
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

**ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА: ВОЗРАСТ И ОСНОВНЫЕ
НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
НОВООБРАЗОВАНИЯ ГОРМОНОЗАВИСИМЫХ ТКАНЕЙ,
КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА)**

© 2020 г. Л. М. Берштейн¹, *, Е. В. Цырлина¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им Н.Н. Петрова МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: levmb@endocrin.spb.ru

Поступила в редакцию 29.01.2020 г.

После доработки 15.03.2020 г.

Принята к публикации 03.04.2020 г.

Настоящий обзор содержит базовые сведения о гипоталамо-гипофизарной системе (ГГС) и ее значимых отделах; характеризует роль возраста (акцентируя внимание на старении) как фактора, с которым связаны изменения в состоянии ГГС, опосредующие ее участие в “подготовке” предрасположенности к рассматриваемым основным хроническим неинфекционным (non-communicable) заболеваниям человека, (в частности, таких новообразований, как рак молочной железы, эндометрия и рак предстательной железы; ишемическая болезнь сердца как ведущая кардиоваскулярная патология, сахарный диабет 2 типа) с подключением важного гормонально-метаболического комплекса на основе ожирения, инсулинорезистентности и снижения толерантности к глюкозе, а также взаимодействия инсулина, инсулиноподобного фактора роста-1 и их рецепторов) и выходом на репродуктивную и гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему. Приводятся сведения о контактах между подсистемами ГГС в условиях стресса, при нарушении физиологических ритмов и под влиянием гендерного фактора. Итог обзора подводит информация о возможных мерах по предупреждению основных неинфекционных заболеваний, основанных на учете роли ГГС и последствий нарушения ее функционирования. В обзоре также обсуждается тот факт, что наряду с широко признаваемым сходством гормонально-метаболических факторов, создающих платформу для развития основных неинфекционных заболеваний, имеются примеры и их несходства, это нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: гипоталамо-гипофизарная система, возраст, основные неинфекционные заболевания человека, предрасположенность, подходы к предупреждению заболеваний

DOI: 10.31857/S0869813920060023

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ГГС И ЕЕ ОСНОВНЫХ ОТДЕЛАХ

Гипоталамо-гипофизарный комплекс, наряду с нейрогуморальными структурами коры головного мозга, является одним из главных регуляторных образований, обеспечивающих развитие и функционирование всех регуляторных систем организма. К основным из них относятся репродуктивная, надпочечниковая, тиреоидная, а также система регуляции углеводного обмена как компонент контроля метаболических процессов.

Гипофизарно-гонадная (репродуктивная) система человека включает в себя подкорковые центры гипоталамуса, гипофиз, женские и мужские гонады и зависящие от них органы мишени – матку, молочные железы и предстательную железу. Основными регуляторами функции репродуктивной системы являются гипоталамические рилизинг гормоны, контролирующие синтез гонадотропинов, которые, в свою очередь, стимулируют процессы стероидогенеза в гонадах [1]. Регуляторные взаимоотношения в репродуктивной системе, как и в ряде других, осуществляются по принципам отрицательной и положительной обратной связи, реализуемой за счет действия стероидов на специфические рецепторы центральных структур и чувствительности последних к тормозящим сигналам [2, 3]. Показано, что в гипофизе присутствуют рецепторы андрогенов [4], эстрадиола ($R\alpha$ и $R\beta$) и рецепторы гонадотропин-рилизинг гормона. Функционально $R\alpha$ и $R\beta$ различаются между собой, в частности, по способности регулировать продукцию лютеинизирующего гормона [5]. Стероидогенез в яичниках обеспечивается за счет взаимодействия гонадотропинов с соответствующими рецепторами в гонадах [6]. Наряду со стероидами, в последнее время появляется все больше данных об участии в регуляции продукции гонадотропинов активинов, ингибинов, фоллистатина и адипокинов, в частности, лептина и адипонектина [7], что обеспечивает взаимосвязь между энергетическим балансом и функциональным состоянием репродуктивной системы [8]. Показано также, что на активность гипоталамо-гипофизарной системы (ГГС) на всех уровнях влияет висфатин, в частности, за счет потенцирования стимулирующего влияния инсулиноподобного фактора роста-1 [9, 10]. Достаточно широкую роль в регуляции ГГС (причем, не только ее “чисто репродуктивной” составляющей) могут играть и рецепторы андрогенов. Например, позитивный контроль и активация глюкокортикоидных рецепторов в культуре клеток гипофиза крыс с ожирением реализовались при участии рецепторов андрогенов [4], и число примеров такого рода может быть увеличено.

Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система (ГГАС) представляет собой комплекс нейроэндокринных структур, осуществляющих регуляцию функции надпочечников по принципу обратной связи. ГГАС включает в себя паравентрикулярное ядро гипоталамуса, в нейронах которого экспрессируется кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ) и аргинин-вазопрессин (антидиуретический гормон), накапливающийся в задней доле гипофиза. В передней доле гипофиза продуцируется адренотропный гормон (АКТГ), который стимулирует синтез стероидов в коре надпочечников. Основным стимулятором продукции АКТГ является КРГ, хотя в стрессорной ситуации сходную функцию выполняет аргинин-вазопрессин, поскольку он непосредственно воздействует на специфические для него рецепторы (в частности, $V1B$) и демонстрирует синергию с эффектами гипоталамического КРГ.

ГГАС является главным звеном в обеспечении интегрального ответа организма на физические и психологические воздействия различной степени, включая стресс. КРГ образуется в гипоталамусе, однако гормон обнаруживается и в других отделах ЦНС, где выполняет роль медиатора, участвуя в ответной реакции на различные стрессоры. АКТГ, вырабатываемый под влиянием КРГ, имеет базальную и импульсную секрецию и также секретируется в больших количествах в ответ на стресс. Определенную регулирующую роль в отношении ГГАС играют галанин-подобный пептид (Galp) и аларин (Ала) – два новых представителя пептидов семейства галанинов, которые регулируют многие физиологические процессы, включая энергетический и осмотический гомеостаз, репродукцию, потребление пищи и секрецию АКТГ. мРНК Galp обнаружена в аркуатном ядре гипоталамуса. Экспрессия гена пептида Ала обнаружена во всех органах ГГАС системы [11]. ГГАС тесно связана с со всеми другими регуляторными системами и, в первую оче-

редь, с метаболической и репродуктивной. ГГАС нередко способствует подавлению функций репродуктивной системы, что обеспечивается, не в последнюю очередь, участием КРГ [12, 13]. Рецепторы КРГ обнаруживаются в яичнике, матке, плаценте, благодаря чему реализуется его супрессивное влияние на многие процессы, происходящие в этих органах. Так, вырабатываемые под влиянием КРГ проопиомеланокортиновые пептиды подавляют секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе, глюкокортикоиды тормозят секрецию лютеинизирующего гормона в гипофизе и секрецию эстрогенов и прогестерона в яичниках, а также снижают чувствительность различных тканей к эстрадиолу [14].

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО ТИРЕОИДНАЯ СИСТЕМА (ГГТС)

Регуляция тиреоидной функции осуществляется тиреотропным гормоном гипофиза (ТТГ), синтез которого находится под влиянием тиреотропин-рилизинг гормона гипоталамуса (ТРГ). Продукция и секреция ТТГ и ТРГ существенно зависит от гормонов щитовидной железы – тироксина и трийодтиронина [15]. В “стандартных” условиях синтезируемые в щитовидной железе гормоны по принципу “отрицательной обратной связи” взаимодействуя с рецептором ТТГ на поверхности тироцитов и нейронах гипоталамуса, тормозят выброс и эффект тропных гормонов [16] и действуют также практически на все ткани организма, присоединяясь к ядерным рецепторам и меняя экспрессию многих продуктов соответствующих генов. Тиреоидные гормоны необходимы для нормального развития головного мозга и соматических тканей у плода и новорожденного, развития гранулезных клеток и в любом возрасте регулируют белковый, углеводный, жировой обмен и иммунную систему [17, 18]. Нейроны, продуцирующие ТРГ, воспринимают не только тиреоидные, но и другие нервные и гуморальные сигналы, что обеспечивает участие ГГТС в адаптации организма к окружающей среде, включая процессы, связанные с голоданием и снижением температуры [19]. Участие в регуляции продукции ТРГ и β -субъединицы ТТГ, которая обеспечивает специфичность молекулы ТТГ, принимают и стероидные гормоны (кортикостероиды, эстрогены, тестостерон). Описано также влияние лептина. Считается, что именно за счет снижения уровня лептина у голодающих животных и, возможно, человека наблюдается падение продукции ТТГ [20]. Под влиянием тиреоидных гормонов отмечены снижение уровня гликемии, повышение чувствительности тканей к инсулину и нормализация уровня цитокинов параллельно с ослаблением воспалительных реакций у крыс с ожирением [21].

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-СОМАТОТРОПНАЯ СИСТЕМА (ГГСС)

Гормон роста – мультифункциональный фактор, который регулирует рост, метаболизм (в частности, метаболизм липидов), репродуктивную систему, иммунитет, осмотический статус и ряд других, важных для физиологии и патофизиологии параметров и компонентов обеспечения жизнедеятельности. Действие гормона роста осуществляется через его рецепторы, которые имеются во всех тканях [22], и вслед за этим – за счет стимуляции под влиянием этого гормона продукции в печени и в мышцах инсулино-подобного фактора роста 1 (ИФР-1) и – отчасти – ассоциированной с его эффектами гормон-чувствительной липазы [23]. Гормон роста, как полагают, индуцирует два основных следствия – анаболическое – влияние на рост и катаболическое – воздействие на липолиз. Продукция и активность гормона роста зависят от ряда факторов и, в первую очередь, от инсулина, который влияет на выработку в нейронах рилизинг гормона – гормона роста и соматостатина и, соответственно, на секрецию гормона роста, а также на чувствительность к сигналам рецепторов этого гормона и состояние пострецепторного сигнального пути (GHR/JAK2/STATs, GHR/JAK2/SHC/MAPK и гормон роста/субстрат–рецептор-ин-

сулина, ИРС/PI3K/Akt-путь [24]). Уровень ИФР-1 в крови зависит от действия на печень не только гормона роста, но также половых стероидов, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов [25]. При этом андрогены и эстрогены повышают секрецию ИФР-1 в печени, а глюкокортикоиды ее снижают.

Инсулин, гормон роста и ИФР-1 являются главными регуляторами жирового и углеводного обмена. Роль инсулина важна в перипрандиальных (связанных с приемом пищи) условиях, а роль гормона роста и его упомянутого эффектора — при голодании и стрессе, где важным является такой эффект этого гормона, как усиление липолиза. Во многих отношениях гормон роста выступает антагонистом инсулина, взаимодействуя с инсулином на уровне IRS-1, PI-3 киназы и способствуя в результате развитию инсулинорезистентности [26].

Представленный выше взгляд на функционирование гипоталамо-гипофизарной системы, преимущественно, с физиологических позиций, несомненно, следует учитывать, когда речь идет об основных хронических неинфекционных заболеваниях человека (в частности, онкологических, кардиоваскулярных, сахарного диабета 2 типа), развитие которых нередко и достаточно справедливо связывают с возрастным фактором. Возраст является одним из базовых компонентов, при котором такие заболевания как нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, ожирение, метаболический синдром в дополнительной степени способствуют формированию условий для развития основных неинфекционных заболеваний.

Хотя эти опосредующие метаболические сигналы способны действовать в указанном направлении и помимо “возрастного фактора”, идея о значимой и представляющей объединяющей роли возраста базируется на точке зрения о том, что развитие эндокринных и метаболических сдвигов в процессе старения может происходить по определенным законам [27].

В процессе функционирования различные гомеостатические системы организма находятся в постоянном взаимодействии. Основным регулятором этого взаимодействия является рассмотренная выше применительно к ее разделам ГГС, которая, как говорилось, обеспечивает функционирование основных процессов жизнедеятельности (в том числе, эндокринных и других регуляторных систем), онтогенез, а также защиту организма и его адаптацию к действию внешним факторов. Одна из главных особенностей в функционировании ГГС — интеграция ответов нервной и эндокринной систем на внутренние и внешние воздействия за счет многоуровневой регуляции по принципу отрицательной и положительной обратной связи. В процессе функционирования ГГС может изменяться уровень рилизинг-факторов и тропных гормонов, а также особенности циркадного и импульсного характера их продукции. Ритмические свойства выброса гипоталамических, гипофизарных и, следовательно, и периферических гормонов регулируется у млекопитающих “водителем циркадного ритма”, расположенным в супрахиазматическом ядре гипоталамуса [28]. Механизмы ритмической секреции регулирующих гормонов достаточно сложны и продолжают изучаться. Ритмической секреции отдельных гормонов присущи индивидуальные особенности, но большинство нарушений имеет, как полагают, достаточно общую и характерную черту — относительно низкий уровень базальной секреции обсуждаемых гормонов в сочетании с их нерегулярными ритмическими выбросами. Гипоталамо-гипофизарная ритмическая секреция гормонов меняется под влиянием различных факторов: упоминавшегося возраста на разных этапах онтогенеза и, в частности, по мере старения, а также в зависимости от пола, периодов сна, бодрствования, приема пищи, светового воздействия, стресса [28] и порога чувствительности к периферическим гормонам.

Рассматривая возрастные изменения регуляторных систем организма, можно выделить ряд факторов (модифицируемых и немодифицируемых), к которым в силу их значимости и распространенности у современного человека на уровне обще-

признанных эпидемий относятся ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность. Особое место в развитии метаболических расстройств подобного рода есть все основания отнести ожирению.

Ожирение как важный пусковой механизм этих нарушений (или, по крайней мере, стимул к их развитию) может быть следствием как избыточного характера питания (что наблюдается, в частности, в развитых странах с высоким уровнем жизни), так и результатом гормональных сдвигов, сопряженных, в том числе, с состоянием ГГС, о чем речь еще пойдет ниже. Жировая ткань является хранилищем избытка жиров, благодаря увеличению размеров адипоцитов – гипертрофическому – чаще всего абдоминальному ожирению, которое коррелирует с предрасположенностью к диабету, эктопической (за пределами традиционных жировых депо) аккумуляции жира и метаболическому синдрому [29, 30]. Имеется два типа жировой ткани с различной функциональной характеристикой. Белая жировая ткань представляет собой энергетический резерв, тогда как функция коричневой жировой ткани – это окисление жиров и выработка тепла. Белая жировая ткань является своего рода эндокринным органом, который вырабатывает различные субстраты с аутокринной, паракринной и эндокринной функцией. Сама белая жировая ткань тоже не является однородной, имея в своем составе различные типы клеток – включая преадипоциты, макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты и эндотелиальные клетки. Размеры адипоцитов и соотношение перечисленных типов клеток между собой, как полагают, так или иначе связано с развитием метаболического синдрома [31] и инсулинорезистентности. Gustafson, Hedjazifar и соавт. разделяют ту точку зрения, что определенную роль в развитии инсулинорезистентности при ожирении играют ассоциированные с ним молекулярные нарушения на уровне чувствительных к инсулину тканей и органов (скелетные мышцы, жировая ткань и печень) [29]. Установлено, что повышение уровня липидов вызывает инсулинорезистентность за счет активации различных сигнальных путей, включая протеинкиназу C [32]. Немалую роль в формировании типичного гормонально-метаболического фона в процессе старения играют изменения в продукции гормонов упоминавшейся выше гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Эта система играет ведущую роль в управлении в организме регуляторными механизмами, в том числе, в период стресса [33]. При этом отмечается, как уже говорилось, резкое увеличение секреции АКТГ, что в свою очередь приводит к выбросу из коркового слоя надпочечников в кровь большого количества стероидных гормонов, которые, с одной стороны, способствуют адаптации организма к повреждающим воздействиям, а с другой, приводят к появлению метаболических сдвигов и повышению артериального давления. Повторные стрессы на протяжении жизни с постоянными выбросами повышенных количеств кортизола приводят к десенситизации глюкокортикоидных рецепторов и нарушению ритма выброса продуцируемых надпочечниками гормонов [33, 34]. В силу этого, хронический стресс рассматривается как один из возможных механизмов развития возрастных метаболических изменений [35]. Помимо влияния стресса, отмечены изменения в функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, зависящие не только от возраста, но и от пола. Уровень в плазме АКТГ, кортизола и аргинин-вазопрессина у мужчин достигает при стрессе более высоких значений, чем у женщин. В то же время эстрогены при определенных условиях могут влиять на степень стрессорной реакции за счет их влияния на промоторные области гена кортикотропин-рилизинг гормона [36]. С другой стороны, показано, что секреция гормонов в ответ на стимуляцию (в частности, парасимпатиками) у пожилых людей была выше, чем у молодых, но при этом не было выявлено различий между женщинами и мужчинами [37], что свидетельствует о более сильном глюкокортикоидном влиянии, которое испытывают люди старшего возраста [38].

В развитии ожирения и инсулинорезистентности активно участвуют гипоталамо-гипофизарные изменения уровня гормона роста и стимулированной им секреции ИФР-1 [39], что в клинике наблюдается, в частности, при акромегалии, способствуя увеличению риска хронических заболеваний и сокращению продолжительности жизни [40]. Негативная ассоциация между соматотропным гормоном и ИФР-1 и продолжительностью жизни показана и на мышах [41]. На людях данные по влиянию гормона роста и ИФР-1 на снижение продолжительности жизни и возникновение болезней изучены в меньшей степени, хотя и имеются указания такого рода [42], в чем определенную роль может играть участие гормона роста в развитии инсулинорезистентности [43]. Инсулинорезистентность возникает в результате утраты чувствительности тканей к инсулину. Активность инсулина определяется его связью с мембранным рецептором клеток в тканях-мишенях (мышечной, печени и других органах), которые играют важную роль в утилизации и хранении глюкозы [44]. Под интегральным “путем” к инсулинорезистентности нередко понимается модель, в которой участвуют несколько механизмов, возникающих, в частности, в ответ на увеличение содержания жира в теле [44]. Среди них рассматриваются механизмы, облегчающие накопление жира и участвующие в активации макрофагов жировой ткани, что способствует прогрессированию легкого хронического воспаления [45–47]. Не следует также забывать при этом об уже отмечавшейся роли избыточного питания. Все это создает порочный круг (комбинацию инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии), что ведет в конечном итоге к недостаточности бета-клеток [48] и нарушению усвоения глюкозы. Как следствие, с возрастом повышается уровень глюкозы в крови, увеличиваясь на 0.25–0.55 ммоль/л в каждую декаду жизни, и одновременно нарушается по частоте и амплитуде ритмическая продукция инсулина [49]. В конечном итоге, эти нарушения – сочетающиеся с возрастной прибавкой содержания жира в теле – приводят к развитию сахарного диабета 2 типа.

Сочетание ожирения, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, провоспалительных и протромботических факторов, дислипидемии – важный фон, на котором формируется метаболический синдром, приоритетную роль в развитии которого, как уже отмечалось, играет ожирение. Составляющие жировую ткань адипоциты, о чем уже тоже говорилось, неодинаковы по своей функции и морфологии, они делятся на белые, коричневые и бежевые. Бежевые и коричневые адипоциты содержат в цитоплазме большее количество митохондрий, обогащенных разобщающим белком-1 (UCP1), и способны вырабатывать больше тепла [50, 51]. Помимо того, что адипоциты являются депо энергетических субстратов, в них вырабатывается немало гормонов, способных влиять на аппетит, ощущение насыщения и метаболизм. К этим гормонам относятся лептин, адипонектин и другие адипокины [52–54]. В частности, лептин может влиять на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, снижая ее активность в отношении стимуляции глюко-неогенеза; кроме того, лептин подавляет секрецию глюкагона, способствуя нарастанию гипергликемии [55].

Метаболический синдром с высокой частотой встречается у людей старшего возраста, будучи выявлен, в частности, у 35% взрослого населения США [56].

Развивающиеся с возрастом изменения метаболизма представляют собой во многих случаях, что подчеркивалось неоднократно ранее, сочетание инсулинорезистентности, ожирения (центральный тип), нарушений толерантности к глюкозе, повышения уровня триглицеридов, жирных кислот, липопротеинов низкой плотности, холестерина, связанных с этими нарушениями воспалительных изменений и возможного усиления клеточной пролиферации в некоторых тканях-мишенях, что может быть одним из факторов предрасположенности к возникновению онкологических заболеваний как значимого элемента в перечне основных неинфекци-

онных заболеваний человека, частота которых, как хорошо известно, выраженно нарастает с возрастом.

Прежде чем более подробно поговорить об основных неинфекционных заболеваниях, следует рассмотреть в дополнение к сказанному выше об отдельных разделах ГГС, изменения с возрастом со стороны репродуктивной системы. Это касается, в первую очередь, особенностей продукции половых гормонов, в частности, эстрогенов, повышение активности которых и изменение соотношения их фракций могут играть роль в развитии опухолей молочной железы и тела матки. Как правило, считается, что уровень гонадотропинов у женщин вырастает с выключением функции яичников. Яичник после утраты фолликулов больше не производит эстрогенов и ингибина В, которые регулировали в репродуктивном периоде продукцию гонадотропинов; в результате в менопаузальном возрасте снижается содержание эстрогенов и растет уровень гонадотропинов. Однако до наступления менопаузы, начиная с 45 лет (когда могут быть инициированы процессы канцерогенеза, которые проявятся через несколько лет), на фоне сохраненной функции яичников наблюдаются изменения в регулярности менструального цикла. Это происходит за счет снижения числа примордиальных фолликулов, а затем малых фолликулов и продуцируемого в них ингибина В [57]. Это позволяет думать, что еще до наступления менопаузы в т.н. позднем пременопаузальном репродуктивном периоде в гипоталамусе уже могут происходить изменения в продукции гонадотропинов. При сравнении уровня гонадотропинов у женщин в возрасте 23–30 и 48–49 лет показано, что уровень фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, измеренный на 6-ой день фолликулярной фазы, был выше во втором случае. При последующем анализе было показано, что подъем уровня фолликулостимулирующего гормона на фоне сохраненного цикла начинался за 5–6 лет, а лютеинизирующего гормона за 3–4 года до наступления менопаузы [58]. Может ли некоторая стимуляция функции яичников в течение 5–6 лет до наступления менопаузы быть причиной относительной гиперэстрогении в этот период, требует дополнительного изучения. В то же время следует подчеркнуть, что раннее повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (и в меньшей степени лютеинизирующего) расценивается как фактор, предрасполагающий к развитию предиабета, диабета и инсулинорезистентности [59], что может рассматриваться как еще одно звено связи состояния ГГС с развитием основных неинфекционных заболеваний.

При исследовании в сопоставлении с гонадотропинами уровня эстрадиола и прогестерона у женщин 19–39 и 40–50 лет было показано, что у женщин старшей группы менструальный цикл был короче, хотя различий в уровне фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов отмечено не было [60]. В то же время в работе Brink и соавт. было продемонстрировано, что при наличии нарушений в лютеиновой фазе цикла (персистенция желтого тела) в группе позднего (45–55 лет) репродуктивного возраста по сравнению с женщинами 18–35 лет был повышен уровень эстрадиола (184 нг/л против 79 нг/л) и ингибина В (25.3 нг/л против 12.7 нг/л) и снижен уровень прогестерона (6.98 мкг/л против 13.8 мкг/л) [61].

Может рассматриваться и такой феномен, как относительная гиперэстрогения, чему способствует “перевесу” фолликулостимулирующего гормона над ингибином В и эстрадиола над прогестероном [62]. Добавим, что удаление яичников у женщин в постменопаузе не влияет на секрецию гонадотропин-рилизинг гормона, т.е. в этот период яичники не являются доминантным регулятором ГГС [63].

В то же время синтез эстрогенов в жировой ткани продолжается и в менопаузе, что затрагивает и такое депо как “адипозный орган” молочной железы, повышая при этом риск развития маммарной карциномы [64].

В мужском организме, в отличие от женского (в случае эстрогенов), как правило, не наблюдается резкого снижения продукции андрогенов в каком-то опреде-

ленном возрасте. Этот процесс может идти очень медленно, и у части мужчин уровень тестостерона до старости сохраняется в нормальных пределах. Тем не менее, у большинства мужчин имеет место снижение продукции андрогенов по мере старения. Согласно некоторым исследованиям, механизм этого снижения не совсем ясен. Высказывались соображения, что ведущим является уменьшение центральной регуляции за счет снижения гонадотропин-рилизинг гормона, а также уменьшение чувствительности клеток Лейдига к действию лютеинизирующего гормона и нарушение отрицательной обратной связи между “периферией” и гонадотропинами. Какой из этих трех механизмов является первичным, требует уточнения [65].

Тем не менее, следует подчеркнуть, что главную роль в развитии и прогрессии рака предстательной железы играют андрогены (не обязательно в высокой концентрации) и рецепторы андрогенных гормонов в клетках простаты. Это доказывает, в первую очередь, эффективность в лечении рака простаты антиандрогенных препаратов и агонистов рецепторов гонадотропин-рилизинг гормона, вызывающих снижение продукции эндогенных тестикулярных гормонов.

Однако прямых доказательств гиперандрогении тестикулярного происхождения у пациентов с опухолями предстательной железы не получено. С одной стороны, с возрастом снижается уровень свободного тестостерона и биологическая активность андрогенов в тканях-мишенях, что влечет за собой уменьшение мышечной массы и минеральной плотности костей и увеличение объема висцерального жира [66]. В то же время снижение уровня этой фракции тестостерона может быть незначительным, хотя следует отметить, что секреция лютеинизирующего гормона при этом повышается, и это повышение достоверно положительно коррелирует с возрастом [67]. Существенную роль в создании относительной гиперандрогении может играть возникающее по мере старения нарушение циркадного ритма продукции тестостерона, что, главным образом, зависит от изменений на уровне гипоталамо-гипофизарной регуляции [68, 69]. В частности, это показано и по изменению характера выброса лютеинизирующего гормона у пожилых людей в ответ на стимуляцию лютеинизирующего гормона – рилизинг гормона [70]. В работе роттердамской группы исследователей, проведенной на 3048 мужчинах с опухолями предстательной железы и на здоровых лицах, продемонстрировано, что при раке простаты все же повышено содержание в крови свободного тестостерона, но также и ДЭА-сульфата [71].

Отметим, что определенную роль в генезе рака предстательной железы могут играть, наряду с ДЭА-сульфатом, и другие фракции андрогенов надпочечников – как источник гормонов после орхиэктомии, а также и активность фермента 5 α -редуктазы, обеспечивающего синтез дигидротестостерона [72] непосредственно в ткани опухоли.

Отдавая должное проблеме потенциальных взаимосвязей состояния ГГС и периферических эндокринных желез в формировании риска возникновения опухолей гормонозависимых тканей, следует отметить, что злокачественные новообразования, наряду с атеросклерозом, предшествующим сосудистой патологии (кардиоваскулярной и цереброваскулярной), и сахарным диабетом 2 типа, нередко рассматриваются на единой платформе ведущих неинфекционных заболеваний на том основании, что они развиваются и выявляются особенно активно по мере старения и, как полагают, на фоне сходных возраст-ассоциированных метаболических и гормональных изменений [27, 73]. При всей значимости подобных заключений, поддерживаемых многими исследователями, справедливости ради следует отметить, что постепенно накапливаются свидетельства и определенного несходства в этом отношении отдельных основных неинфекционных заболеваний между собой [74], что, как видно, заслуживает дополнительного анализа.

Говоря об отдельных неинфекционных заболеваниях, достаточно хорошо известно, что ведущее место среди основных причин смертности занимает ишемиче-

ская болезнь сердца (ИБС). По определению комиссии ВОЗ, ИБС представляет собой острую или хроническую дисфункцию, возникающую в результате абсолютного или относительного уменьшения снабжения миокарда артериальной кровью. К факторам риска ИБС, наряду с атеросклерозом, относят также артериальную гипертонию, сахарный диабет, ожирение и возраст. Отмечены и определенные гендерные различия заболеваемости. По данным московской клиники, в которую обращались пациенты с ИБС, показано, что 71% пациентов имел возраст старше 60 лет и число заболевших мужчин было в 2.8 раза выше, чем число женщин [75]. Результаты, представленные ВОЗ по нескольким странам, включая Россию, а также Китай и Мексику, свидетельствуют о том, что ИБС и инсульт являются ведущими причинами смерти. Стандартизированное по возрасту распространение ИБС в России составило 47.5% по сравнению с 9.5% в Южной Африке [76], указывая на возможную роль этнических особенностей и образа жизни.

Максимальный уровень совокупной онкологической заболеваемости в популяции России отмечается в возрасте 75–79 лет. Соотношение показателей мужского и женского населения различается в разных возрастных группах – в 50–59 лет оно равно 1.0, в 60–69 – 1.6, в 70–79 лет – 1.9. В возрастной группе 60 лет и старше у мужчин доминируют опухоли легких (17.3%), предстательной железы (18.4%) и кожи (12.4%), у женщин опухоли кожи (20.2%), молочной железы (18.1%), ободочной кишки (8.9%) и тела матки (7.5%) [77].

Заболеваемость раком молочной железы растет после 50 лет и половина новых случаев выявления этой патологии отмечается в 65 лет и старше [78, 79]. Учитывая дальнейший рост числа пожилых людей в популяции, в частности, в США к 2030 г. ожидают экспоненциальный рост пожилых женщин с опухолями молочной железы [80].

Второе место после рака молочной железы по частоте возникновения у женщин и первое среди злокачественных новообразований гинекологической области занимает рак эндометрия. Возникновение рака эндометрия, как правило, также связано с возрастным фактором. В работе 2016 г. приводятся данные, что за предшествующие 20 лет смертность от рака эндометрия выросла более, чем на 100%. Средний возраст больных раком эндометрия составляет 63 года и подчеркивается, что 100% опухолей обнаруживаются после 50 лет [81]. В России максимальное число случаев рака эндометрия выявляется в возрасте 55–69 лет (средний возраст 62.4 года), хотя определенный уровень заболеваемости отмечается и в репродуктивном периоде [82], когда состояние ГГС, как говорилось выше, отличается от особенностей функционирования этой системы в менопаузе. По степени гормонозависимости ранее выделяли 2 типа рака эндометрия – I и II, причем I тип наблюдался у 60–70% больных и помимо гиперэстрогении при нем выявлялись такие присущие пожилому возрасту нарушения, как ожирение, сахарный диабет 2 типа и гипертоническая болезнь [83]. Однако более поздние исследования показали, что и при втором типе рака эндометрия, который характеризуется более агрессивным течением, также имеется связь с ожирением и диабетом [84]. С ожирением связывают 57% от всех случаев рака эндометрия, зарегистрированных в США [85]. В недавнее время все чаще используется подразделение рака эндометрия не на два, а на четыре молекулярно-биологических типа [86], и хотя первые сравнительные сопоставления гормонально-метаболического статуса (включая частоту диабета) у женщин с отдельными типами этого рака уже проводились [87], оценка состояния ГГС при этих типах еще подлежит изучению.

К опухолям, возникающим преимущественно в пожилом возрасте, относится и рак предстательной железы. При анализе 349517 больных раком предстательной железы, заболевших в США с 2007 по 2012 гг. показано, что 89.7% пациентов имели возраст старше 55 лет [88]. В России рак предстательной железы в 2004 г. составлял

6.9%, а в 2009 г. — уже 10.7% среди всех злокачественных новообразований мужского населения [89].

Особенностью рака предстательной железы, отличающей его от ряда других новообразований, является инверсная связь между заболеваемостью карциномой простаты и частотой развития сахарного диабета 2 типа [90], причины чего продолжают изучаться. Тем не менее, факторы, сопряженные с метаболическим синдромом, являются факторами риска рака предстательной железы, возможно, за счет других элементов, составляющих основу этого синдрома, включая инсулинорезистентность и висцеральное (центральное ожирение), при котором нарушения в состоянии ГГС и некоторые другие особенности выражены в большей степени, чем при превалировании подкожного жирового депо [91]. В результате эти изменения способствуют развитию хронического воспалительного процесса, сопровождающегося продукцией провоспалительных цитокинов адипоцитами и иммунными клетками, что создает среду, благоприятную для развития опухолей [92]. Предполагается, что метаболические нарушения могут быть первичными в снижении уровня тестостерона, так как негативная связь между параметрами, характеризующими метаболический синдром, и уровнем тестостерона, по некоторым данным, может возникать и независимо от возраста [93].

Необходимо учитывать также роль ИФР-1 и других ростовых факторов и гормонов, влияющих на процессы пролиферации, что следует сопоставить с данными о том, что во многих опухолях и, в частности, в ткани рака молочной железы и простаты обнаружены рецепторы инсулина и ИФР-1, объясняющие передачу как метаболического, так и пролиферативного сигнала [94, 95].

Наряду с инсулином и рядом ростовых факторов, глюкоза также может участвовать в реализации процессов канцерогенеза. Показано, что помимо влияния на клеточное размножение, глюкоза может обладать и прогенотоксическим действием. Подобный эффект глюкозы может объясняться ее способностью стимулировать образование в митохондриях реактивных форм кислорода, которые оказывают воздействие, постепенно приводящее к геномным и хромосомным повреждениям [96, 97].

По аналогии с событиями, выявленными при болезни Альцгеймера, когда нарушенный метаболизм глюкозы сочетался с дисфункцией митохондрий и оксидативным повреждением ДНК в клетках головного мозга [98], можно ожидать, что такие же процессы могут быть свойственны и “традиционным” возрастным изменениям состояния ГГС, приводя, как следствие, в том числе, к выраженным метаболическим сдвигам и предрасположенности к развитию некоторых обсуждавшихся выше основных неинфекционных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку возрастные изменения метаболических показателей, проявляющиеся ожирением, резистентностью к инсулину, гиперлипидемией и зачастую индуцируемые изменением состояния ГГС, связаны в немалом числе случаев с развитием патологии, которая, будучи обозначена как основные неинфекционные заболевания, в сегодняшнем мире является основной причиной смертности, несомненно, следует считать оправданными меры по предупреждению или ослаблению проявлений обсуждавшихся обменных нарушений путем изменения особенностей питания, физической активности, некоторых фармакологических препаратов (типа антидиабетических бигуанидов [27, 99], глифлозинов, ряда гиполипидемических средств [100]) и отказа от курения (в частности, потому, что в результате курения возрастает частота сахарного диабета 2 типа, прогрессируют его осложнения, меняется состояние ГГС, приводящее к ранней менопаузе, и т.д. [101, 102]).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена при поддержке РФФИ (проект № 18-015-00026).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Шпаков А.О.* Гонадотропины: от теории к клинической практике. СПб. Политех-Пресс. 2018. [*Shpakov A.O.* Gonadotropins: from the theory to clinical practice. SPb. Politech-Press. 2018. (In Russ)].
2. *Gooren L.* Androgens and estrogens in their negative feedback action in the hypothalamo-pituitary-testis axis: site of action and evidence of their interaction. *J. Steroid. Biochem.* 33: 757–761. 1989.
3. *Dilman V.M., Anisimov V.N.* Hypothalamic mechanisms of ageing and of specific age pathology-I. Sensitivity threshold of hypothalamo-pituitary complex to homeostatic stimuli in the reproductive system. *Exp. Gerontol.* 14(4): 161–174. 1979.
4. *Miyamoto J., Matsumoto T., Shiina H., Inoue K., Takada I., Ito S., Itoh J., Minematsu T., Sato T., Yanase T., Nawata H., Osamura Y.R., Kato S.* The pituitary function of androgen receptor constitutes a glucocorticoid production circuit. *Mol. Cell. Biol.* 27: 4807–4814. 2007.
5. *Proietto S., Yankelovich L., Villarreal F.M., Inserra P., Charif S.E., Schmidt A.R., Cortasa S.A., Corso M.C., Di Giorgio N.P., Lux-Lantos V., Vitullo A.D., Halperin J., Dorfman V.B.* American plains vizcacha, *Lagostomus maximus* Rodentia, Caviomorpha. *Gen. Comp. Endocrinol.* 273: 40–51. 2019.
6. *Rimon-Dahari N., Yerushalmi-Heinemann L., Alyagor L., Dekel N.* Ovarian Folliculogenesis Results. *Probl. Cell. Differ.* 58: 167–190. 2016.
7. *Шпаков А.О., Деркач К.В.* Новые достижения в изучении эндогенных регуляторов синтеза и секреции гонадотропинов. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 12: 1409–1427. 2018. [*Chpakov A.O., Derkach K.V.* New achievements in studying of the endogenous regulators of synthesis and secretion of gonadotropins. *Russ. J. Physiol.* 12: 1409–1427. 2018. (In Russ)].
8. *Xu Y., Xie J., Wan L., Wang M., Xu Y., Wang H., Dong M.* Follistatin-like 3, an activin A binding protein, is involved in early pregnancy loss. *Biomed. Pharmacother.* 121: 109577. 2020.
9. *Шпаков А.О.* Висфатин и его роль в регуляции репродуктивной системы. *Трансляц. мед.* 2: 225–236. 2019. [*Shpakov A.O.* Visfatin and its role in regulation of reproductive system. *Translat. med.* 2: 225–236. 2019. (In Russ)].
10. *Darabi H., Ostovar A., Raeisi A., Kalantarhormozi M.R., Assadi M., Akbarzadeh S., Momeni S., Dobaradaran S., Vahdat K., Nabipour I.* The correlation between insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and novel adipocytokines in postmenopausal women: A population-based study. *Endocr. Res.* 42(3): 191–197. 2017.
11. *Tyczewska M., Milecka P., Szyszka M., Celichowski P., Jopek K., Komarowska H., Malendowicz L.K., Ruciński M.* Expression profile of Galp, alarin and their receptors in rat adrenal gland. *Adv. Clin. Exp. Med.* 28(6): 737–746. 2019.
12. *Makrigiannakis A., Vrekoussis T., Zoumakis E., Navrozoglou I., Kalantaridou S.N.* CRH Receptors in Human Reproduction. *Curr. Mol. Pharmacol.* 11(1): 81–87. 2018.
13. *Robert J., Handa R.J., Weiser M.J.* Gonadal Steroid Hormones and the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis. *Front. Neuroendocrinol.* 35(2): 197–220. 2014.
14. *Kalantaridou S.N., Makrigiannakis A., Zoumakis E., Chrousos G.P.* Reproductive functions of corticotropin-releasing hormone; research and potential clinical utility of antalarmins CRH receptor type 1 antagonists. *Am. J. Reprod. Immunol.* 51(4): 269–74. 2004.
15. *Ortiga-Carvalho T.M., Chiamolera M.I., Pazos-Moura C.C., Wondisford F.E.* Hypothalamus-Pituitary-Thyroid axis. *Compar. Physiol.* 6(3): 1387–4283. 2016.
16. *Hoermann R., Midgley J.E.M., Larisch R., Dietrich J.W.* The role of functional thyroid capacity in pituitary thyroid feedback regulation. *Eur. J. Clin. Invest.* 48(10): e13003. 2018.
17. *Di Paolo V., Mangialardo C., Zacà C., Barberi M., Sereni E., Borini A., Centanni M., Cotichio G., Verga-Falzacappa C., Canipari R.* Thyroid hormones T3 and T4 regulate human luteinized granulosa cells, counteracting apoptosis and promoting cell survival. *J. Endocrinol. Invest.* 2020 <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01169-5>
18. *Van der Spek A.H., Surovtseva O.V., Jim K.K., van Oudenaren A., Brouwer M.C., Vandembroucke-Grauls C.M.J.E., Leenen P.J.M., van de Beek D., Hernandez A., Fliers E., Boelen A.* Regulation of Intracellular Triiodothyronine Is Essential for Optimal Macrophage Function. *Endocrinology.* 159(5): 2241–2252. 2018.
19. *Fekete C., Lechan R.M.* Central Regulation of Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis Under Physiological and Pathophysiological Conditions. *Endocrin. Rev.* 30(2): 159–194. 2014.
20. *Ghamari-Langroudi M., Srisai D., Cone R.D.* Multinodal regulation of the arcuate/paraventricular nucleus circuit by leptin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 108: 355–360. 2011.

21. *Panveloski-Costa A.C., Serrano-Nascimento C., Bargi-Souza P., Poyares L.L., de S. Viana G., Nunes M.T.* Beneficial effects of thyroid hormone on adipose inflammation and insulin sensitivity of obese Wistar rats. *Physiol. Rep.* 6(3): e13550. 2018.
22. *Bergan-Roller H.E., Sheridan M.A.* The growth hormone signaling system: Insights into coordinating the anabolic and catabolic actions of growth hormone. *Gen. Comp. Endocrinol.* 258: 119–133. 2018.
23. *Bergan-Roller H.E., Ickstadt A.T., Kittilson J.D., Sheridan M.A.* Insulin and insulin-like growth factor-1 modulate the lipolytic action of growth hormone by altering signal pathway linkages. *Gen. Comp. Endocrinol.* 248: 40–48. 2017.
24. *Qiu H., Yang J.K., Chen C.* Influence of insulin on growth hormone secretion, level and growth hormone signalling. *Sheng Li Xue Bao.* 69(5): 541–556. 2017.
25. *Mazziotti G., Giustina A.* Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat. Rev. Endocrinol.* 9(5): 265–276. 2013.
26. *Huffman D.M., Farias Quipildor G., Mao K., Zhang X., Wan J., Apontes P., Cohen P., Barzilai N.* Central insulin-like growth factor-1 (IGF-1) restores whole-body insulin action in a model of age-related insulin resistance and IGF-1 decline. *Aging Cell.* 1: 181–186. 2016.
27. *Дильман В.М.* 4 модели медицины. Л. Медицина. 1987. [*Dilman V.M.* Four Models of Medicine. L. Medicine. 1987. (In Russ)].
28. *Gan E.H., Quinton R.* Physiological significance of the rhythmic secretion of hypothalamic and pituitary hormones. *Prog. Brain Res.* 181: 111–126. 2010.
29. *Gustafson B., Hedjazifar S., Gogg S., Hammarstedt A., Smith U.* Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends Endocrinol. Metab.* 4: 193–200. 2015.
30. *Gustafson B., Nerstedt A., Smith U.* Reduced subcutaneous adipogenesis in human hypertrophic obesity is linked to senescent precursor cells. *Nat. Commun.* 10(1): 2757. 2019.
31. *Ráfols E.M.* Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol. Nutr.* 61(2): 100–112. 2014.
32. *Cignarelli A., Genchi V.A., Perrini S., Natalicchio A., Laviola L., Giorgino F.* Insulin and Insulin Receptors in Adipose Tissue Development. *Int. J. Mol. Sci.* 20(3): 759. 2019.
33. *Oyola M.G., Handa R.J.* Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress.* 20(5): 476–494. 2017.
34. *Gaffey A.E., Bergeman C.S., Clark L.A., Wirth M.M.* Aging and the HPA axis: Stress and resilience in older adults. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 68: 928–945. 2016.
35. *Xiong F., Zhang L.* Role of the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis in Developmental Programming of Health and Disease. *Front. Neuroendocrinol.* 34(1): 27–46. 2013.
36. *Vamvakopoulos N.C., Chrousos G.P.* Evidence of direct estrogenic regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression. Potential implications for the sexual dimorphism of the stress response and immune/inflammatory reaction. *J. Clin. Invest.* 92: 1896–1902. 1993.
37. *Rubin R.T., Rhodes M.E., O'Toole S., Czambel R.K.* Sexual diergism of hypothalamo-pituitary-adrenal cortical responses to low-dose phytostigmine in elderly vs. young women and men. *Neuropsychopharmacology.* 26(5): 672–681. 2002.
38. *Ferrari E., Magri F.* Role of neuroendocrine pathways in cognitive decline during aging. *Ageing Res. Rev.* 7: 225–233. 2008.
39. *Gan E.H., Quinton R.* Physiological significance of the rhythmic secretion of hypothalamic and pituitary hormones. *Prog. Brain Res.* 181: 111–126. 2010.
40. *Ayuk J., Sheppard M.C.* Does acromegaly enhance mortality? *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 9: 33–39. 2008.
41. *Miller R.A., Harper J.M., Galecki A., Burke D.T.* Big mice die young: early life body weight predicts longevity in genetically heterogeneous mice. *Aging Cell.* 1: 22–29. 2002.
42. *Aguiar-Oliveira M.H., Oliveira F.T., Pereira R.M., Oliveira C.R., Blackford A., Valenca E.H., Santos E.G., Gois-Junior M.B., Meneguz-Moreno R.A., Araujo V.P., Oliveira-Neto L.A., Almeida R.P., Santos M.A., Farias N.T., Silveira D.C., Cabral G.W., Calazans F.R., Seabra J.D., Lopes T.F., Rodrigues E.O., Porto L.A., Oliveira I.P., Melo E.V., Martari M., Salvatori R.* Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95: 714–21. 2010.
43. *Jørgensen J.O., Krag M., Jessen N., Nørrelund H., Vestergaard E.T., Møller N., Christiansen J.S.* Growth hormone and glucose homeostasis. *Horm. Res.* 62: 51–55. 2004.
44. *Petersen M.C., Shulman G.I.* Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol. Rev.* 98(4): 2133–2223. 2018.
45. *Hotamisligil G.S.* Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell.* 140: 900–917. 2010.
46. *Lackey D.E., Olefsky J.M.* Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nat. Rev. Endocrinol.* 12: 15–28. 2016.

47. Olefsky J.M., Glass C.K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu. Rev. Physiol.* 72: 219–246. 2010.
48. Petersen K.F., Dufour S., Befroy D., Lehrke M., Hendler R.E., Shulman G.I. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 54: 603–608. 2005.
49. van den Beld A.W., Kaufman J.M., Zillikens M.C., Lamberts S.W.J., Egan J.M., van der Lely A.J. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 6(8): 647–658. 2018.
50. Yoneshiro T., Aita S., Matsushita M., Kayahara T., Kameya T., Kawai Y., Iwanaga T., Saito M. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J. Clin. Invest.* 123: 3404–3408. 2013.
51. Berstein L.M. Cancer and heterogeneity of obesity: a potential contribution of brown fat. *Future Oncol.* 8(12): 1537–1548. 2012.
52. Adameczak M., Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin. Nephrol.* 33(1): 2–13. 2013.
53. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 20(2): 12. 2018.
54. Шпнаков А.О. Адипокины и их роль в регуляции репродуктивных функций. СПб. Политех-Пресс. 2018. [*Shpakov A.O. Adipokines and their role in regulation of reproductive functions. SPb. Politech-Press. 2018. (In Russ)*].
55. Wang M.Y., Chen L., Clark G.O., Lee Y., Stevens R.D., Ilkayeva O.R., Wenner B.R., Bain J.R., Charron M.J., Newgard C.B., Unger R.H. Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107: 4813–4819. 2010.
56. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P., Loria C.M., Smith S.C. Jr; *International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 120: 1640–1645. 2009.
57. Burger H.G., Hale G.E., Dennerstein L., Robertson D.M. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause.* 15(4 Pt 1): 603–612. 2008.
58. Lenton E.A., Sexton L., Lee S., Cooke I.D. Progressive changes in LH and FSH and LH: FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas.* 10(1): 35–43. 1988.
59. Stefanska A., Cembrowska P., Kubacka J., Kuligowska-Prusinska M., Sypniewska G. Gonadotropins and Their Association with the Risk of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Middle-Aged Postmenopausal Women. *Dis. Markers.* 2019: 2384069. 2019.
60. Reame N.E., Kelche R.P., Beitins I.Z., Yu M.Y., Zawacki C.M., Padmanabhan V. Age effects of follicle-stimulating hormone and pulsatile luteinizing hormone secretion across the menstrual cycle of premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81(4): 1512–1518. 1996.
61. Vanden Brink H., Robertson D.M., Lim H., Lee, Chizen D., Harris G., Hale G., Burger H., Baerwald A. Associations Between Antral Ovarian Follicle Dynamics and Hormone Production Throughout the Menstrual Cycle as Women Age. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 100(12): 4553–4562. 2015.
62. Prior J.C. Ovarian aging and the perimenopausal transition: the paradox of endogenous ovarian hyperstimulation. *Endocrine.* 26(3): 297–300. 2005.
63. Dafopoulos K.C. FSH and LH responses to GnRH after ovariectomy in postmenopausal women. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 60(1): 120–124. 2004.
64. Gérard C., Brown K.A. Obesity and breast cancer – Role of estrogens and the molecular underpinnings of aromatase regulation in breast adipose tissue. *Mol. Cell. Endocrinol.* 466: 15–30. 2018.
65. Veldhuis J.D. Aging and Hormones of the Hypothalamo-Pituitary Axis: gonadotropic axis in men and somatotrophic axes in men and women. *Ageing Res. Rev.* 7(3): 189–208. 2008.
66. Gooren L.J. Endocrine aspects of ageing in the male. *Mol. Cell. Endocrinol.* 145(1–2): 153–159. 1998.
67. Neaves W.B., Johnson L., Porter J.C., Parker C.R. Jr., Petty C.S. Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in aging men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 59(4): 756–763. 1984.
68. Bremner W.J., Vitiello M.V., Prinz P.N. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56(6): 1278–1281. 1983.
69. Luboshitzky R., Shen-Orr Z., Herer P. Middle-aged men secrete less testosterone at night than young healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88(7): 3160–3166. 2003.

70. *Winters S.J., Troen P.* Episodic luteinizing hormone (LH) secretion and the response of LH and follicle-stimulating hormone to LH-releasing hormone in aged men: evidence for coexistent primary testicular insufficiency and an impairment in gonadotropin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 55(3): 560–565. 1982.
71. *Siemes C., Visser L.E., de Jong F.H., Coebergh J.W., Uitterlinden A.G., Hofman A., Stricker B.H., van Schaik R.H.* Cytochrome P450 3A gene variation, steroid hormone serum levels and prostate cancer-The Rotterdam Study. *Steroids.* 75(12): 1024–1032. 2010.
72. *Barnard M., Mostaghel E.A., Auchus R.J., Storbeck K.H.* The role of adrenal derived androgens in castration resistant prostate cancer. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 197: 105506. 2019.
73. *Eyre H., Kahn R., Robertson R.M., ACS/ADA/AHA Collaborative Writing Committee.* Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association and the American Heart Association. *CA: Cancer J. Clin.* 54(4): 190–207. 2004.
74. *Berstein L.M.* Dissimilar associations of same metabolic parameters with main chronic noncommunicable diseases (cancer vs some other NCDs). *Future Oncol.* 15(35): 4003–4007. 2019.
75. *Александрова Е.Б.* Хроническая сердечная недостаточность у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца: возрастные и гендерные аспекты. *Кардиология.* 53 (7): 40–44. 2013. [*Aleksandrova E.B.* Chronic heart failure in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease: age and gender characteristics. *Kardiologia.* 53(7): 40–44. 2013 (In Russ)].
76. *Ruan Y., Guo Y., Zheng Y., Huang Z., Sun S., Kowal P., Shi Y., Wu F.* Cardiovascular disease (CVD) and associated risk factors among older adults in six low-and middle-income countries: results from SAGE Wave 1. *BMC Public Health.* 18(1): 778. 2018.
77. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (Ред.)* Злокачественные опухоли в России в 2018 г. (Заболееваемость и смертность). МНИОИ им П.А.Герцена, филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России. Москва. 2019. [*Kaprin A.D., Starinski V.V., Petrova G.V. (Eds.)*. Malignant Tumors in Russia in 2018 (Morbidity and Mortality). P.A. Herzen Institute of oncology, branch of FSBI “NMRC of Radiology”, Ministry of Health of Russia. Moscow. 2019. (In Russ)].
78. *Siegel R., DeSantis C., Virgo K., Stein K., Mariotto A., Smith T., Cooper D., Gansler T., Lerro C., Fedewa S., Lin C., Leach C., Cannady R.S., Cho H., Scoppa S., Hachey M., Kirsh R., Jemal A., Ward E.* Cancer treatment and survivorship statistics. *CA: Cancer J. Clin.* 62: 220–241. 2012.
79. *Barginear M.F., Muss H., Kimmick G., Owusu C., Mrozek E., Shahrokni A., Ballman K., Hurria A.* Breast cancer and aging: results of the U13 conference breast cancer panel. *Breast Cancer Res. Treat.* 146(1): 1–6. 2014.
80. *Smith B.D., Smith G.L., Hurria A., Hortobagyi G.N., Buchholz T.A.* Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J. Clin. Oncol.* 27: 2758–2765. 2009.
81. *Braun M.M., Overbeek-Wager E.A., Grumbo R.J.* Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am. Fam. Physician.* 93(6): 468–474. 2016.
82. *Максимов С.Я., Хаджимба А.В., Вышинская Е.А., Соболев И.В., Ильин А.А.* Рак органов репродуктивной системы в молодом возрасте. Практическая онкология. 18(2): 185–196. 2017. [*Maximov S.Y., Hadjimba A.V., Vichinskaya E.A., Sobolev I.V., Ilyin A.A.* Reproductive system cancer at a young age. *Practical Oncology.* 18(2): 185–196. 2017. (In Russ)].
83. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. Л. Медицина. 1989. [*Bohman Ya.V.* Gynecological oncology Handbook. L. Medicine. 1989. (In Russ)].
84. *Setiawan V.W., Yang H.P., Pike M.C., McCann S.E., Yu H., Xiang Y.B., Wolk A., Wentzensen N., Weiss N.S., Webb P.M., van den Brandt P.A., van de Vijver K., Thompson P.J.; Australian National Endometrial Cancer Study Group, Strom B.L., Spurdle A.B., Soslow R.A., Shu X.O., Schairer C., Sacerdote C., Rohan T.E., Robien K., Risch H.A., Ricceri F., Rebbeck T.R., Rastogi R., Prescott J., Polidoro S., Park Y., Olson S.H., Moysich K.B., Miller A.B., McCullough M.L., Matsuno R.K., Magliocco A.M., Lurie G., Lu L., Lissowska J., Liang X., Lacey J.V. Jr., Kolonel L.N., Henderson B.E., Hankinson S.E., Håkansson N., Goodman M.T., Gaudet M.M., Garcia-Closas M., Friedenreich C.M., Freudenheim J.L., Doherty J., De Vivo I., Courneya K.S., Cook L.S., Chen C., Cerhan J.R., Cai H., Brinton L.A., Bernstein L., Anderson K.E., Anton-Culver H., Schouten L.J., Horn-Ross P.L., Yang H.P., Pike M.C., McCann S.E.* Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors? *J. Clin. Oncol.* 31(20): 2607–2618. 2013.
85. *Onstad M.A., Schmandt R.E., Lu K.H.* Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J. Clin. Oncol.* 34(35): 4225–4230. 2016.
86. *Talhok A., McConechy M.K., Leung S., Yang W., Lum A., Senz J., Boyd N., Pike J., Anglesio M., Kwon J.S., Karnezis A.N., Huntsman D.G., Gilks C.B., McAlpine J.N.* Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 123(5): 802–813. 2017.

87. *Berstein L.M., Iyevleva A.G., Ivantsov A.O., Vasilyev D.A., Poroshina T.E., Berlev I.V.* Endocrinology of obese and nonobese endometrial cancer patients: is there role of tumor molecular-biological type? *Future Oncol.* 15(12): 1335–1346. 2019.
88. *Herget K.A., Patel D.P., Hanson H.A., Sweeney C., Lowrance W.T.* Recent decline in prostate cancer incidence in the United States, by age, stage, and Gleason score. *Cancer Med.* 5(1): 136–114. 2016.
89. *Чиссов В.И., Русаков И.Г.* Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. Экспер. клин. урол. 2–3: 6–7. 2011 [*Chissov V.I., Rusakov I.G.* Incidence of prostate cancer in the Russian Federation. *Exp. Clin. Urology.* 2–3: 6–7. 2011. (In Russ)].
90. *Dankner R., Boffetta P., Keinan-Boker L., Balicer R.D., Berlin A., Olmer L., Murad H., Silverman B., Hoshen M., Freedman L.S.* Diabetes, prostate cancer screening and risk of low- and high-grade prostate cancer: an 11 year historical population follow-up study of more than 1 million men. *Diabetologia.* 59(8): 1683–1691. 2016.
91. *Esposito K., Chiodini P., Colao A., Lenzi A., Giugliano D.* Metabolic Syndrome and Risk of Cancer A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 35(11): 2402–2411. 2012.
92. *Harvey A.E., Lashinger L.M., Hursting S.D.* The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1229: 45–52. 2011.
93. *Hong D., Kim Y.S., Son E.S., Kim K.N., Kim B.T., Lee D.J., Kim K.M.* Total testosterone and sex hormone-binding globulin are associated with metabolic syndrome independent of age and body mass index in Korean men. *Maturitas.* 74(2): 148–153. 2013.
94. *Singh P., Alex J.M., Bast F.* Insulin receptor (IR) and insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) signaling systems: novel treatment strategies for cancer. *Med. Oncol.* 31(1): 805. 2014.
95. *Nandeesh H.* Insulin: a novel agent in the pathogenesis of prostate cancer. *Int. Urol. Nephrol.* 41(2): 267–272. 2009.
96. *Berstein L.M.* Role of endocrine-genotoxic switchings in cancer and other human diseases: basic triad. *Adv. Exp. Med. Biol.* 630: 35–51. 2008.
97. *Kasperski A., Kasperska R.* Bioenergetics of life, disease and death phenomena. *Theory Biosci.* 137(2): 155–168. 2018.
98. *Abolhassani N., Leon J., Sheng Z., Oka S., Hamasaki H., Iwaki T., Nakabeppu Y.* Molecular pathophysiology of impaired glucose metabolism, mitochondrial dysfunction, and oxidative DNA damage in Alzheimer's disease brain. *Mech. Ageing Dev.* 161: 95–104. 2017.
99. *Anisimov V.N.* Metformin for aging and cancer prevention. *Aging (Albany NY).* 2(11): 760–777. 2010.
100. *Berstein L.M.* Clinical usage of hypolipidemic and antidiabetic drugs in the prevention and treatment of cancer. *Cancer Lett.* 224(2): 203–212. 2005.
101. *Zhu P., Pan X.F., Sheng L., Chen H., Pan A.* Cigarette Smoking, Diabetes, and Diabetes Complications: Call for Urgent Action. *Curr. Diab. Rep.* 17(9): 78. 2017.
102. *Zhu D., Chung H.F., Pandeya N., Dobson A.J., Cade J.E., Greenwood D.C., Crawford S.L.* Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLoS Med.* 15(11): e1002704. 2018.

**Hypothalamic-Pituitary System: Age and Major Non-Infectious Diseases
(Malignant Neoplasms of Hormone-Dependent Tissues,
Cardiovascular Pathology and Type 2 Diabetes)**

L. M. Berstein^{a, *} and E. V. Tsyrlina^a

^a*Petrov National Medical Research Center of Oncology, RF Ministry of Health,
St. Petersburg, Russia*

^{*}*e-mail: levmb@endocrin.spb.ru*

This review contains basic information about the hypothalamo-pituitary system (HPS) and its parts; characterizes the role of age (focusing on aging) as a factor associated with changes in the state of HPS mediating predisposition to the chronic non-communicable human diseases, NCDs (in particular, such tumors as breast cancer, endometrial and prostate cancer; coronary heart disease as the leading cardiovascular pathology and type 2 diabetes) with the involvement of an important hormonal-metabolic complex based on obesity, insulin resistance, glucose intolerance, insulin-like growth factor-1 and shifts in the reproductive and hypothalamic-pituitary-adrenal system. Additionally, changes of HPS

status under stress, in case of disturbances of physiological rhythms and under the influence of a gender factor are mentioned. The review is summarized by information on possible measures to prevent NCDs, based on taking into account – among other approaches - the role of the HPS and the consequences of disruption of its functioning. The text of the review also touches upon the fact that, along with the widely recognized similarity of hormonal and metabolic factors that create a platform for the development of different NCDs, there are examples of their dissimilarities, which needs further research.

Keywords: hypothalamo-pituitary system, age, main non-communicable diseases, predisposition, approaches to prevention to diseases

ЦИТИРОВАТЬ:

Берштейн Л.М., Цырлина Е.В. Гипоталамо-гипофизарная система: возраст и основные неинфекционные заболевания (злокачественные новообразования гормонозависимых тканей, кардиоваскулярная патология и сахарный диабет 2 типа). Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 106(6): 667–682.

DOI: 10.31857/S0869813920060023

TO CITE THIS ARTICLE:

Berstein L.M., Tsyrlina E.V. Hypothalamic-Pituitary System: Age and Major Non-Infectious Diseases (Malignant Neoplasms of Hormone-Dependent Tissues, Cardiovascular Pathology and Type 2 Diabetes). Russian Journal of Physiology. 106(6): 667–682.

DOI: 10.31857/S0869813920060023