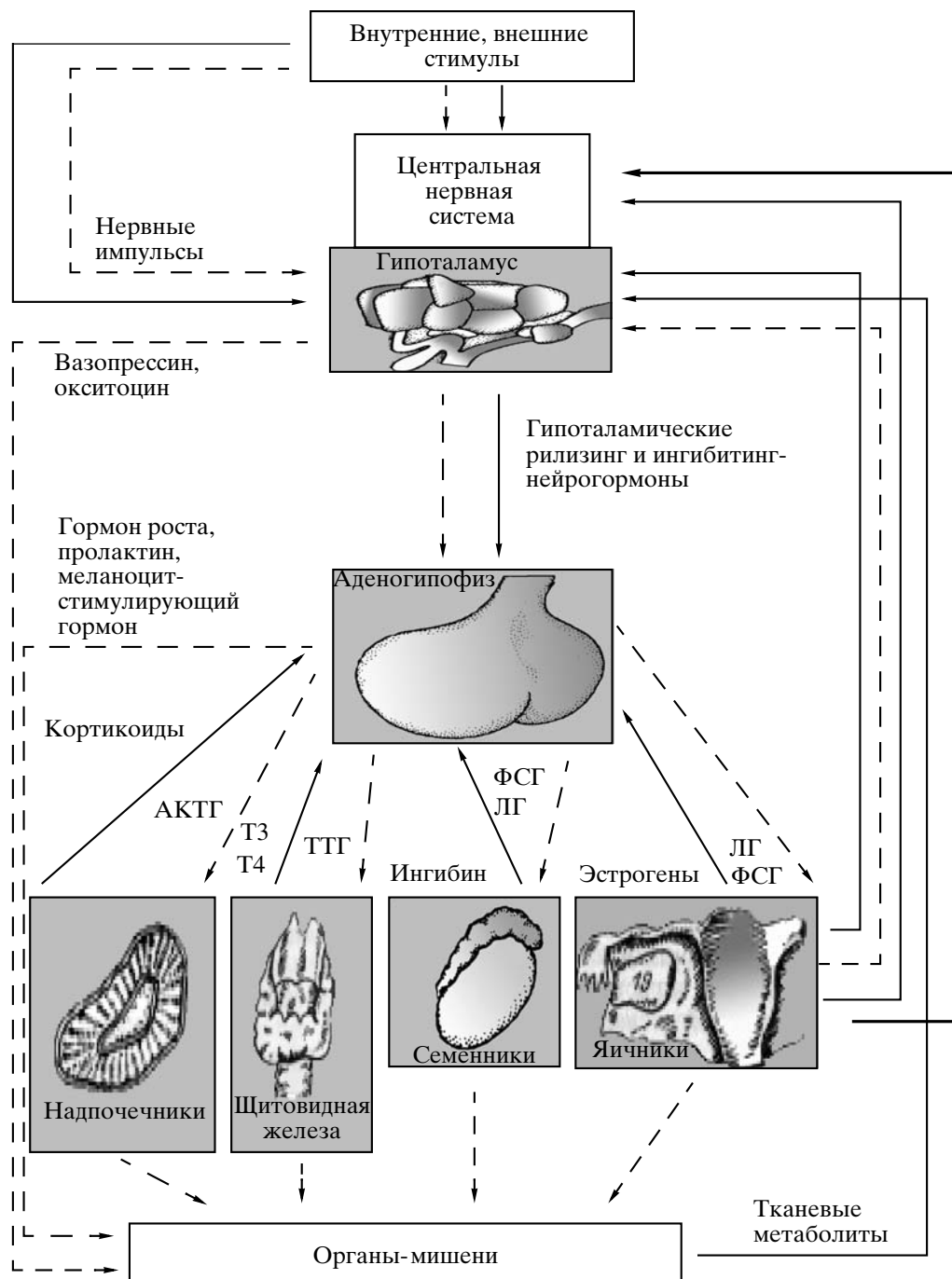


Рис. 1. Схема нейроэндокринных регуляций у взрослых млекопитающих.

Гормоны: АКТГ – адренкортикотропный; ЛГ – лютеинизирующий; ФСГ – фолликулостимулирующий; ТТГ – тиреотропный; Т3, Т4 – тиреоидные. Влияние: (—) – стимулирующее, (---) – ингибирующее.

ни нервнoпроводниковые влияния (Vincent, Simonet, 1981; Угрюмов, 1999). Ключевым – организующим – звеном нейроэндокринной системы является гипоталамус, обеспечивающий прямую эндокринную регуляцию функций аденогипофиза, а опосредованно через него и периферических эндокринных желез, а также прямую эндокринную регуляцию функций некоторых периферических органов-мишеней. В свою очередь функции гипоталамуса регулируются гормонами эндокринных желез, аденогипофиза и нейрогормонами самих нейронов гипоталамуса по принципу соответственно длинных, коротких и ультракоротких обратных связей (Jackson, Mueller, 1982; Угрюмов, 1999).

Открытие в 1980-е гг. мультипотентности нейронов независимо от их локализации в мозгу, т.е. от способности одновременно синтезировать несколько физиологически активных веществ (ФАВ) (Bartfai et al., 1986), в том числе и тех, которые считались специфическим атрибутом нейросекреторных нейронов гипоталамуса (релизинг и ингибитинг-нейрогормоны), эндокринных желез (аденогипофизарные гормоны) и секреторных клеток ряда периферических органов (вазоактивный инестинальный полипептид, холицистокинин и др.) (Pearse, 1986), привело к тому, что ряд ученых предложили считать все нейроны секреторными клетками, а мозг взрослого животного и человека в целом – эндокринной железой. Однако мозг можно считать эндокринным органом в весьма ограниченном смысле этого слова, поскольку необходимыми условиями осуществления эндокринных функций являются, во-первых, наличие клеток, секретирующих ФАВ; во-вторых, выделение ФАВ в кровь; в-третьих, создание физиологически активной концентрации ФАВ в крови и, наконец, в-четвертых, поступление ФАВ с циркулирующей кровью к органам- и клеткам-мишеням, экспрессирующим специфические рецепторы (Baulieu, Kelly, 1990). В качестве жидкой среды, участвующей в переносе ФАВ от секреторных клеток к клеткам-мишеням, наряду с кровью могут служить лимфа и спинномозговая жидкость, однако пути эндокринной регуляции с помощью этих сред выходят за рамки темы нашей статьи.

В свете приведенных критериев эндокринных регуляций может быть выделено, по крайней мере, два отдела мозга, непосредственно участвующих в эндокринных регуляциях, причем оба локализованных в гипоталамусе. Первый представлен так называемой “крупноклеточной” системой переднего гипоталамуса. Она образована скоплениями относительно больших по размеру нейронов, секретирующих вазопрессин и окситоцин в задней доле гипофиза в общую систему циркуляции и обеспечивающих эндокринную регуляцию ряда периферических органов-мишеней (рис. 2) (Hatton, 1990; Угрюмов, 2002). Первоначально к органам-мишеням вазопрессина и окситоцина относи-

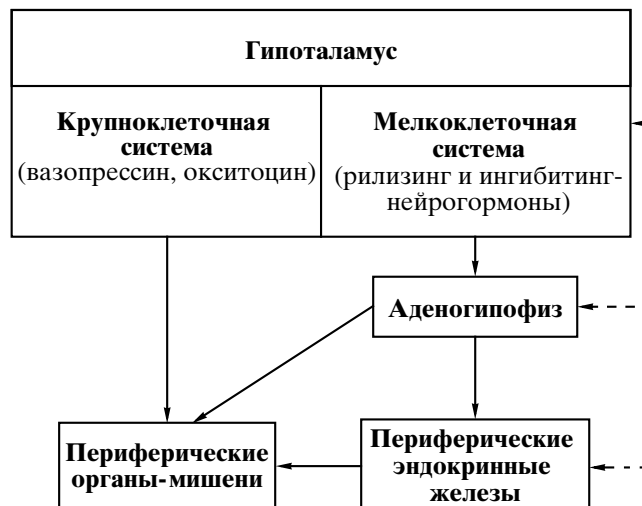


Рис. 2. Схема участия гипоталамуса в нейроэндокринных регуляциях у взрослых млекопитающих.

ли только почки, кровеносные сосуды и матку, однако со временем их круг несколько расширился (Hatton, 1990).

Второй эндокринный отдел мозга представлен “мелкоклеточной” системой. Она образована относительно небольшими по размеру нейронами, секретирующими в портальную систему циркуляции релизинг и ингибитинг-нейрогормоны, обеспечивающие эндокринную регуляцию секреции гормонов аденогипофиза (рис. 2) (Jackson, Mueller, 1982; Угрюмов, 1999). В этом случае эндокринные влияния мозга распространяются только на аденогипофиз, поскольку физиологически активная концентрация релизинг и ингибитинг-нейрогормонов поддерживается лишь в пределах портальной системы циркуляции, связывающей гипоталамус с аденогипофизом (Eskay et al., 1977; Pilotte, Porter, 1981). После прохождения нейрогормонов из портальной в общую систему циркуляции происходит их многократное разведение в большом объеме периферической крови до практически нулевой концентрации. При такой концентрации они уже не способны влиять на периферические органы-мишени даже при наличии у них соответствующих рецепторов (Jackson, Mueller, 1982; Baulieu, Kelly, 1990). В большинстве остальных отделов мозга ФАВ не поступают в кровеносные сосуды, поскольку не способны преодолеть гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) (Zigmond et al., 1999; Saunders et al., 2000). В этом случае ФАВ, синтезирующиеся нейронами, оказывают аутокринное или паракринное влияние на нейроны-мишени в области синапсов или по всей их поверхности, действуя соответственно в качестве нейротрансмиттеров или нейромодуляторов (Agnati et al., 2006, 2007).

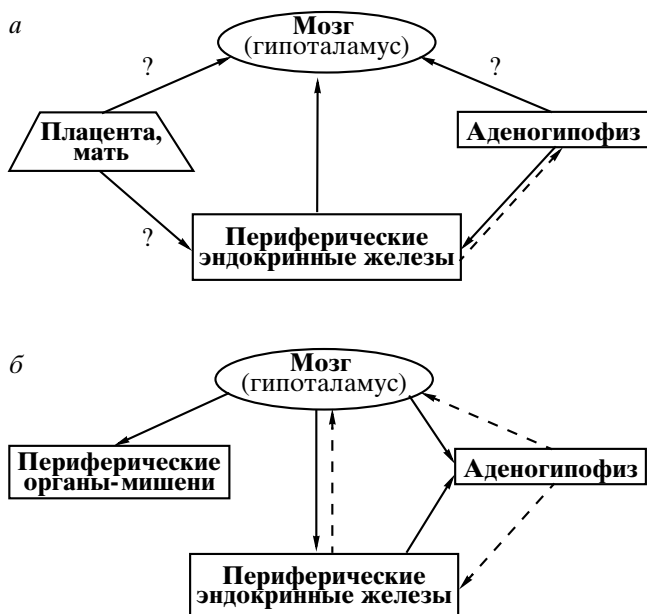


Рис. 3. Схема нейроэндокринных регуляций у млекопитающих в онтогенезе до (а) и после (б) полного “созревания” мозга.

Регуляции: (—) — прямая, (- - -) — по принципу обратной связи, (?) — предполагаемая.

Если у взрослых животных нейроэндокринная система и продуцируемые ей ФАВ обеспечивают регуляцию важнейших функций и поддержание гомеостаза, оказывая кратковременное обратимое “активационное” влияние на клетки- и органы-мишени, то в онтогенезе ФАВ также контролируют рост и развитие организма, оказывая долгосрочное необратимое “морфогенетическое”, или “программирующее”, влияние в критические периоды развития (Gorski, 1988; Lauder, 1993; Ugrumov, 1997). Согласно общепринятой концепции, сложившейся в 1970–1990-е гг., формирование нейроэндокринной системы регуляций в онтогенезе начинается с “созревания” периферических эндокринных желез, которые сначала функционируют автономно. Несколько позднее формируется аденогипофизарный контроль периферических эндокринных желез, а затем гормоны периферических эндокринных желез включаются в регуляцию аденогипофизарных функций по принципу обратной связи (Мицкевич, 1978; Dörner, 1981; Fuse, 1996; O’Shaughnessy et al., 1998). В этот период развития мозг не обладает достаточной степенью зрелости для обеспечения контроля периферических органов-мишеней и эндокринных желез, включая аденогипофиз (Rajerson et al., 1976; Sétáló et al., 1978; Dlouha et al., 1982), однако его развитие регулируется гормонами периферических эндокринных желез (Gorski, 1988) и, возможно, ФАВ, поступающими из пла-

центы и материнского организма (рис. 3, а) (Jacobson, 1991). Лишь после окончательного формирования мозга, т.е. после завершения дифференцировки нейронов, установления специфических межнейронных взаимоотношений, прорастания аксонов нейросекреторных нейронов к кровеносным сосудам в области “нейрогемальных отделов” гипоталамуса – срединного возвышения и задней доли гипофиза, – устанавливается гипоталамический контроль периферических органов-мишеней и аденогипофиза, а опосредованно через аденогипофиз – и периферических эндокринных желез (рис. 3, б) (Мицкевич, 1978; Угрюмов, 1999; Daikoku et al., 1980; Dörner, 1981; Ugrumov, Mitskevich, 1992; Ugrumov, 2002). Это является ключевым моментом формирования замкнутой нейроэндокринной системы на основе прямых и обратных связей, характерной для взрослых животных и человека.

Для определения точного времени установления гипоталамического контроля аденогипофизарных функций были использованы две экспериментальные модели: внутриутробная энцефалэктомия плодов крыс – разрушение переднего мозга, содержащего нейросекреторные нейроны, и внутриутробная пассивная иммунизация плодов крыс – иммунонейтрализация в крови аденогипофизотропных нейрогормонов. Считалось, что только после начала поступления аденогипофизотропных нейрогормонов из гипоталамуса по портальной системе циркуляции в аденогипофиз энцефалэктомия и пассивная иммунизация могут повлиять на секрецию тропных гормонов гипофиза. Поэтому изменение уровня секреции тропных гормонов гипофиза в этих экспериментах считалось прямым доказательством наличия гипоталамического контроля аденогипофизарных функций (Daikoku et al., 1980; Ugrumov, Mitskevich, 1992; Zakharova et al., 2000).

Исследования последних двух десятков лет, прошедших с момента создания концепции формирования нейроэндокринной системы регуляций в онтогенезе, позволяют внести существенные поправки в ее экспериментальную доказательную базу. Так, оказалось, что дифференцировка нейронов вообще и развитие “эндокринного” гипоталамуса в частности происходят практически одновременно с развитием периферических эндокринных желез и аденогипофиза и задолго до формирования межнейронных специфических взаимоотношений и ГЭБ (Rodier et al., 1990; Borisova et al., 1991; Ugrumov, 1991, 2002; Whitaker-Azmitia, 1993; Duman, Alvaro, 1993; Huttaniemi, 1995; Balan et al., 1996; Melnikova et al., 1999). Значительные расхождения с данными предыдущих исследований объясняются в основном усовершенствованием методических подходов к идентификации нейронов по специфическим молекулярным маркерам, в частности, повышением чувствительности иммунологических методов идентифика-

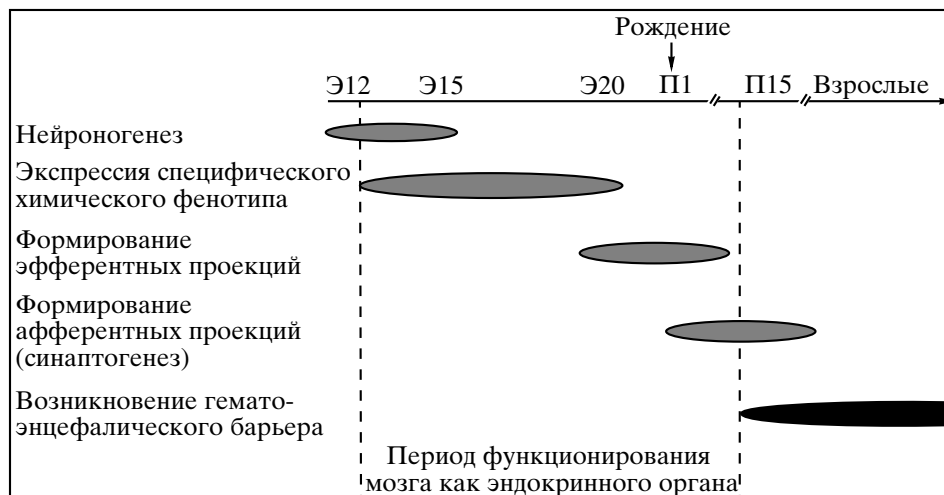


Рис. 4. Хронология дифференцировки нейрона и развития мозга у крыс в эмбриональном (Э) и постнатальном (П) периодах развития.

ции ФАВ нейронального происхождения и появлением методов идентификации специфических мРНК. Кроме того, утверждение о том, что изменение уровня секреции аденогипофизарных гормонов после внутриутробной энцефалэктомии и пассивной иммунизации плодов к аденогипофизарным нейрогормонам является прямым доказательством поступления нейрогормонов в портальную систему циркуляции и их действия на гипофиз (Daikoku et al., 1980; Ugrumov, Mitskevich, 1992), является преувеличенным. Действительно, прямым доказательством этого может служить только обнаружение гипоталамических нейрогормонов в физиологически активной концентрации непосредственно в портальной крови, что и было показано у взрослых животных путем канюлирования портальных сосудов *in vivo*, получения портальной крови и радиоиммунологического анализа концентрации нейрогормонов (Eskay et al., 1977; Pilotte, Porter, 1981). Однако из-за малого размера портальных сосудов и технических трудностей по микрохирургическому доступу к ним канюлирование портальных сосудов у плодов и даже неонатальных животных *in vivo* не представляется возможным.

Из вышеизложенного следует, что настал момент для переосмысления концепции формирования нейроэндокринных регуляций в онтогенезе и особенно представления о роли мозга в этих регуляциях на основе современных данных. Было показано, что дифференцировка нейронов вообще и нейросекреторных нейронов в частности складывается из последовательных, но частично перекрывающихся во времени процессов, включающих образование нейронов из клеток-предше-

ственников, экспрессию специфических синтезов (нейропептиды, ферменты синтеза классических нейротрансмиттеров, рецепторы, мембранные переносчики), рост аксонов и установление эфферентных связей с мишенями (нейроны, сосуды) и, наконец, иннервацию нейронов за счет установления афферентных синаптических связей (рис. 4) (Угрюмов, 1999; Ugrumov, 1991, 1992). Обращает на себя внимание тот факт, что нейроны начинают функционировать как секреторные клетки, синтезируя и выделяя ФАВ, задолго до формирования эфферентных и особенно афферентных синаптических связей, т.е. задолго до начала выполнения специфических нейрональных функций (Ugrumov et al., 1989; Vorisova et al., 1991). Более того, во многих исследованиях прямо или косвенно утверждается, что в этот так называемый “донецротрансмиттерный” период развития мозга действие ФАВ нейронального происхождения ограничивается аутокринным или паракринным влиянием на дифференцировку и миграцию нейронов-мишеней в мозгу и не распространяется на весь организм (Угрюмов, 1999; Lauder, 1993; Ugrumov et al., 1994; Trembleau et al., 1995; Ugrumov, 1997, 2002; Pronina et al., 2003a,b).

Учитывая то, что в “донецротрансмиттерном” периоде развития мозга дифференцирующиеся нейроны секретируют ФАВ, однако при этом отсутствует ГЭБ, мы сформулировали гипотезу, согласно которой мозг в этот период онтогенеза функционирует как мультипотентный эндокринный орган (Угрюмов, 2004; Ugrumov, 2005). Это означает, что десятки, если не сотни, ФАВ нейронального происхождения могут оказывать не только аутокринные и паракринные влияния в

пределах мозга, но и выделяться в общую систему циркуляции, оказывая системное эндокринное действие на развитие целостного организма, включая сам мозг (ауторегуляция). Исходя из общих представлений об эндокринной регуляции (см. ранее), доказательством гипотезы о развивающемся мозгу как эндокринном органе могла бы быть демонстрация физиологически активной концентрации ФАВ мозгового происхождения в общей системе циркуляции при наличии к ним рецепторов в периферических органах в онтогенезе до формирования межнейрональных синаптических связей и ГЭБ.

Для доказательства первого положения в качестве наиболее репрезентативных маркерных ФАВ мозгового происхождения мы выбрали дофамин (ДА) и гонадотропин-рилизинг гормон (ГРГ), представляющие две важнейшие группы химических сигналов в нервной и нейроэндокринной системах – моноамины и нейропептиды. В одних случаях эти ФАВ играют роль нейротрансмиттеров или нейромодуляторов, передающих информацию от нейрона к нейрону и участвующих в центральной регуляции ряда функций, в частности моторного поведения (ДА) (Wichman, Delong, 2001) и полового поведения (ГРГ) (Dubois et al., 2002). В другом случае ДА и ГРГ играют роль нейрогормонов, поступающих из гипоталамуса с портальным кровотоком в аденогипофиз и участвующих в регуляции секреции пролактина и гонадотропинов соответственно (Kordon et al., 1994).

Проведенные нами исследования показали, что у плодов и неонатальных крыс до формирования ГЭБ концентрация ДА и ГРГ в общей системе циркуляции (периферической крови) так же высока (Лаврентьева и др., 2004, 2006; Ugrumov et al., 2005), как и в портальной системе циркуляции у взрослых животных (Eskay et al., 1977; Pilotte, Porter, 1981). Однако после формирования ГЭБ, что происходит у крыс в течение второй недели постнатального периода (Miyaguchi et al., 1999), концентрация обоих ФАВ в периферической крови падает практически до нуля, что является косвенным доказательством их мозгового происхождения (Лаврентьева и др., 2004, 2006; Ugrumov et al., 2005). В дальнейших исследованиях были получены прямые доказательства того, что развивающийся мозг до формирования ГЭБ секреторирует ФАВ в общую систему циркуляции. Так, концентрация ДА и ГРГ в периферической крови у плодов резко снижается после внутриутробной энцефалэктомии, т.е. микрохирургического разрушения синтезирующих их нейронов (Лаврентьева и др., 2004, 2006; Ugrumov et al., 2005). Данные, полученные на довольно грубой модели энцефалэктомии,

были со временем подтверждены с помощью разработанной нами модели избирательного ингибирования синтеза ФАВ в развивающемся мозгу. Так, подавление синтеза ДА в мозгу неонатальных крысят с помощью α -метил-*para*-тирозина (ингибитора ключевого фермента синтеза ДА – тирозингидроксилазы), вводимого в боковые желудочки, привело к снижению концентрации ДА в периферической крови (Балбашев и др., неопубл. данные). В совокупности все это указывает на то, что ДА и ГРГ, как, вероятно, и многие другие ФАВ мозгового происхождения, способны оказывать эндокринное влияние на периферические клетки- и органы-мишени и сам мозг в онтогенезе, однако только до формирования ГЭБ.

Для проверки результатов, полученных с использованием ДА и ГРГ в качестве маркеров ФАВ мозгового происхождения, была проведена аналогичная серия исследований с использованием серотонина – одного из наиболее широко распространенных и функционально значимых классических нейротрансмиттеров-моноаминов в мозгу. У взрослых животных он синтезируется не только нейронами в мозгу, но и в железистых клетках ряда периферических органов, в основном желудочно-кишечного тракта. Серотонин, синтезирующийся на периферии, поступает в кровь, где он содержится у взрослых животных и человека в физиологически активной концентрации, оказывая эндокринное влияние на органы-мишени, в частности на сердце и сосуды (Frishman, Grewall, 2000). Основной вопрос, который предстояло решить: поступает ли серотонин из развивающегося мозга в общую систему циркуляции до формирования ГЭБ, т.е. может ли серотонин мозгового происхождения так же, как ДА и ГРГ, участвовать в эндокринной регуляции развития периферических органов-мишеней и самого мозга. Как и следовало ожидать, в периферической крови у плодов и неонатальных крыс до формирования ГЭБ была обнаружена такая же высокая концентрация серотонина, как ДА и ГРГ (Насырова и др., 2009а). Однако в отличие от ДА и ГРГ его концентрация практически не изменяется после формирования ГЭБ, что, вероятно, объясняется продолжающейся секрецией серотонина периферическими органами. Тем не менее на двух экспериментальных моделях ингибирования синтеза серотонина в развивающемся мозгу до формирования ГЭБ удалось показать, что мозг в этот период развития действительно является источником, хотя и не единственным, серотонина в периферической крови. В качестве первой “пристрелочной” модели вместо внутриутробной энцефалэктомии была использована внутриутробная декапитация плодов крыс, что

обусловлено расположением серотонинергических нейронов в стволе мозга, который при энцефалэктомии не разрушается. Несмотря на высокую травматичность операции, плоды оставались жизнеспособными до конца внутриутробного развития. На второй разработанной нами модели в мозгу у неонатальных крыс до формирования ГЭБ избирательно снижали уровень синтеза серотонина с помощью *пара*-хлорофенилаланина – ингибитора триптофангидроксилазы, первого скорость-лимитирующего фермента синтеза. При использовании обеих моделей было показано снижение содержания серотонина в крови, что является прямым доказательством его мозгового происхождения (Насырова и др., 2009б).

Из того, что развивающийся мозг до формирования ГЭБ функционирует как эндокринный орган, еще не следует, что он вовлечен в нейроэндокринные регуляции. Необходимым условием этого является наличие на периферии клеток и органов, чувствительных к ФАВ мозгового происхождения в той концентрации, в которой они содержатся в периферической крови. Мишенями к выбранным нами ФАВ – ГРГ, ДА и серотонину – на периферии являются: 1) гонадотрофы аденогипофиза, экспрессирующие рецепторы к ГРГ 1-го типа; 2) интерстициальные и гранулезные клетки яичников (Botte et al., 1998; Kogo et al., 1999), а также клетки Лейдига семенников (Habert et al., 1991; Habert, 1992; Botte et al., 1998), экспрессирующие рецепторы к ГРГ 2-го типа; 3) иммунокомпетентные клетки – лимфоциты и тимоциты, чувствительные к ГРГ (Zakharova et al., 2000); 4) лактотрофы аденогипофиза, экспрессирующие рецепторы к дофамину D2 (Felder et al., 1989); 5) клетки проксимальных канальцев, собирательного протока и сосудов почки, экспрессирующие рецепторы к дофамину D1 и D2 (Carey, 2001); 6) кардиомиоциты сердца, экспрессирующие рецепторы к серотонину (Etienne et al., 2004).

Рецепторы к ФАВ мозгового происхождения в упомянутых выше периферических клетках-мишенях начинают экспрессироваться задолго до формирования ГЭБ, что является необходимым условием для их адекватной реакции на эндокринные влияния со стороны мозга. Так, рецепторы к ГРГ экспрессируются в семенниках у крыс с 15-го дня пренатального периода, причем уже в это время они адекватно реагируют на агонисты ГРГ в концентрации, близкой к таковой ГРГ в периферической крови (Raeside et al., 1984). Развивающаяся почка у крыс является потенциальной мишенью для ДА мозгового происхождения до формирования ГЭБ, на что указывает экспрессия в это время обоих типов рецепторов к ДА (D1,

D2) (Felder et al., 1989). Особый интерес представляет динамика экспрессии рецепторов D2: уровень ее постепенно снижается в онтогенезе, что происходит параллельно с падением концентрации ДА в периферической крови (Felder et al., 1989). Высокий уровень экспрессии этих рецепторов в период интенсивной секреции ДА мозга в кровь является косвенным показателем того, что мозг оказывает эндокринное влияние на развитие почки в онтогенезе. В наших исследованиях с помощью пассивной иммунизации получены прямые доказательства того, что ГРГ, циркулирующий в крови у плодов крыс, оказывает эндокринное влияние на иммунокомпетентные клетки – лимфоциты и тимоциты (Zakharova et al., 2000). В дальнейших исследованиях следует выяснить, какова роль именно развивающегося мозга как эндокринного органа в регуляции развития периферических клеток- и органов-мишеней. При этом следует иметь в виду, что в ряде периферических органов синтезируются такие же, как в мозгу, ФАВ, например ГРГ в гонадах и ДА – в почках, однако они участвуют только в аутокринной и паракринной регуляциях, т.е. действуют на клетки-мишени в пределах самого органа (Oikawa et al., 1990). Отсюда вытекает дополнительный вопрос: почему на определенном этапе онтогенеза необходимо сочетание эндокринной и региональной (аутокринной и паракринной) регуляций ряда периферических органов, причем с помощью одних и тех же ФАВ?

Использование внутриутробной энцефалэктомии и декапитации плодов показало, что микрохирургическое разрушение нейронов мозга, синтезирующих ФАВ (ГРГ, ДА, серотонин), приводит к снижению их концентрации в периферической крови, по крайней мере, в два раза (Лаврентьева и др., 2004, 2006; Насырова и др., 2009б; Ugrumov et al., 2005). Это означает, что мозг, хотя и секретировал ФАВ в общую систему циркуляции, не является их единственным источником. Поэтому неясно, является ли вклад мозга в общее содержание ФАВ в периферической крови критическим для создания физиологически активной концентрации, при которой они могут оказывать специфическое влияние на клетки-мишени. Положительный ответ на этот вопрос пока был получен только в одной работе, где показано, что ингибирующее влияние ДА на секрецию аденогипофизарного пролактина, которое формируется у крыс в норме в конце пренатального периода, не проявляется после предварительной энцефалэктомии, сопровождающейся двухкратным снижением концентрации ДА в крови (Melnikova et al., 1998).

Как упоминалось ранее, ФАВ мозгового происхождения до формирования ГЭБ в онтогенезе,

вероятно, могут участвовать в эндокринной регуляции не только периферических органов-мишеней, но и самого мозга (ауторегуляция). Однако до сих пор в литературе рассматривалось только аутокринное и паракринное влияние ФАВ в развивающемся мозгу, причем ряд фактов не может быть объяснен с этих позиций. Основное противоречие заключено в обнаружении на определенных этапах онтогенеза до формирования ГЭБ высокого содержания рецепторов в отделах мозга, лишенных нейрональных источников, соответствующих ФАВ. Так, например: 1) в развивающемся супрахиазматическом ядре до формирования ГЭБ наблюдается высокий уровень экспрессии рецепторов к ДА (D1) (Weaver et al., 1992; Strother et al., 1998), несмотря на отсутствие в ядре ДА-ергических нейронов и афферентов не только в онтогенезе, но и у взрослых животных (Угрюмов, 1999; Beltramo et al., 1994); 2) вазопрессин участвует в регуляции нейрогенеза в развивающемся мозжечке, лишенном источника этого нейропептида – вазопрессинергических нейронов или их афферентов (Boer, 1993); 3) рецепторы к вазопрессину (V1) в ядре лицевого нерва и в септуме экспрессируются задолго до прорастания в эти отделы мозга вазопрессинергических афферентов (Tribollet et al., 1991; Boer, 1993); 4) серотонин начинает оказывать влияние на развитие ГРГ-нейронов переднего мозга в онтогенезе до прорастания серотонинергических волокон из ядра шва (Пронина и др., 2007; Pronina et al., 2003a,b). Приведенные факты легко объяснить с позиций гипотезы о развивающемся мозгу как об эндокринной железе. Действительно, во всех описанных случаях ФАВ, синтезирующиеся малодифференцированными нейронами с еще неразвитыми отростками в одном отделе мозга, могут поступать через общую систему циркуляции в любой другой отдел мозга.

Сформулированная нами в 2004 г. гипотеза о том, что развивающийся мозг до формирования ГЭБ функционирует как эндокринный орган, вероятно, участвуя в регуляции развития целостного организма (Угрюмов, 2004), в последующие годы получила серьезные экспериментальные подтверждения (см. выше). На смену представлениям об однонаправленной гормональной регуляции развития мозга и периферических органов-мишеней со стороны периферических эндокринных желез и отчасти плаценты и материнского организма пришли представления о взаимной эндокринной регуляции развития эндокринных желез и мозга и их участия в совместной регуляции развития целостного организма. Несмотря на то что период функционирования мозга как эндокрин-

ного органа весьма ограничен во времени, он является ключевым в развитии целостного организма. Именно в этот период ФАВ участвуют не только и не столько в обратимой регуляции функциональной активности клеток- и органов-мишеней в качестве гормонов, сколько в необратимой регуляции развития клеток- и органов-мишеней в качестве морфогенетических факторов или индукторов развития. Поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на выяснение а priori широкого спектра эндокринных функций мозга в процессе нормального развития организма и их нарушения в патологии при врожденных заболеваниях. Действительно, в патогенезе врожденных заболеваний, обусловленных нарушением метаболизма ФАВ в развивающемся организме или в организме матери в критические периоды онтогенеза, до сих пор не учитывалась роль мозга как потенциального гигантского источника десятков, если не сотен, ФАВ – индукторов развития.

Таким образом, мозг в онтогенезе – с момента образования нейронов и до формирования межнейрональных специфических взаимоотношений и ГЭБ – функционирует как мультипотентный эндокринный орган, потенциально участвующий в эндокринной регуляции развития целостного организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Лаврентьева А.В., Сапронова А.Я., Адамская Е.И. и др. Мозг – один из важнейших источников гонадотропин-рилизинг гормона в общей системе циркуляции у крыс в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе // *Нейрохимия*. 2004. Т. 21. № 1. С. 27–33.
- Лаврентьева А.В., Мельникова В.И., Сапронова А.Я. и др. Мозг – один из важнейших источников дофамина в общей системе циркуляции в перинатальном периоде онтогенеза у крыс // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2006. Т. 92. № 8. С. 975–983.
- Мицкевич М.С. Гормональные регуляции в онтогенезе животных. М.: Наука, 1978. 224 с.
- Насырова Д.И., Уртикова Н.А., Сапронова А.Я. и др. Развитие центральной и периферической серотонин-продуцирующих систем у крыс в онтогенезе // *Журн. эволюц. биохимии и физиологии*. 2009а. (в печати)
- Насырова Д.И., Уртикова Н.А., Сапронова А.Я., Угрюмов М.В. Мозг – один из источников серотонина в крови у крыс в перинатальном периоде развития // *Онтогенез*. 2009б. Т. 40. № 1. С. 55–64.
- Пронина Т.С., Калас А., Сейф И. и др. Миграция и дифференцировка нейронов, продуцирующих гонадотропин-рилизинг-гормон, в условиях избытка серотонина в мозгу у плодов мышей // *Журн. эволюц. биохимии и физиологии*. 2007. Т. 43. № 3. С. 299–305.

- Угрюмов М.В. Механизмы нейроэндокринной регуляции. М.: Наука, 1999. 299 с.
- Угрюмов М.В. Мозг в роли эндокринной железы во взрослом и развивающемся организме // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. № 5. С. 625–637.
- Agnati L.F., Leo G., Zanardi A. et al. Volume transmission from cellular to molecular networks: history and perspectives // Acta Physiol. (Oxf.) 2006. V. 187. № 1–2. P. 329–344.
- Agnati L.F., Genedani S., Leo G. et al. One century of progress in neuroscience founded on Golgi and Cajal's outstanding experimental and theoretical contributions // Brain Res. Rev. 2007. V. 55. P. 167–189.
- Balan I.S., Ugrumov M.V., Borisova N.A. et al. Birthdates of the tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons in the hypothalamus of male and female rats // Neuroendocrinology. 1996. V. 64. P. 405–411.
- Bartfai T., Iverfeldt K., Brodin E., Ögren S.-O. Functional consequences of coexistence of classical and peptide neurotransmitters // Prog. Brain Res. 1986. V. 68. P. 321–330.
- Baulieu E.-E., Kelly P.A. Hormones from molecules to disease. N.Y.: Herman Publ. Arts Sci., 1990. 780 p.
- Beltramo M., Calas A., Chernigovskaya N. et al. Postnatal development of the suprachiasmatic nucleus in the rat. Morphofunctional characteristics and time course of tyrosine hydroxylase immunopositive fibers // Neuroscience. 1994. V. 63. P. 603–610.
- Boer G.J. Vasopressin and oxytocin receptors and the developing brain // Receptors in developing nervous system. V. 1. Growth factors and hormones / Eds Zagon I.S., McLaughlin P.J. L.: Chapman & Hill, 1993. P. 225–248.
- Borisova N.A., Sapronova A.Y., Proshlyayakova E.V., Ugrumov M.V. Ontogenesis of the hypothalamic catecholaminergic system in rats. Synthesis, uptake and release of catecholamines // Neuroscience. 1991. V. 43. P. 223–229.
- Botte M.C., Chamagne A.M., Carre M.C., Counis R. Fetal expression of GnRH and GnRH receptor genes in rat testis and ovary // J. Endocrinol. 1998. V. 159. P. 179–189.
- Carey R.M. Theodore Cooper lecture: Renal dopamine system: paracrine regulator of sodium homeostasis and blood pressure // Hypertension. 2001. V. 3. Ser. 38. P. 297–302.
- Daikoku S., Kawano H., Abe K. Studies on the development of hypothalamic regulation of the hypophysial gonadotropic activity in rats // Arch. d'Anat. Microsc. Morphol. Exp. 1980. V. 69. P. 1–16.
- Dlouha H., Krecek J., Zicha J. Postnatal development and diabetes insipidus in Brattleboro rats // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1982. V. 394. P. 10–19.
- Dörner G. Sex hormones and neurotransmitters as mediators for sexual differentiation of the brain // Endokrinologie. 1981. V. 78. P. 129–138.
- Dubois E.A., Zandbergen M.A., Peut J., Goos H.J.T. Evolutionary development of three gonadotropin-releasing hormone (GnRH) systems in vertebrates // Brain Res. Bull. 2002. V. 57. P. 413–418.
- Duman R.S., Alvaro J.D. Developmental expression of adrenergic receptors in the central nervous system // Receptors in developing nervous system. V. 2. Neurotransmitters / Eds Zagon I.S., McLaughlin P.J. L.: Chapman & Hill, 1993. P. 1–18.
- Eskay R.L., Mical R.S., Porter J.C. Relationship between luteinizing hormone releasing hormone concentration in hypophysial portal blood and luteinizing hormone release in intact, castrated and electrochemically-stimulated rats // Endocrinology. 1977. V. 100. P. 263–270.
- Etienne N., Schaerlinger B., Jaffré F., Marateaux L. The 5-HT_{2b} receptor: a main cardio-pulmonary target of serotonin // J. Soc. Biol. 2004. V. 198. P. 22–20.
- Felder R.A., Felder C.C., Eisner G.M., Jose P.A. The dopamine receptor in adult and maturing kidney // Am. J. Physiol. 1989. V. 257. P. 315–327.
- Frishman W.H., Grewall P. Serotonin and the heart // Ann. Med. 2000. V. 32. P. 195–209.
- Fuse Y. Development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in humans // Reprod. Fertil. Devel. 1996. V. 8. № 1. P. 1–21.
- Gorski R.A. Structural sex differences in the brain: their origin and significance // Neural control of reproductive function / Eds Lakoski J.M. et al. N. Y.: Alan R. Liss Inc., 1988. P. 33–44.
- Habert R. Effect of decapitation and chronic in vivo treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist on testicular steroidogenesis in the rat fetus // J. Endocrinol. 1992. V. 133. P. 245–251.
- Habert R., Devif I., Gangnerau M.N., Lecerf L. Ontogenesis of the in vitro response of rat testis to gonadotropin-releasing hormone // Mol. Cell. Endocrinol. 1991. V. 82. P. 199–206.
- Hatton G.L. Emerging concepts of structure-function dynamics in adult brain: the hypothalamo-neurohypophysial system // Prog. Neurobiol. 1990. V. 34. P. 437–504.
- Huhtaniemi I. Molecular aspects of the ontogeny of the pituitary-gonadal axis // Reprod. Fertil. Devel. 1995. V. 7. № 5. P. 1025–1035.
- Jackson I., Mueller G.P. Neuroendocrine interrelationships // Biological regulation and development hormone action. N.Y.: Plenum Press, 1982. P. 127–202.
- Jacobson M. Developmental neurobiology. N.Y.: Plenum Press, 1991. 776 p.
- Kogo H., Fujimoto T., Park M.K., Mori T. Gonadotropin-releasing hormone receptor mRNA expression in the ovaries of neonatal and adult rats // Cells Tiss. Organs. 1999. V. 164. № 1. P. 14–22.
- Kordon C., Drouva S., Escalera G.M., Weiner R.I. Role of classic and peptide neuromediators in the neuroendocrine regulation of luteinizing hormone and prolactin // The physiology of reproduction / Eds Knobil E. et al. N.Y.: Raven Press, 1994. P. 1621–1681.
- Lauder J.M. Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers // Trends Neurosci. 1993. V. 16. P. 233–240.
- Melnikova V., Orosco M., Rouch C., Calas A. et al. Prolactin secretion and its dopamine inhibitory control in rat fetuses // Eur. J. Endocrinol. 1998. V. 139. P. 337–342.

- Melnikova V., Orosco M., Calas A. et al.* Dopamine turnover in the mediobasal hypothalamus in rat fetuses: *in vivo* and *in vitro* studies // *Neuroscience*. 1999. V. 89. P. 235–241.
- Miyaguchi H., Kato I., Sano T. et al.* Dopamine penetrates to the central nervous system in developing rats // *Pediatr. Internat.* 1999. V. 41. P. 263–273.
- Oikawa M., Dargan C., Ny T., Hsueh A.J.W.* Expression of gonadotropin-releasing hormone and prothymosin-a messenger ribonucleic acid in the ovary // *Endocrinology*. 1990. V. 127. P. 2350–2356.
- O'Shaughnessy P.J., Baker P., Sohnius U. et al.* Fetal development of Leydig cell activity in the mouse is independent of pituitary gonadotroph function // *Ibid.* 1998. V. 139. P. 1141–1146.
- Pearse A.G.E.* The diffuse neuroendocrine system: peptides, amines, placodes and the APUD theory // *Prog. Brain Res.* 1986. V. 68. P. 25–31.
- Pilote N.S., Porter J.C.* Dopamine in hypophysial portal plasma and prolactin in systemic plasma of rats treated with 5-hydroxytryptamine // *Endocrinology*. 1981. V. 10. P. 2137–2141.
- Pronina T., Adamskaya E., Ugrumov M. et al.* Influence of serotonin on the development and migration of gonadotropin-releasing hormone neurones in rat foetuses // *J. Neuroendocrinol.* 2003a. V. 15. P. 549–558.
- Pronina T., Ugrumov M., Calas A. et al.* Influence of monoamine of differentiating gonadotropin-releasing hormone neurones in foetal mice // *Ibid.* 2003b. V. 15. P. 925–932.
- Raeside J.I., Robinson D.J., Naor Z.* Effect of gonadotropin-releasing hormone on testosterone secretion by fetal and neonatal rat testes *in vitro* // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1984. V. 37. P. 191–196.
- Rajerison R.M., Butlen D., Jard S.* Ontogenetic development of antidiuretic hormone receptors in rat kidney: comparison of hormonal binding and adenylate cyclase activation // *Ibid.* 1976. V. 4. P. 271–285.
- Rodier P.M., Kates B., White W.A., Phelps C.J.* Birthdates of the growth hormone releasing factor cells of the rat hypothalamus: and autoradiographic study of immunocytochemically identified neurons // *J. Comp. Neurol.* 1990. V. 291. P. 363–372.
- Saunders N.R., Knott G.W., Dziegielewska K.M.* Barriers in the Immature Brain // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2000. V. 20. № 1. P. 29–40.
- Sétáló G., Flerkó B., Arimura A., Schally A.V.* Brain cells as producers of releasing and inhibiting hormones // *Int. Rev. Cytol.* 1978. Suppl. 7. P. 1–51.
- Strother W.N., Norman A.B., Lehman M.N.* D1-dopamine receptor binding and tyrosine hydroxylase-immunoreactivity in the fetal and neonatal hamster suprachiasmatic nucleus // *Devel. Brain Res.* 1998. V. 106. P. 137–144.
- Trembleau A., Ugrumov M.V., Roche D., Calas A.* Vasopressin and oxytocin gene expressions in intact rats and under catecholamine deficiency during ontogenesis // *Brain Res. Bull.* 1995. V. 37. P. 437–448.
- Tribollet E., Goumaz M., Raggenbass M.* Early appearance and transient expression of vasopressin receptors in the brain of rat fetus and infant. An autoradiographical and electrophysiological study // *Devel. Brain Res.* 1991. V. 58. P. 13–24.
- Ugrumov M.V.* Developing hypothalamus in differentiation of neurosecretory neurons and in establishment of pathways for neurohormone transport // *Int. Rev. Cytol.* 1991. V. 129. P. 207–267.
- Ugrumov M.V.* Development of the median eminence during ontogenesis (morpho-functional aspects) // *Prog. Brain Res.* 1992. V. 91. P. 349–356.
- Ugrumov M.V.* Hypothalamic monoaminergic system in ontogenesis: development and functional significance // *Int. J. Devel. Biol.* 1997. V. 41. P. 809–816.
- Ugrumov M.V.* Magnocellular vasopressin system in ontogenesis: Development and regulation // *Microsc. Res. Tech.* 2002. V. 56. P. 164–171.
- Ugrumov M.V.* Developing brain as a giant multipotent endocrine gland // *Proc. "Receptors, channels and messengers"* / Eds. Kostyuk P.G., Lukyanetz E.A. Kiev: DUS, 2005. P. 163–180.
- Ugrumov M.V., Mitskevich M.S.* Development of neuroendocrine regulations during ontogenesis. V. 5. L.: Harwood Acad. Publ., 1992. P. 41–96.
- Ugrumov M.V., Proshlyakova E.V., Sapronova A.* Development of the hypothalamic 5-hydroxytryptamine system during ontogenesis in rats: uptake and release of 5-hydroxytryptamine *in vitro* // *Neuroscience*. 1989. V. 32. P. 127–31.
- Ugrumov M.V., Trembleau A., Calas A.* Altered vasoactive intestinal polypeptide gene expression in the fetal rat suprachiasmatic nucleus following prenatal serotonin deficiency // *Int. J. Devel. Neurosci.* 1994. V. 11. P. 143–149.
- Ugrumov M.V., Sapronova A.Y., Melnikova V.I. et al.* Brain is an important source of GnRH in general circulation in the rat during prenatal and early postnatal ontogenesis // *Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol.* 2005. V. 141. P. 271–279.
- Vincent J.-D., Simonnet G.* Les neurohormones // *J. Physiol. Paris*. 1981. V. 81. P. 51–87.
- Weaver D.R., Rivkees S.A., Reppert S.M.* D1-dopamine receptors activate c-fos expression in the fetal suprachiasmatic nuclei // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992. V. 89. P. 9201–9204.
- Whichman T., DeLong M.R.* Basal ganglia in movement and movement disorders // *Basal ganglia and thalamus in health and movement disorders* / Eds Kultas-Ilinsky K., Ilinsky I.A. N. Y.: Kluwer Acad.; Plenum Publ. Press, 2001. P. 11–25.
- Whitaker-Azmitia P.M.* The role of serotonin and serotonin receptors in development of the mammalian nervous system // *Receptors in developing nervous system*. V. 2. Neurotransmitters / Eds Zagon I.S., McLaughlin P.J. L.: Chapman & Hill, 1993. P. 43–53.
- Zakharova L.A., Malyukova I.V., Proshlyakova E.V. et al.* Hypothalamo-pituitary control of the cell-mediated immunity in rat embryos: role of LH-RH in regulation of lymphocyte proliferation // *J. Reprod. Immunol.* 2000. V. 47. P. 17–32.
- Zigmond M.J., Bloom F.E., Landis S.C. et al.* Fundamental neuroscience. San Diego: Acad. Press, 1999. 1600 p.

Endocrine Functions of Brain in Adult and Developing Mammals

M. V. Ugryumov

Kol'tsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 26, Moscow, 119991 Russia
Anokhin Institute of Normal Physiology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia
e-mail: mugrumov@mail.ru

Abstract—The main prerequisite for organism's viability is the maintenance of the internal environment despite changes in the external environment, which is provided by the neuroendocrine control system. The key unit in this system is hypothalamus exerting endocrine effects on certain peripheral organs and anterior pituitary. Physiologically active substances of neuronal origin enter blood vessels in the neurohemal parts of hypothalamus where no blood–brain barrier exists. In other parts of the adult brain, the arrival of physiologically active substances is blocked by the blood–brain barrier. According to the generally accepted concept, the neuroendocrine system formation in ontogeny starts with the maturation of peripheral endocrine glands, which initially function autonomously and then are controlled by the anterior pituitary. The brain is engaged in neuroendocrine control after its maturation completes, which results in a closed control system typical of adult mammals. Since neurons start to secrete physiologically active substances soon after their formation and long before interneuronal connections are formed, these cells are thought to have an effect on brain development as inducers. Considering that there is no blood–brain barrier during this period, we proposed the hypothesis that the developing brain functions as a multipotent endocrine organ. This means that tens of physiologically active substances arrive from the brain to the systemic circulation and have an endocrine effect on the whole body development. Dopamine, serotonin, and gonadotropin-releasing hormone were selected as marker physiologically active substances of cerebral origin to test this hypothesis. In adult animals, they act as neurotransmitters or neuromodulators transmitting information from neuron to neuron as well as neurohormones arriving from the hypothalamus with portal blood to the anterior pituitary. Perinatal rats—before the blood–brain barrier is formed—proved to have equally high concentration of dopamine, serotonin, and gonadotropin-releasing hormone in the systemic circulation as in the adult portal system. After the brain–blood barrier is formed, the blood concentration of dopamine and gonadotropin-releasing hormone drops to zero, which indirectly confirms their cerebral origin. Moreover, the decrease in the blood concentration of dopamine, serotonin, and gonadotropin-releasing hormone before the brain–blood barrier formation after the microsurgical disruption of neurons that synthesize them or inhibition of dopamine and serotonin synthesis in the brain directly confirm their cerebral origin. Before the blood–brain barrier formation, dopamine, serotonin, gonadotropin-releasing hormone, and likely many other physiologically active substances of cerebral origin can have endocrine effects on peripheral target organs—anterior pituitary, gonads, kidney, heart, blood vessels, and the proper brain. Although the period of brain functioning as an endocrine organ is not long, it is crucial for the body development since physiologically active substances exert irreversible effects on the targets as morphogenetic factors during this period. Thus, the developing brain from the neuron formation to the establishment of the blood–brain barrier functions as a multipotent endocrine organ participating in endocrine control of the whole body development.

Key words: brain, ontogeny, mammals, neuroendocrine control, neuropeptides, monoamines.