

УДК 612.018.2

НЕГОРМОНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГОРМОНА ГИПОТАЛАМУСА ТИРОЛИБЕРИНА

Е. И. Гришина

В статье обобщены литературные данные, касающиеся характеристики и распределения тиролиберина и его рецепторов в организме. Рассмотрены основные физиологические негормональные функции данного пептида, его нейротрансмиттерные и нейромодуляторные эффекты, а также представлены результаты испытаний тиролиберина в качестве лекарственного средства для лечения различного типа расстройств.

Ключевые слова: тиролиберин, гормоны гипоталамуса, негормональные эффекты, рецепторы тиролиберина, нейрофизиология.

Тиролиберин (L-пироглутамил-L-гистидил-пролинамид или pGlu-His-ProNH₂ или TRH) синтезируется в основном в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и секретируется в гипоталамо-гипофизарные воротные сосуды. Его гормональная активность проявляется на уровне передней доли гипофиза в виде стимуляции продукции тиреотропина и пролактина секреторными клетками [1]. Высвобождение тиреотропина и пролактина является только одним из многих действий тиролиберина. С помощью радиоиммуноанализа и иммуногистохимии было показано присутствие тиролиберина как в центральной нервной системе (коре головного мозга, гиппокампе, спинном мозге), так и в различных периферических тканях, включая поджелудочную железу и пищеварительную систему. Интересно, что распределение рецепторов тиролиберина является еще более широким, чем собственно гормона. В исследованиях, выполненных с использованием гомогената тканей, показано присутствие рецепторов тиролиберина также в переднем мозге, стволе мозга, сетчатке, спинном мозге и некоторых периферических тканях. Поведенческие данные также подтверждают гипотезу о том, что тиролиберин взаимодействует со своими рецепторами за пределами гипоталамо-гипофизарной оси [2].

По-видимому, тиролиберин инициирует подавляющее большинство своих эффектов, взаимодействуя со своими рецепторами на поверхности клеток. Эти рецепторы относятся к суперсемейству G-белок-связывающих рецепторов (GPCR) [3]. Рецепторы тиролиберина принадлежат к семейству метаболитных рецепторов, которые имеют 7 трансмембранных доменов и соединены с белком G_{q11}. Активация этого белка приводит к стимуляции внутриклеточной системы вторичного мессенджера, связанной с фосфолипазой C. Фосфолипаза C гидролизует фосфоинозитолы клеточной мембраны и образует вторичные мессенджеры, такие как диацилглицерол и инозитол-(1,4,5)-трифосфат (IP₃). Далее диацилглицерол может стимулировать активность протеинкиназы C, которая, в свою очередь, может активировать некоторые транскрипционные факторы, например, активирующий белок-1 (AP-1) или модулировать действие других внутриклеточных белков с помощью фосфорилирования IP₃. Последний связан с его рецептором, локализованным на эндоплазматическом ретикулуме; он активирует отток кальция и увеличивает уровень концентрации цитоплазматического Ca²⁺. Вышедшие ионы Ca²⁺ связываются с кальмодулином, и эти комплексы активируют Ca²⁺-кальмодулин-зависимую протеинкиназу, которая может влиять на активность транскрипционных факторов. Было показано, что взаимодействие тиролиберина со специфическими рецепторами тиролиберина может также стимулировать внутриклеточный путь митоген-активируемых протеинкиназ, которые активи-

© Гришина Е. И., 2015.

Гришина Евгения Игоревна

(eugrishina@yandex.ru),

аспирант биологического факультета

Самарского государственного университета,

443011, Россия, г. Самара, ул. Академика Павлова, 1.

руют другие факторы транскрипции, такие как ETS-подобный ген-1. После связывания лиганда рецепторы тиролиберина, как и другие метаболитные рецепторы, быстро десенситизируются и интернализируются [1, 3].

Первым клонированным рецептором тиролиберина был TRH-R1, который был обнаружен у грызунов, а затем у человека. Существует относительно высокая гомология ДНК (90 %) в гене TRH-R1 и аминокислот (95 %) в белке у различных видов животных. Вторым описанным рецептором тиролиберина был TRH-R2, который впервые был обнаружен у крыс, а затем и у других животных, но существование которого у человека в настоящее время окончательно не подтверждено. Существует примерно 50 % гомологии на уровне аминокислот у TRH-R1 и TRH-R2 у животных [1]. Экспрессия TRH-R1 в мозге очень ограничена и касается в основном гипоталамуса, ствола мозга и спинного мозга. Напротив, TRH-R2 широко распространен во многих областях мозга, в том числе в коре мозжечка, коре головного мозга и ретикулярной формации [4]. Есть также регионы мозга, где локализуются оба эти типа рецепторов. Также был описан третий тип рецепторов тиролиберина у *Xenopus laevis*, но о его существовании у других видов животных до сих пор не сообщалось. Тиролиберин обладает сходной афинностью к TRH-R1 и TRH-R2 и после связывания с рецептором активирует внутриклеточный сигнальный путь, связанный с белком G_{q11} . Единственное различие между двумя этими типами рецепторов в уровне базальной сигнальной активности, которая у TRH-R2 выше. Это может влиять на скорость десенситизации и интернализации, а затем может влиять на ход вторичной внутриклеточной связи. Тиролиберин вызывает биологический эффект не только с помощью систем вторичных мессенджеров; рецепторы тиролиберина, активированные G-протеинами, могут также непосредственно ингибировать K^+ - и Na^+ -каналы [5]. Также было показано, что в дополнение к специфической активности тиролиберина на собственные рецепторы он также может связываться с другими рецепторами, такими как рецептор меланокортина [1].

При исследовании распределения рецепторов тиролиберина в организме было

показано, что умеренные их уровни наблюдаются в обонятельной коре, гипоталамусе, четверохолмии, некоторых двигательных ядрах ствола мозга, в пластинке спинного тройничного ядра *pars scissalis*, в то время как низкие их концентрации присутствуют в коре головного мозга, полосатом теле, вентральном роге спинного мозга. Очень низкий уровень рецепторов наблюдается в бледном шаре и большинстве ядер дорсального таламуса. В гипоталамусе обнаружен умеренный уровень рецепторов в переднем, латеральном и заднем ядрах, в то время как низкие уровни присутствуют в паравентрикулярном, преоптическом и вентромедиальном ядрах. Есть области мозга, в которых присутствует низкий уровень содержания пептида – тиролиберина, но большое количество рецепторов (зубчатая извилина, миндалевидное тело, дорсальный рог спинного мозга), а в других участках головного мозга – наоборот: достаточно высокая концентрация тиролиберина и от низкого до умеренного количества его рецепторов (гипоталамус, стриатум, вентральный рог спинного мозга). Таким образом, рецепторы тиролиберина повсеместно распространены в центральной нервной системе, и существуют заметные различия в концентрации его рецепторов в различных участках последней [2].

Тиролиберин был первым идентифицированным релизинг-фактором в гипоталамусе. Вскоре после этого стало ясно, что биологические функции тиролиберина выходят далеко за пределы регулирования тиреоидной оси. Приблизительно две трети содержащегося в организме тиролиберина локализовано за пределами гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, что сопровождается широким распределением рецепторов тиролиберина по всему мозгу и потенциально приводит к широкому спектру центральных стимулирующих эффектов. В связи с этим широким распространением в организме тиролиберин участвует в регуляции пробуждения, вегетативных функций, контроле циркадианных ритмов, эндотоксического и геморрагического шока, настроения, восприятия боли, судорожной активности, спинальной двигательной функции. После появления новых данных продолжились клинические испытания, связанные с использованием ти-

ролиберина для лечения различных расстройств, включая депрессию, шизофрению, боковой амиотрофический склероз, спинно-боковую дегенерацию [1, 6].

Тиролиберин является нейротрансмиттером, который с помощью своих специфических рецепторов в центральной нервной системе может вызывать различные эффекты в мозге. Он может также действовать как нейромодулятор, который регулирует активность ряда нейромедиаторных систем, таких как дофаминергическая, серотонинергическая, холинергическая и опиоидная системы [7]. Была описана роль тиролиберина как гомеостатического регулятора в центральной нервной системе [10]. Данная функция является следствием его активности в четырех системах: гипоталамо-гипофизарной нейроэндокринной, системе ствола мозга/среднего мозга/спинного мозга, лимбической/кортикальной и хронобиологической [1].

Тиролиберин имеет возбуждающий эффект в пределах всей нервной системы. В таламусе его воздействие на ГАМК-эргические нейроны перигеникулярного ядра или на таламокортикальные клетки латерального колленчатого ядра приводит к деполяризации и повышению входного сопротивления мембраны. Введение тиролиберина трансформирует активность этих нейронов от режима ритмичных разрядов, типично связанных с синхронизированной кортикальной активностью во время медленно-волнового сна, к режиму единичных спайков при десинхронизации кортикальной активности, что происходит во время бодрствования и стадии сна с быстрыми движениями глаз [7]. В гиппокампе данный гормон вызывает деполяризацию мембраны и увеличивает частоту потенциалов действия ГАМК-эргических интернейронов в CA1 stratum radiatum и увеличивает ГАМК-рецептор-опосредованные спонтанные тормозные постсинаптические токи, что предполагает увеличение тиролиберином возбудимости интернейронов, способствующее высвобождению гамма-аминомасляной кислоты в этой области мозга. Тиролиберин и его аналоги увеличивают стадию бодрствования и снижают период сна, а также уменьшают катаплексию при нарколепсии у собак. Его инъекции в гиппокамп провоцируют пробуждение от зимней спячки [8].

Было показано, что ткань спинного мозга разных видов, включая человека, содержит значительные концентрации тиролиберина и его рецепторов. Картина локализации данного пептида в спинном мозге предполагает вероятное участие в двигательной функции и модуляции передачи боли. Электрофизиологические исследования препаратов спинного мозга показали наличие возбуждающих влияний тиролиберина на активность мотонейронов и спинальные рефлексy, а также позволили получить данные, предполагающие синергетический эффект, связанный с одновременным введением тиролиберина и серотонина. В некоторых моделях травм спинного мозга животных введение тиролиберина позволило улучшить двигательную функцию. Кроме того, при его введении мышце в модели наследственной атаксии произошло улучшение двигательной функции и снижение атаксических симптомов. Эти результаты привели к клиническим испытаниям тиролиберина и его аналога при спинно-мозговой дегенерации [6].

Предположение о том, что влияние тиролиберина на средний и спинной мозг модулирует различные вегетативные функции, поддерживается многочисленными исследованиями, в которых введение тиролиберина или его аналогов системно, внутрицистернально или *in situ* приводит к таким эффектам, как стимуляция секреции желудочного сока, цитопротекторный эффект минимизации язвы желудка, вызванной этанолом, увеличение сердечного ритма и артериального давления, секреция катехоламинов мозговым слоем надпочечников и стимуляция дыхания [6, 9–11]. Очень важной ролью тиролиберина на уровне среднего мозга и ствола мозга является регуляция приема воды и пищи, а также участие в терморегуляции. Так как тиролиберин ингибирует потребление воды и пищи, было обоснованно потенциальное его применение в лечении ожирения. Анорексигенные механизмы действия тиролиберина являются сложными, и экспрессия данного гормона частично стимулируется другими анорексигенными периферическими (лептин) и центральными (проопиомеланокортин, CART-cocaine and amphetamine regulated transcripts, α -меланокортин) пептидами, но также подавляется орексигенным пептидом, нейропептидом Y.

Другая биологическая роль тиролиберина – это поддержание гомеостаза в центрах терморегуляции, которые чувствительны к холоду и гипертермии. Терморегулирующая особенность тиролиберина является важной не только с биологической точки зрения (роль тиролиберина в зимней спячке), но также может быть использована в клинической практике для восстановления температуры тела после лечения определенными препаратами, которые могут вызывать гипотермию (например, барбитураты, хлорпромазин, алкоголь, морфин, нейротензин) [1].

Многие эффекты тиролиберина связаны с его системами, локализованными в лимбической и кортикальной областях [6]. Существуют убедительные доказательства в отношении антидепрессантного его действия, которое интенсивно исследовалось в конце прошлого века. Первоначальной информацией, которая привела к изучению тиролиберина как предполагаемого антидепрессанта, были наблюдения общих клинических проявлений у больных с депрессией и гипотериозом. Первые клинические испытания показали, что антидепрессивное воздействие было достигнуто в относительно короткий промежуток времени (1 день) по сравнению со временем, необходимым для клинического действия классических антидепрессантов (3–4 недели). Благоприятное влияние тиролиберина было показано также при лечении биполярного расстройства. В то время как первые клинические его испытания были многообещающими, дальнейшие исследования дали противоречивые результаты, на которые могло оказать влияние биологическая нестабильность тиролиберина и вызываемые им побочные эффекты. Есть данные, указывающие на его участие в терапевтическом действии некоторых препаратов, используемых в лечении аффективных расстройств. Было показано, что экспрессия тиролиберина и его рецепторов может регулироваться некоторыми антидепрессантами (эсциталопрамом) и стабилизаторами настроения (вальпроатом, солями лития) [1].

Другое убедительное доказательство связи между тиролиберинем и регуляцией настроения было получено на рецепторах тиролиберина нокаутных животных. Мыши, нокаутные по TRH-R1, показали центральную дис-

функцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, умеренную гипергликемию и только незначительные изменения в росте, весе тела и приеме пищи. У этих животных наблюдались повышенный уровень депрессии и анксиогенное поведение. В противоположность этому у TRH-R2 нокаутов ни функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, ни метаболизм глюкозы, ни развитие и рост по сравнению с контрольными мышами не были нарушены. Интересно, что у самок, но не у самцов TRH-R2 нокаутных мышей было замечено увеличение депрессивного и ослабление анксиогенного поведения. Вышеуказанные исследования могут представлять обоснование для потенциального использования рецепторов тиролиберина нокаутных особей в качестве модели животного для идентификации потенциальных препаратов с антидепрессантным и/или анксиолитическим действием. Как было показано, анксиолитический эффект тиролиберина в основном связан с действием этого пептида в нейронах, расположенных в миндалине головного мозга [1].

Другое интересное действие тиролиберина заключается в модуляции судорог. Стимуляция генерализованных судорог с помощью различных экспериментальных процедур, в том числе введения пентилентетразола, каиновой кислоты, столбнячного токсина, возбуждения миндалины и электроконвульсивного шока, повышает уровни мРНК тиролиберина и снижает концентрацию рецепторов тиролиберина в лимбических областях, таких как миндалевидное тело и гиппокамп. Увеличение в лимбической области тиролиберина вследствие нескольких чередующихся периодов применения электроконвульсивного шока говорит о том, что активация тиролиберинем нейронных систем лежит в основе антидепрессивного эффекта клинической электроконвульсивной терапии. В исследованиях эффектов при судорогах, вызванных возбуждением миндалины, сообщено об активации тиролиберина в гиппокампе. Было предложено, что активация тиролиберинем нейронной системы при судорогах представляет собой компенсаторный механизм для предотвращения чрезмерной нейронной активности, то есть гомеостатическую функцию [6].

Среди основных эффектов тиролиберина выраженным является его аналептическое дейст-

вие. Периферическое введение высоких доз тиролиберина или более низких доз, вводимых непосредственно в мозг, на 50 % сокращает время сна, вызванное фенobarбиталом у разных видов животных [1]. Нейроанатомические субстраты этого аналептического эффекта были нанесены в экспериментах с микроинъекциями в медиальную септальную область, демонстрирующую наибольшую степень чувствительности. Схема этого поведенческого ответа, по-видимому, включает классические холинергические септо-гиппокампальные проекционные пути. При микроинъекциях в дорсальный гиппокамп, тиролиберин производит физиологическое и поведенческое пробуждение от зимней спячки. Кроме того, тиролиберин, введенный экспериментально таким же образом не находящимся в спячке сусликам во время стадии медленного сна, производит физиологические и поведенческие активирующие эффекты. И наоборот, инъекции данного гормона находящимся не в спячке и в сознании сусликам производят ингибиторные эффекты. Эти ингибиторные эффекты были прямо пропорциональны степени поведенческой активности во время введения тиролиберина [6].

Аналептические свойства тиролиберина обусловлены, главным образом, его воздействием на холинергическую систему. Это потенциально может использоваться клинически для поддержки восстановления после анестезии, при нарушениях сознания после травм головного и спинного мозга, для противодействия седативным влияниям, вызванным другими факторами (например, химиотерапией, радиотерапией, интоксикацией). Другим действием тиролиберина, связанным со стимуляцией холинергической системы, является его благотворное влияние на обучение и память. Так, тиролиберин и его аналоги повышают эффективность в тесте с лабиринтом у животных с поражениями медиальной перегородки, а также с нарушениями памяти, вызванными скополамином, воздействием CO₂ или поражением базального ядра Мейнерта в некоторых исследованиях [6]. Также это подтверждается наблюдениями, сделанными *post mortem* у пациентов с болезнью Альцгеймера, у которых было обнаружено снижение экспрессии тиролиберина по сравнению со здоровыми людьми того же возраста. С другой стороны, позитивное укрепление обучения и процессов

памяти после введения тиролиберина у пациентов с болезнью Альцгеймера предоставило логическое обоснование для его тестирования в качестве средства лечения различного типа деменций. Однако у людей были замечены только незначительные улучшения в познании и памяти при болезни Альцгеймера и алкогольной деменции [1].

Каким образом тиролиберин стимулирует дофаминергические нейроны и то, что он обладает некоторым протекторным действием, было исследовано при лечении болезни Паркинсона. Дофаминергическое действие тиролиберина также лежит в основе его влияния на локомоторную активность. Интрацеребральное и периферическое его введение имеет подобный эффект, что и при введении кокаина, увеличивая высвобождение дофамина и серотонина в прилежащем ядре и стриатуме, которые у животных связаны с увеличением двигательной активности. Интересно, что введение тиролиберина перед введением кокаина блокирует локомоторную активность, индуцированную последним препаратом [1].

Все вышеперечисленные наблюдения, описывающие центральные эффекты тиролиберина, подтверждают его роль как гомеостатического регулятора центральной нервной системы. Также он играет значительную физиологическую роль в периферической нервной системе, стимулируя двигательные нейроны, что может быть важно при лечении ряда заболеваний. Некоторые улучшения после лечения тиролиберинем были замечены у пациентов с амиотрофическим боковым склерозом и спиноцереbellлярной дегенерацией. Тиролиберин может повышать активность симпатической и парасимпатической нервных систем, но эти эффекты дозозависимы. Это действие проявляется в увеличении секреции соляной кислоты в желудке, увеличении кровяного давления, частоты сердечных сокращений и дыхания. Важная роль тиролиберина заключается в его влиянии на развитие и функции поджелудочной железы, которые в свою очередь связаны с регуляцией метаболизма глюкозы. С одной стороны, периферическое действие тиролиберина может представлять обоснование для применения этого пептида в лечении некоторых периферических заболеваний (например, сердечно-сосудистых и диабета). С другой стороны, периферическая активность тиролибе-

рина может оказаться нежелательной при его использовании в качестве лекарственного средства для лечения заболеваний центральной нервной системы [1].

Литература

1. Jantas D. Tyreoliberin (TRH) – the regulatory neuropeptide of CNS homeostasis // *Advances in cell biology*. 2010. Vol. 2. № 4. P. 139–154.
2. Mantyh P. W, Hunt S. P. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) receptors. Localization by light micro-scopic autoradiography in rat brain using [3H][3-Me-His2]TRH as the radioligand // *J. Neurosci*. 1985. Vol. 5. P. 551–561.
3. Sun Y., Lu X., Gershengorn M. C. Thyrotropin-releasing hormone receptors – similarities and differences // *J. Mol. Endocrinol*. 2003. Vol. 30. P. 87–97.
4. Hypothalamic control of energy metabolism via the autonomic nervous system / A. Kalsbeek, E. Bruinstroop, C. X. Yi [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2010. Vol. 1212. P. 114–129.
5. Инюшкин А. Н. Тиролиберин блокирует калиевый А-ток в нейронах дыхательного центра взрослых крыс *in vitro* // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2003. Т. 89 (12). С. 1560–1568.
6. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) hypothesis of homeostatic regulation: implications for TRH-based therapeutics / K.A. Gary, K. A. Sevarino, G. G. Yarbrough [et al.] // *J. Pharmacol Exp. Ther*. 2003. Vol. 305. № 2. P. 410–416.
7. Broberger C., McCormick D. A. Excitatory effects of thyrotropin-releasing hormone in the thalamus // *J. Neurosci*. 2005. Vol. 25 (7). P. 1664–1673.
8. Thyrotropin-releasing hormone increases behavioral arousal through modulation of hypocretin/orexin neurons / J. Hara, D. Gerashchenko, J. P. Wisor [et al.] // *J. Neurosci*. 2009. Vol. 29 (12). P. 3705–3714.
9. Инюшкин А. Н., Меркулова Н. А. Влияние микроинъекций тиролиберина в область ядра солитарного тракта на показатели дыхания и кровообращения // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 1993. Т. 79 (11). С. 52–58.
10. Инюшкин А. Н., Меркулова Н. А., Чепурнов С. А. Комплекс пре-Бетцингера участвует в реализации респираторных эффектов тиролиберина // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 1998. Т. 84 (4). С. 285–292.
11. Инюшкин А. Н. Влияние тиролиберина на мембранный потенциал и паттерн спонтанной активности нейронов дыхательного центра *in vitro* // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2002. Т. 88 (11). С. 1467–1476.

NON-HORMONAL EFFECTS THYROLIBERIN – HORMONE FROM THE HYPOTALAMUS

E. I. Grishina

In the article summarizes the published data concerning the characteristics and distribution of thyroliberin and its receptors in an organism. Also the article describes the main non-hormonal physiological functions of this peptide, neurotransmitter and neuromodulatory effects, and the results of tests of the thyroliberin as a medicament for the treatment of various types of disorders.

Key words: thyroliberin, hypothalamic hormones, non-hormonal effects, receptors of thyroliberin, neurophysiology.

Статья поступила в редакцию 29.10.2015 г.

© Grishina E. I., 2015.
Grishina Eugenia Igorevna
(eugrshina@yandex.ru),
postgraduate student of biological faculty of the
Samara State University,
443011, Russia, Samara, Academic Pavlov Str., 1.