
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

ЭНДОГЕННЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ РЕГУЛЯТОРЫ
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЕВ
ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ И -ТИРЕОИДНОЙ ОСЕЙ

© 2020 г. А. О. Шпаков*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия*

**E-mail: alex_shpakov@list.ru*

Поступила в редакцию 06.03.2020 г.
После доработки 17.03.2020 г.
Принята к публикации 03.04.2020 г.

Активность периферических звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной и -тиреоидной осей регулируется гипофизарными гормонами — гонадотропинами и тиреотропным гормоном (ТТГ), которые секретируются специализированными клетками аденогипофиза. Лютеинизирующий гормон (ЛГ) и его гомолог хорионический гонадотропин (ХГ) свои стероидогенные эффекты реализуют посредством связывания с рецепторами ЛГ/ХГ, расположенными на поверхности клеток Лейдига в семенниках и клеток теки и гранулы зрелого фолликула в яичниках. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) связывается с рецепторами ФСГ, локализованными на поверхности клеток Сертоли в семенниках и клеток гранулы примордиальных и созревающих фолликулов в яичниках, контролируя процессы фолликулогенеза, сперматогенеза и стероидогенеза. ТТГ через активацию рецептора ТТГ стимулирует синтез тиреоидных гормонов тироцитами щитовидной железы. Гонадотропины (ЛГ, ХГ, ФСГ) и ТТГ, которые с высоким сродством связываются с внеклеточным доменом специфических к ним G-белок-сопряженных рецепторов, активируют сразу несколько сигнальных каскадов, реализуемых через различные типы G-белков и β -аррестинов. Применяемые для лечения репродуктивных дисфункций и во вспомогательных репродуктивных технологиях рекомбинантные и выделенные из природных источников гонадотропины имеют ряд недостатков, вследствие чего ведется разработка пептидных и низкомолекулярных регуляторов рецепторов ЛГ/ХГ и ФСГ, взаимодействующих с аллостерическими сайтами, локализованными в трансмембранном или цитоплазматическом доменах рецепторов. Широкие перспективы в регуляции репродуктивных функций и контроле фертильности открывает использование адипокинов, пептидов инсулинового и релаксинового семейств, антидиабетического препарата метформина, которые не только регулируют и модулируют ответ гонад на гонадотропины, но и сами влияют на стероидогенез и созревание гамет. В случае рецепторов ТТГ наиболее остро стоит проблема снижения их повышенной активности при аутоиммунных и онкологических заболеваниях щитовидной железы и при эндокринной офтальмопатии. Наиболее перспективными в этом отношении являются разрабатываемые в настоящее время низкомолекулярные инверсионные агонисты и нейтральные антагонисты, которые взаимодействуют с аллостерическим сайтом, расположенным в трансмембранном домене рецептора ТТГ. Настоящий обзор посвящен современным достижениям в области разработки и изучения эндогенных и синтетических регуляторов и модуляторов рецепторов гонадотропинов и ТТГ, а также их влиянию на периферические компоненты гипоталамо-гипофизарно-гонадной и -тиреоидной осей.

Ключевые слова: гонадотропин, тиреотропный гормон, G-белок-сопряженный рецептор, аллостерический регулятор, лептин, низкомолекулярный агонист, щитовидная железа

DOI: 10.31857/S0869813920060126

Функции репродуктивной системы регулируются через посредство гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГ оси), которая включает три основных звена — гипоталамические нейроны, экспрессирующие гонадолиберин, рилизинг-фактор гонадотропинов — лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, гонадотропоциты передней доли гипофиза, продуцирующие гонадотропины, а также периферические (эффektorные) звенья гонадной оси — яичники у женщин и семенники у мужчин, в которых осуществляется синтез половых стероидных гормонов — прогестерона, тестостерона и эстрадиола, а также происходит созревание генеративных клеток. Основными регуляторами стероидогенеза, фолликулогенеза и сперматогенеза в гонадах являются гонадотропины, ЛГ и ФСГ, а также различные формы хорионического гонадотропина (ХГ), который вырабатывается на протяжении всего репродуктивного периода у мужчин и женщин в гонадотропоцитах гипофиза вместе с ЛГ (гипофизарная форма) или у женщин в первом триместре беременности (плацентарная форма) [1–4].

ЛГ и ХГ свои регуляторные эффекты оказывают через специфичный к ним рецептор ЛГ/ХГ, локализованный в клетках теки и гранулезы фолликулов яичников или в клетках Лейдига семенников, в то время как эффекты ФСГ реализуются через связывание с рецептором ФСГ, который преимущественно локализован в клетках гранулезы яичников и в клетках Сертоли семенников. Оба рецептора относятся к суперсемейству G-белок-сопряженных рецепторов (GPCR), характерной особенностью которых является наличие трансмембранного домена, включающего семь гидрофобных спирализованных участков, пронизывающих плазматическую мембрану, соединенных тремя внеклеточными и тремя цитоплазматическими гидрофильными петлями, а также наличие N-концевого внеклеточного и C-концевого цитоплазматического доменов [2, 5–8]. В процессе активации рецепторов ЛГ/ХГ и ФСГ гонадотропинами стимулируются сразу несколько внутриклеточных сигнальных каскадов, что обусловлено множественностью их активных конформаций, в каждой из которых рецепторы гонадотропинов могут эффективно взаимодействовать с каким-то одним типом гетеротримерных G-белков (G_s , $G_{i/o}$, $G_{q/11}$), с регуляторными белками β -аррестинами или с адапторными белками APLL-семейства [7, 9–11]. Через посредство G_s -белков гонадотропины стимулируют активность аденилатциклазы и цАМФ-зависимые сигнальные пути, которые являются главной мишенью для ЛГ, ХГ и ФСГ и играют определяющую роль в регуляции процессов стероидогенеза, фолликулогенеза, пролиферации и дифференцировки клеток репродуктивной системы. Через посредство $G_{q/11}$ -белков осуществляется активация фосфоинозитид-специфичной фосфолипазы β и регулируются сигнальные каскады, зависимые от ионов кальция и различных изоформ протеинкиназы C, в то время как через посредство активации β -аррестинов осуществляется контроль эндоцитоза лиганд-рецепторных комплексов и регулируется активность 3-фосфоинозитидного пути и каскада митогенактивируемых протеинкиназ (МАПК), ответственных за выживаемость и рост овариальных и тестикулярных клеток. Важно отметить, что такой множественный ответ клеток репродуктивной системы на гонадотропины отмечается не только у человека и млекопитающих, но и у других представителей позвоночных животных, что свидетельствует об его консервативности и раннем происхождении в эволюции позвоночных животных [12].

Стимулирующее влияние гонадотропинов на зависимые от них внутриклеточные сигнальные каскады в клетках-мишенях осуществляется посредством их связывания с высокоаффинным ортостерическим сайтом, расположенном в значительном по размеру внеклеточном домене рецепторов ЛГ/ХГ и ФСГ [5, 7]. Альтернативным вариантом регуляции, как стимуляции, так и ингибирования, активности этих рецепторов является разработка низкомолекулярных регуляторов и модуляторов их аллостерического сайта, локализованного в трансмембранном домене, в котором в подавляющем большинстве GPCR располагается ортостерический сайт [2, 13]. Наряду с этим функциональная активность зависимых от гонадотропинов сигнальных каскадов в гонадах может регулироваться опосредованно пептидами инсулинового и релаксинового семейств, в первую очередь инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1), различными адипокинами, ингибиторами ароматазы, ответственной за конверсию андрогенов в эстрогены, витамином D₃, антидиабетическим препаратом метформином [2].

Важную роль в регуляции энергетического обмена, термогенеза, функционирования костной ткани и нервной системы играет гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось, которая, как и ГГГ ось, включает три основных звена – гипоталамические нейроны, секретирующие трипептид тиролиберин, рилизинг-фактор тиреотропного гормона (ТТГ), тиреотропоциты аденогипофиза, продуцирующие ТТГ в ответ на их стимуляцию тиролиберином, а также тироциты щитовидной железы, являющиеся эффекторным компонентом ГГГ оси, в которых осуществляется синтез тироксина из тиреоглобулина и дальнейшая его конверсия в трийодтиронин с помощью дейодиназ [14–16]. Стимулирующий эффект ТТГ на синтез тиреоидных гормонов реализуется через посредство связывания гормона с рецептором ТТГ, который также относится к суперсемейству GPCR и по структурно-функциональной организации сходен с рецепторами гонадотропинов. Высокоаффинное связывание ТТГ осуществляется с ортостерическим сайтом, который формируется внеклеточным доменом рецептора ТТГ. В отсутствие гормона внеклеточный домен стабилизирует неактивную конформацию рецептора, но после связывания с ТТГ ингибирующее влияние внеклеточного домена на трансмембранный домен снимается, что приводит к активации рецептора ТТГ и запуску зависимых от него внутриклеточных каскадов [17]. Наряду с ТТГ, активность рецептора ТТГ может регулироваться специфичными к нему аутоантителами, которые способны ее как стимулировать, так и ингибировать, и это является одной из причин аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и эндокринной офтальмопатии [18]. Гиперактивация рецептора ТТГ, с одной стороны, приводит к быстрой его десенситизации и развитию резистентности тироцитов к ТТГ, и, с другой, может стать причиной развития онкологических заболеваний щитовидной железы или ряда других тканей, где также экспрессируются рецепторы ТТГ [19, 20]. Все это заставляет разрабатывать как низкомолекулярные, так и полипептидные регуляторы рецептора ТТГ, которые способны влиять на его функциональную активность, взаимодействуя с аллостерическими сайтами рецептора, одни из которых расположены в спейсерном участке между внеклеточным доменом и первым гидрофобным трансмембранным участком, другие, как в случае рецепторов ЛГ/ХГ и ФСГ, в трансмембранном домене.

Настоящий обзор посвящен современному состоянию проблемы регуляции рецепторов гонадотропинов и ТТГ с помощью лигандов ортостерического и аллостерического сайтов, а также влиянию на активность периферических звеньев ГГГ и ГГГ осей других эндогенных регуляторов, включая адипокины и пептиды инсулинового и релаксинового семейств.

ГОНАДОТРОПИНЫ И ДРУГИЕ ЭНДОГЕННЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ТЕСТИКУЛЯРНОГО И ОВАРИАЛЬНОГО СТЕРОИДОГЕНЕЗА, ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗА И СПЕРМАТОГЕНЕЗА

Гонадотропины, их природные и рекомбинантные формы

Гонадотропины, ЛГ, ХГ и ФСГ представляют собой гликопротеиновые гетеродимерные гормоны, состоящие из двух типов субъединиц – общей для каждого из них α -субъединицы, кодируемой одним геном, и структурно различающихся β -субъединиц, которые определяют типовую принадлежность гонадотропина [5, 7, 21, 22]. Для ЛГ и ФСГ имеется по одному гену, кодирующему β -субъединицу, в то время как для ХГ – шесть генов, кодирующих высокомолекулярные β -субъединицы, которые различаются по механизмам регуляции транскрипции кодирующих их генов. При формировании гетеродимера α - и β -субъединицы переплетаются между собой с образованием узловой структуры, стабилизированной внутримолекулярными, но не межмолекулярными, дисульфидными связями. Основной посттрансляционной модификацией молекул гонадотропинов является их *N*-гликозилирование, мишенями которого являются два аспарагин-содержащих сайта в молекуле α -субъединицы и еще один (ЛГ) или два (ФСГ, ХГ) таких сайта в молекуле β -субъединицы. Структура модифицирующих α - и β -субъединицы *N*-гликанов, в том числе степень их разветвленности и заряд концевых гликозильных остатков, сильно варьируют в зависимости от набора и функциональной активности гликозилтрансфераз и гликозидаз в клетках, где синтезируются гонадотропины [22–25]. Так, в лютеотропоцитах, где синтезируются ЛГ и гипофизарный ХГ, набор ферментов *N*-гликозилирования таков, что *N*-гликаны, модифицирующие их α - и β -субъединицы, слабо разветвлены (в основном гибридные или двухантенные) и содержат значительное число сильнокислых остатков сульфатированного *N*-ацетилгалактозамина, сопоставимое с числом менее кислых остатков сиаловой кислоты. В фолликулотропоцитах, где синтезируется ФСГ, преобладают ферменты *N*-гликозилирования, катализирующие синтез сильно разветвленных *N*-гликанов (преимущественно двух-, трех- и четырехантенных) с преобладанием умеренно кислых остатков сиаловой кислоты [22, 23]. В свою очередь, ХГ негипофизарного происхождения, который синтезируется в эмбрионе и плаценте, обогащен слабоветвленными *N*-гликанами с низким содержанием сульфатированного *N*-ацетилгалактозамина. Необходимо отметить, что в С-концевой области ХГ имеются четыре сайта для *O*-гликозилирования, которые также модифицируются олигосахаридными цепями, что влияет как на стабильность $\alpha\beta$ -гетеродимерного комплекса ХГ, так и на его устойчивость к биодеградации [21, 26].

N-гликозилирование гонадотропинов определяет их биологическую активность, поскольку расположенные на поверхности узловой $\alpha\beta$ -гетеродимерной структуры *N*-гликаны влияют как на способность гонадотропинов взаимодействовать с ортостерическим лиганд-связывающим сайтом рецепторов ЛГ/ХГ и ФСГ, так и на стабильность и соотношение активных конформаций рецепторов, контролируя тем самым функциональный ответ клетки-мишени на гонадотропин. Более высокая степень гликозилирования и повышенная степень ветвленности *N*-гликанов создают стерические препятствия для взаимодействия гонадотропина с рецептором, снижая его эффективность и аффинность, в то время как более низкая степень *N*-гликозилирования, напротив, способствует более эффективной стимуляции рецептора гонадотропином [22, 23, 25]. Следует, однако, отметить, что повышение активационного потенциала слабо гликозилированных форм гонадотропинов приводит к снижению селективности их действия в отношении внутриклеточных сигнальных каскадов и повышает риски для запуска процессов десенситизации и интернализации рецепторов [2].

Механизмы *N*-гликозилирования подвержены влиянию различных факторов и существенно меняются в процессе онтогенеза. У женщин отмечаются значительные изменения степени *N*-гликозилирования ЛГ и ФСГ в течение менструального цикла, что предопределяет их специфическую активность в различные фазы цикла. Так, в раннюю фолликулярную и позднюю лютеиновую фазы превалируют сильно гликозилированные и, соответственно, менее активные формы ЛГ и ФСГ, которые характеризуются относительно высокой селективностью в отношении эффекторных систем клеток-мишеней, что обеспечивает тонкую регуляцию стероидогенных процессов после фазы овуляции и нормальное развитие и созревание фолликулов. Во время овуляторной фазы отмечается снижение степени *N*-гликозилирования ЛГ и ФСГ, что приводит к повышению их сродства к рецепторам и усиливает их стимулирующее влияние на зависимые от гонадотропинов внутриклеточные сигнальные каскады, это обеспечивает разрыв фолликула и подготовку яйцеклетки к оплодотворению. При этом снижается селективность действия гонадотропина и отмечается транзиторное снижение к нему чувствительности клеток-мишеней [23, 25]. С возрастом у женщин и мужчин повышается не только концентрация гонадотропинов в крови, но и возрастает доля сильно гликозилированных их форм, что способствует снижению их активности и тем самым защищает стареющий организм от возможных рисков при гиперактивации зависимых от ЛГ, ФСГ и гипофизарного ХГ сигнальных каскадов как в гонадах, так и в некоторых других тканях, где экспрессируются рецепторы гонадотропинов [22].

В физиологических условиях концентрация гонадотропинов, соотношение их гликозилированных форм и скорость деградации циклично меняются в зависимости от гормонального и метаболического статуса и воздействия внешних факторов. В то же время подходов, позволяющих оптимизировать специфическую активность и селективность фармакологических препаратов гонадотропинов при их использовании для коррекции репродуктивных дисфункций и во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ), в настоящее время не разработано [4]. Реализация таких подходов осложняется тем, что оба класса фармакологических препаратов гонадотропинов — изолированные из природных источников и полученные генно-инженерным путем, характеризуются целым рядом существенных недостатков, ограничивающих их применение в клинике и при проведении ВРТ [1, 2, 4, 26]. Природные формы ФСГ и ХГ человека, которые получают из мочи постменопаузальных (ФСГ) или беременных (ХГ) женщин, характеризуются гетерогенностью состава изоформ гонадотропинов, включая их деградированные формы, и могут содержать биологически активные примеси [1, 27]. Важно отметить, что активность ФСГ выделяемого из мочи постменопаузальных женщин, у которых репродуктивная функция угасает, существенно ниже таковой для ФСГ, который вырабатывается у женщин репродуктивного возраста. Это обусловлено более высокой степенью *N*-гликозилирования и повышенной кислотностью ФСГ в постменопаузальный период. Более низкая активность сильно гликозилированных природных форм ФСГ, с одной стороны, снижает способность препаратов ФСГ, выделенных из мочи, стимулировать фолликулогенез у женщин со слабым ответом яичников на гонадотропины. С другой стороны, она повышает селективность воздействия ФСГ, выделенного из мочи, на внутриклеточные сигнальные каскады в фолликулярных клетках и способствует более мягкой активации фолликулогенеза у женщин с нормальным ответом яичников на гонадотропины [22, 25]. В физиологических условиях мишенью плацентарного ХГ, выделяемого из мочи беременных женщин, являются не созревающие фолликулы, а развивающийся эмбрион, вследствие чего его применение для контроля фолликулогенеза, на первый взгляд, представляется нелогичным. При этом ХГ эффективно стимулирует активность аденилатциклазы и цАМФ-зависимых эффекторных белков и транскрипционных факторов, что приво-

дит к усилению стероидогенеза, способствует нормальному протеканию фолликулогенеза у женщин и сперматогенеза у мужчин и является ключевым триггером контролируемой индукции овуляции при проведении ВРТ [2, 26].

Альтернативой формам гонадотропинов, выделенных из мочи, являются рекомбинантные ЛГ, ФСГ и ХГ человека, которые получают с помощью генной инженерии в клетках-реакторах, среди которых наиболее перспективными являются те культуры клеток, которые наиболее близки по своим характеристикам гонадотропоцитам гипофиза человека [10, 28, 29]. В отличие от форм гонадотропинов, выделенных из мочи, препараты рекомбинантных гонадотропинов характеризуются большей гомогенностью, содержат меньшее количество нежелательных примесей, в большей степени стандартизированы по специфической биологической активности [29]. В то же время они сильно отличаются от природных форм по посттрансляционным модификациям, в первую очередь, по паттерну *N*-гликозилирования. Фундаментальной причиной этого являются значительные различия в экспрессии и функциональной активности ферментов *N*-гликозилирования между гонадотропоцитами гипофиза и клетками-реакторами, в которых осуществляется наработка рекомбинантных форм гонадотропинов. Сравнительно низкая степень *N*-гликозилирования, а также низкая степень ветвления *N*-гликанов, с одной стороны, приводят к значительному повышению активности гонадотропинов, что в наибольшей степени проявляется в случае рекомбинантного ФСГ, но, с другой стороны, снижают их селективность, вызывая целый ряд побочных эффектов [24]. В результате повышенная активность рекомбинантных форм гонадотропинов является причиной быстрой десенситизации рецепторов ЛГ/ХГ и ФСГ, что ведет к ослаблению и постепенному затуханию их стимулирующих эффектов на стероидогенез и созревание гамет. Наряду с этим, при использовании рекомбинантных форм при проведении ВРТ повышается риск развития синдрома гиперстимуляции яичников, что может стать причиной бесплодия у женщин, и ослабляется система естественного отбора фолликулов, это снижает качество ооцитов, используемых в дальнейшем для экстракорпорального оплодотворения [2, 4].

Все это заставляет искать другие эндогенные регуляторы функций гонад, а также создавать новые классы регуляторов и модуляторов рецепторов ЛГ/ХГ и ФСГ.

Адипокины

Среди эндогенных регуляторов наибольший интерес представляют адипокины, в первую очередь лептин и его функциональный антагонист адипонектин. Длительное время считали, что регуляторные эффекты лептина и адипонектина на активность ГГГ оси реализуются в основном через посредство их влияния на экспрессирующие гонадолиберин гипоталамические нейроны, причем, лептин оказывает на продукцию гонадолиберина стимулирующее воздействие [30, 31], в то время как адипонектин, напротив, ее подавляет [32, 33]. В последние годы появились данные о том, что как сами эти адипокины, так и основные компоненты их сигнальных систем, включая лептиновый рецептор и адипонектиновые рецепторы 1-го и 2-го типов, экспрессируются в различных типах клеток семенников и яичников [34–38]. Важно отметить, что лептин и адипонектин достаточно легко в отличие от гематоэнцефалического барьера преодолевают гематотестикулярный и гематофолликулярный барьеры [34, 39–41]. Общий пул этих адипокинов в гонадах, таким образом, складывается из лептина и адипонектина, которые синтезируются адипоцитами и поступают в семенники и яичники из кровотока и которые синтезируются клетками репродуктивной системы *in situ*, причем во втором случае лептин и адипонектин играют роль ауто- и паракринных регуляторов.

Лептин оказывает стимулирующее влияние на стероидогенез в тестикулярных клетках Лейдига и в фолликулярных клетках яичников, а также положительно влияет на созревание фолликулов и сперматозоидов, действуя, тем самым, однонаправлено с гонадотропинами [42, 43]. При дефиците лептина в кровотоке, что может быть следствием голодания или липидодистрофии, характерной для сахарного диабета 1-го типа, а также в условиях тяжелой длительной гиперлептинемии, развивающейся при ожирении и сахарном диабете 2-го типа, с характерным для нее ослаблением лептинового сигналинга в тканях-мишенях, активность лептиновых рецепторов и зависимых от них сигнальных каскадов в клетках репродуктивной системы существенно снижается. Это является одной из причин нарушения репродуктивных функций и снижения фертильности [42, 44, 45]. Нормализация пищевого поведения, массы тела и метаболических показателей, ведущих к нормализации уровня лептина в кровотоке и его поступления в семенники и яичники, способна восстановить репродуктивный потенциал. Для улучшения лептинового сигналинга могут быть использованы фармакологические препараты лептина и его модифицированные аналоги, а также активаторы лептинового сигналинга, в том числе ингибиторы фермента протеинфосфотирозинфосфатазы 1В, являющегося негативным регулятором активности лептиновых рецепторов и функционально сопряженной с ними нерепепторной тирозинкиназы JAK2 [46].

Действие адипонектина на тестикулярную и овариальную функции в значительной степени зависит от его концентрации в фолликулярной и интратестикулярной жидкости. При высоких концентрациях адипонектин их подавляет, а в низких концентрациях, напротив, способствует нормальному протеканию стероидогенеза, фолликулогенеза и сперматогенеза [42]. При введении самцам мышей низких доз адипонектина наблюдается значительное усиление продукции тестостерона [47], в то время как в более высоких концентрациях он снижает как базальный, так и стимулированный гонадотропинами уровень тестостерона. В основе этого лежит гиперактивация фермента ERK1/2, ключевого эффекторного компонента каскада MAPK [35, 36]. Существенную роль в регуляции стероидогенеза, сперматогенеза и фолликулогенеза играют и некоторые другие адипокины, включая апелин, висфатин и резистин [48–51].

Пептиды инсулинового и релаксинового семейств

Наряду с адипокинами важную роль в регуляции функций гонад играет ИФР-1. Его действие на клетки-мишени реализуется через наделенный собственной тирозинкиназной активностью рецептор ИФР-1, родственный рецептору инсулина, и сопряженные с ним компоненты 3-фосфоинозитидного пути и каскада MAPK. ИФР-1 и структурно близкий ему ИФР-2 являются мощными стимуляторами стероидогенеза, сравнимыми по активности с гонадотропинами, которые не только усиливают стероидогенную активность в семенниках и яичниках, но также контролируют выживаемость и дифференцировку генеративных клеток [52–54]. В основе стероидогенного эффекта ИФР-1 и ИФР-2 лежат как усиление экспрессии генов, кодирующих стероидогенные белки, включая транспортный белок StAR, переносящий холестерин в митохондрии (начальная, скорость-лимитирующая стадия стероидогенеза), так и стимуляция активности ферментов, осуществляющих синтез прогестерона и конверсию тестостерона в эстрогены [52, 54–56]. ИФР-1 и ИФР-2 усиливают пролиферацию клеток репродуктивной системы и повышают их выживаемость, подавляя функциональную активность промоторов апоптоза [54, 56]. Они контролируют механизмы селекции доминантных фолликулов и процесс агрегации некачественных фолликулов, являясь, тем самым, важнейшими регуляторами отбора качественных фолликулов, входящих впоследствии в цикл овуляции [55, 57].

Поскольку уровни свободных форм ИФР-1 и ИФР-2 определяются содержанием ИФР-связывающих белков, которые специфично связывают ИФР-1 и ИФР-2, включая их из сигнальной трансдукции, то присутствующие в фолликулярной и интратестикулярной жидкости ИФР-связывающие белки также функционируют как регуляторы и модуляторы репродуктивных функций. В пользу этого свидетельствуют данные о том, что ИФР-связывающий белок 2-го типа включен в процессы роста, дифференцировки и деградации фолликулов, в основе чего лежит его способность модулировать вызываемые ИФР1 стимуляцию стероидогенеза и активацию экспрессии гена ароматазы [58].

Значительный интерес представляет участие в контроле стероидогенеза и гаметогенеза инсулиноподобного фактора-3 (INSL3) и других пептидов релаксинавого семейства, которые структурно близки инсулину и ИФР-1, но в отличие от них реализуют свои эффекты через GPCR, а не через рецепторы с тирозинкиназной активностью [59–61]. INSL3, продуцируемый клетками Лейдига, с одной стороны, функционирует как аутокринный фактор, контролирующий синтез тестостерона и его транспорт в семенных жидкостях, и, с другой, действует на клетки Сертоли, регулируя тем самым процесс созревания сперматозоидов. Поскольку уровень INSL3 в крови хорошо коррелирует со стероидогенной активностью клеток Лейдига, то его можно использовать как биомаркер для мониторинга полового созревания и компетентности стероидогенных клеток к гонадотропинам, а также для диагностики гипогонадотропных состояний у мужчин [59, 60]. При этом имеются данные, что регуляторные эффекты INSL3 на функциональное состояние и стероидогенную активность клеток Лейдига могут осуществляться независимо от гонадотропинов с ЛГ-активностью и включать сигнальные пути, находящиеся под контролем остеокальцина, который не только отвечает за протекание метаболических процессов в костной ткани, но также влияет на синтез тестостерона клетками Лейдига. Отмечается положительная корреляция между экспрессией INSL3 и остеокальцина и между уровнями этих регуляторов и тестостерона в крови [61].

Аллостерические регуляторы рецепторов гонадотропинов

Многообещающим подходом для создания высокоселективных регуляторов репродуктивной системы является разработка лигандов аллостерических сайтов рецепторов ЛГ/ХГ и ФСГ, которые могут быть расположены либо внутри их трансмембранного канала, либо формироваться цитоплазматическими петлями этих рецепторов. Ранее нами были разработаны пептидные аллостерические регуляторы рецептора ЛГ/ХГ, которые структурно соответствуют С-концевому сегменту его третьей цитоплазматической петли и модифицированы гидрофобными пальмитоильным или деканоильным радикалами с С-конца, где в полноразмерном рецепторе расположен гидрофобный трансмембранный участок. В пользу их эффективно-го взаимодействия с аллостерическим сайтом рецептора ЛГ/ХГ свидетельствует то, что они в отсутствие гонадотропина селективно стимулировали зависимость от ЛГ аденилатциклазную сигнальную систему в тестикулярных мембранах, а пальмитоилированное производное при интратестикулярном введении самцам крыс повышало у них уровень тестостерона в крови [62, 63]. Однако при внутривнутреннем и подкожном введении эффективность разработанных пептидов была выражена слабо, что, как мы полагаем, обусловлено их низкой биодоступностью и деградацией в кровотоке. Значительно больший интерес представляют низкомолекулярные гетероциклические соединения, которые взаимодействуют с аллостерическим сайтом, который локализован в трансмембранном домене рецептора ЛГ/ХГ. Наиболее активными и специфичными среди них являются производные тиено[2,3-*d*]пиримидина — *N*-трет-бутил-5-амино-4-(3-метоксифенил)-2-(метилтио)тиено[2,3-*d*]пи-

римидин-6-карбоксамид (Org 41841) и его аналог Org 43553 [64]. Они активны как в условиях *in vitro*, стимулируя рецептор ЛГ/ХГ в культурах клеток, так и в условиях *in vivo* при парентеральном и пероральном введении самкам и самцам грызунов [65–67]. Однократное пероральное введение Org 43553 (50 мг/кг) самкам мышей и крыс вызывало у них овуляцию, причем полученные яйцеклетки были хорошего качества и при имплантации давали жизнеспособные эмбрионы. Высокая эффективность Org 43553 при его пероральном введении обусловлена устойчивостью этого соединения в желудочно-кишечном тракте и его высокой биодоступностью, которая составила 79% у крыс и 44% у собак, что сопоставимо с биодоступностью Org 43553 при парентеральном способе введения [66].

В сравнении с гонадотропинами Org 43553 в крови деградировал быстрее — у крыс период его полувыведения составил 3.4 ч, в то время как для ХГ человека он был существенно выше — 6.6 ч [65]. Снижение времени полувыведения имеет большое практическое значение, поскольку позволяет снизить риск развития синдрома гиперстимуляции яичников в ходе экстракорпорального оплодотворения и при других ВРТ. При однократной обработке половозрелых крыс гонадотропинами наблюдаются типичные признаки синдрома гиперстимуляции яичников — значительное увеличение размеров яичников, повышение проницаемости сосудов, гиперсекреция клетками гранулезы фактора роста эндотелия сосудов. При пероральном введении Org 43553 как однократном, так и длительном, признаки этого синдрома отсутствовали, что во многом обусловлено снижением, а не повышением, уровня экспрессии фактора роста эндотелия сосудов [66]. Успешные эксперименты с животными позволили перейти к клиническим испытаниям Org 43553 [67]. В дозе 300 мг это соединение вызывало овуляцию у 83% женщин репродуктивного возраста, не оказывая на них каких-либо побочных эффектов, включая отсутствие синдрома гиперстимуляции яичников.

Основываясь на представленных выше результатах, нами на протяжении шести лет ведется разработка и изучение новых тиено[2,3-*d*]пиримидиновых производных с активностью аллостерических регуляторов рецептора ЛГ/ХГ, в результате чего созданы несколько высокоактивных соединений с активностью полных агонистов этого рецептора, в том числе 5-амино-*N*-(*m*рет-бутил)-4-(3-(изоникотинамидо)фенил)-2-(метилтио)тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид (ТП01), 5-амино-*N*-(*m*рет-бутил)-2-(метилсульфанил)-4-(3-(никотинамидо)фенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид (ТП03) и 5-амино-*N*-(*m*рет-бутил)-4-(3-(1-метил-1*H*-пирозол-4-карбоксамидо)фенил)-2-(метилтио)тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид (ТП04) [68–71], а также 5-амино-*N*-(*m*рет-бутил)-2-(метилтио)-4-[3-(2-(этиламино)никотинамидо)-фенил]тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид (ТП31) с активностью инверсионного агониста рецептора ЛГ/ХГ [72]. Нами показано, что в условиях *in vitro* соединения ТП01, ТП03 и ТП04 дозозависимо стимулируют активность аденилатциклазы в тестикулярных и овариальных мембранах крыс, действуя специфично через рецептор ЛГ/ХГ и G_s-белок, а также повышают продукцию тестостерона и усиливают экспрессию и функциональную активность стероидогенных белков, включая транспортный белок StAR, в первичной культуре клеток Лейдига крысы [68–70, 73]. По стероидогенной активности тиено[2,3-*d*]пиримидиновые производные ТП01, ТП03 и ТП04 уступают ХГ человека, но действуют селективно в отношении G_s-белков, практически не влияя на активность других сигнальных путей, которые реализуются через G_{q/11}- и G_{i/o}-белки и β-аррестины. Этим во многом обусловлен тот факт, что при длительном внутрибрюшинном или пероральном введении самцам крыс они, в отличие от ХГ, не вызывают десенситизации ткани семенников к эндогенным гонадотропинам. Более того, их стероидогенный эффект не снижается при длительном воздействии, как это имеет место в случае гонадотропинов с ЛГ-активностью, что позволяет поддерживать уровни ан-

дрогенов в крови на умеренно высоком уровне в течение срока, который сопоставим по продолжительности с курсами лечения гонадотропинами репродуктивных дисфункций в клинике [74].

Имеются данные, что низкомолекулярные аллостерические агонисты рецептора ЛГ/ХГ, будучи гидрофобными веществами, способны легко проникать через плазматическую мембрану и специфично связываться с еще незрелыми молекулами рецепторов, которые локализованы внутри клетки и еще не готовы к транслокации в плазматическую мембрану [75]. Связываясь с аллостерическим сайтом рецептора ЛГ/ХГ, низкомолекулярные агонисты не только активируют рецептор, но и стабилизируют ту его конформацию, в которой он с высокой эффективностью транслоцируется в плазматическую мембрану, где становится доступным для взаимодействия с эндогенными гонадотропинами. В условиях старения или эндокринной патологии экспрессия и посттрансляционные модификации рецептора ЛГ/ХГ нарушаются, что приводит к снижению количества его зрелых форм и уменьшению плотности функционально активных молекул рецептора на плазматической мембране стероидогенных клеток. Все это является причиной развития резистентности тканей-мишеней к гонадотропинам и приводит к недостаточности половых стероидных гормонов и снижению репродуктивного потенциала. Использование гонадотропинов для компенсации дефицита андрогенов и эстрогенов в этом случае не столь эффективно, поскольку они не могут активировать незрелые формы рецептора ЛГ/ХГ, расположенные внутри клетки. Нами показано, что при старении или при сахарном диабете 1-го типа тиено[2,3-*d*]пиримидиновое производное ТПОЗ по стероидогенной активности не только сопоставимо с ХГ человека, но и превосходит его. В ходе длительного лечения самцов крыс ТПОЗ не усугубляет резистентность ткани семенников к эндогенным гонадотропинам, сохраняя экспрессию гена рецептора ЛГ/ХГ на нормальном уровне или даже повышая ее [76, 77].

Разработка аллостерических инверсионных агонистов и нейтральных антагонистов рецептора ЛГ/ХГ необходима для лечения опухолей, зависимых от гонадотропинов и половых стероидных гормонов, для коррекции таких состояний, как гирсутизм и синдром поликистозных яичников у женщин и преждевременное половое созревание у мальчиков [78, 79]. Нами разработаны два низкомолекулярных инверсионных агониста рецептора ЛГ/ХГ — на основе тиено[2,3-*d*]пиримидина (ТПЗ1) и пиридо[3,4-*d*]пиримидина (РР17) [72]. В экспериментах *in vitro* соединение ТПЗ1, взятое в микромолярных концентрациях, подавляло стимулирующие эффекты ХГ человека и аллостерического агониста ТПОЗ на активность аденилатциклазы в тестикулярных мембранах крысы, причем его действие в наибольшей степени проявлялось в отношении стимулирующих эффектов ТПОЗ. Это обусловлено большей селективностью ТПЗ1 в отношении цАМФ-зависимых каскадов в стероидогенных клетках Лейдига, активируемых ТПОЗ и реализуемых через G_s-белки. Соединение РР17 в одинаковой степени ингибировало стимулирующие эффекты ХГ и ТПОЗ на активность аденилатциклазы, но было менее активным в сравнении с ТПЗ1. При интратестикулярном (10 мг/кг) и внутрибрюшинном (45 мг/кг) введении самцам крыс соединения ТПЗ1 и РР17 снижали базовый уровень тестостерона в крови и подавляли продукцию тестостерона, стимулированную ХГ человека (100 МЕ/крысу), причем ингибирующий эффект ТПЗ1 был выражен сильнее. Эти результаты свидетельствуют о том, что разработанное нами соединение ТПЗ1, специфично связываясь с аллостерическим сайтом рецептора ЛГ/ХГ, делает его малодоступным для аллостерических агонистов и нарушает передачу гормонального сигнала через рецептор ЛГ/ХГ, что указывает на перспективность разработки на его основе селективных ингибиторов ЛГ-зависимых стероидогенных путей [72]. Необходимо отметить, что молекулярные механизмы действия соединения РР17 могут затрагивать как блокирование аллостерического сайта рецептора ЛГ/ХГ, так и влиять на

доступность для гонадотропинов и конформационные характеристики его ортостерического сайта; изучение этих механизмов требует дальнейшего изучения.

Успехи в разработке низкомолекулярных аллостерических регуляторов рецептора ФСГ не столь впечатляющие в сравнении с таковыми рецептора ЛГ/ХГ. Первый аллостерический агонист рецептора ФСГ, пиперидинкарбоксамид, был разработан в 2001 г. [80]. Однако, несмотря на его способность стимулировать аденилатциклазную систему в клетках, в которых были экспрессированы рецепторы ФСГ, он не был активен как стимулятор стероидогенеза в условиях *in vivo*. В дальнейшем были разработаны различные классы низкомолекулярных соединений с активностью полных и инверсионных агонистов и нейтральных антагонистов, действующих на аллостерический сайт рецептора ФСГ, расположенный в его трансмембранном домене. Среди них производные тиазолидинов, *N*-алкилированные сульфанилпиперазины, замещенные γ -лактамы, тетрагидрохинолины, гексагидрохинолины, тиенопиримидины, замещенные бензамиды [13, 81–84]. Наибольший интерес представляют тиазолидиновые производные, модифицированные γ -лактamной группой и алкильными заместителями в пятом положении гетероциклического кольца, которые были активны не только в условиях *in vitro*, повышая активность аденилатциклазы и продукцию стероидных гормонов в клетках гранулезы яичников крысы, но в условиях *in vivo* стимулировали развитие преовуляторных фолликулов и повышали количество ооцитов при индукции овуляции у самок крыс [81, 82]. Однако эти соединения не были устойчивы в желудочно-кишечном тракте, что снижало их биодоступность при пероральном способе введения, оказывали нежелательные эффекты на генетическую стабильность ооцитов, а в высоких концентрациях вели себя не как полные агонисты, а как негативные аллостерические регуляторы, подавляя ФСГ-зависимый стероидогенез [85, 86].

Большие надежды связывали с гексагидрохинолиновыми производными. Одно из них, соединение Org214444-0, не только само с высокой селективностью стимулировало стероидогенные каскады в клетках гранулезы яичников человека и крысы, но и усиливало соответствующий эффект ФСГ, функционируя одновременно как позитивный аллостерический модулятор и полный аллостерический агонист [87]. Это соединение было активным при пероральном способе введения, однако препятствием для его применения в клинике стала высокая липофильность, создающая серьезные проблемы с растворимостью. Попытки повысить растворимость Org214444-0 с помощью введения гидрофильных групп привели к полной потере его специфической активности [87, 88]. Таким образом, в отличие от низкомолекулярных агонистов рецептора ЛГ/ХГ в настоящее время не разработано аллостерических агонистов рецептора ФСГ с высокой специфической активностью и биодоступностью в условиях *in vivo*, которые могли бы стать прототипами для фармакологических препаратов, действующих на зависимые от ФСГ физиологические процессы.

ТТГ И ДРУГИЕ РЕГУЛЯТОРЫ СИНТЕЗА ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ТИРОЦИТАХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ТТГ, тиростимулин и аутоантитела к рецептору ТТГ

Регуляция синтеза тиреоидных гормонов осуществляется через посредство высокоаффинного связывания рецептора ТТГ с $\alpha\beta$ -гетеродимерной формой ТТГ, которая секретируется тиреотропоцитами гипофиза в ответ на стимуляцию тиролиберинном. Как и в случае гонадотропинов, обе субъединицы ТТГ подвергаются *N*-гликозилированию, что в значительной степени предопределяет функциональную активность гормона. Дегликозилированный ТТГ, хотя и сохраняет способность связываться с рецептором, но не активирует его, вследствие чего нарушение *N*-гликози-

лирования ТТГ блокирует его биологическую активность [89]. Более того, лишённые *N*-гликанов формы ТТГ функционируют как инверсионные агонисты, снижая стимулирующие эффекты нормально гликозилированных форм ТТГ и стимулирующих рецептор ТТГ антител на синтез тиреоидных гормонов. Важным для биологической активности ТТГ является баланс в олигосахаридной части гормона определенных типов гликозильных остатков. Так, повышение содержания сиаловых кислот или снижение содержания остатков фукозы являются одними из причин развития первичного (гипоталамо-гипофизарного) гипотиреоза [90]. Необходимо отметить, что ТТГ в клинике практически не используется, за исключением того случая, когда требуется усилить поглощение радиоактивного йода при радиационной терапии рака щитовидной железы. Для этого используют рекомбинантные формы ТТГ, причем препарат вводят однократно, во избежание его возможного онкогенного воздействия на чувствительные к ТТГ ткани-мишени [91, 92].

В основе ТТГ-опосредуемой активации рецептора ТТГ лежит стабилизация последнего в активной, “открытой” конформации при его связывании с $\alpha\beta$ -гетеродимерной формой гормона [20]. Молекула ТТГ различными своими субдоменами связывается как с лиганд-связывающим сайтом, расположенным во внеклеточной части рецептора ТТГ, содержащей обогащенные остатками лейцина повторы, образующие подобие лестницы из β -складчатых структур, так и со спейсерным субдоменом рецептора (hinge region), который образует стабилизированную дисульфидными связями и содержащую остаток сульфатированного тирозина гидрофильную петлю, соединяющую эктодомен с первым трансмембранным участком. Сульфатированный тирозин является важнейшей молекулярной детерминантой ортостерического сайта рецептора ТТГ и играет ключевую роль в его высокоаффинном связывании с гормоном, обеспечивая конформационные перестройки эктодомена и трансмембранного домена, что необходимо для активации сопряженных с рецептором G-белков и β -аррестинов. Необходимо отметить, что пептиды, соответствующие различным сегментам спейсерного субдомена, влияют на функциональную активность рецептора ТТГ, являясь его позитивными или негативными модуляторами [17, 93, 94]. Так, декапептид, который соответствует по первичной структуре высококонсервативному в рецепторах ТТГ, ЛГ/ХГ и ФСГ сегменту, предшествующему первому трансмембранному участку, функционирует как агонист, вызывая стимуляцию рецептора ТТГ в условиях *in vitro* и стимулируя продукцию тиреоидных гормонов в условиях *in vivo*. При этом замены в нем ряда аминокислотных остатков, как и соответствующие мутации в рецепторе ТТГ, приводят к изменению активности пептида, делая его инверсионным агонистом, снижающим активацию рецептора эндогенными лигандами [94]. Регуляторные эффекты ТТГ как в фолликулярных клетках щитовидной железы, так и в нетиреоидных тканях, могут в значительной степени усиливаться пептидами инсулинового семейства, в первую очередь ИФР-1 [95, 96]. При этом этот эффект может реализовываться как на уровне гипоталамуса и аденогипофиза, вследствие усиления секреции тиротропина гипоталамическими нейронами и продукции ТТГ тиреотропоцитами, так и при непосредственном воздействии на клетки, мишени ТТГ [97, 98].

В гипофизе человека открыт структурный и функциональный гомолог ТТГ – гликопротеиновый гормон тиростимулин, который также способен, активируя рецептор ТТГ, стимулировать синтез и секрецию тиреоидных гормонов [99]. Тиростимулин, подобно ТТГ, состоит из двух типов субъединиц – $\alpha 2$ (GPA2) и $\beta 5$ (GPB5), которые имеют существенную гомологию первичной структуры с α - и β -субъединицами ТТГ. Имеются основания полагать, что тиростимулин может замещать неактивные изоформы ТТГ у пациентов с первичным гипотиреозом [100]. Функционально тиростимулин отличается от ТТГ, на что указывает паттерн экспрессии субъединиц GPA2 и GPB5. У человека гетеродимер присутствует в основном в се-

менниках, яичниках, сетчатке глаз, в то время как в гипофизе экспрессируется в основном GPA2-субъединица. У крыс гетеродимерная форма тиростимулина обнаружена в яичниках, где он специфично связывается с рецепторами ТТГ, расположенными на поверхности клеток гранулезы [101].

Наряду с ТТГ, стимулирующее влияние на тироциты оказывают специфичные к рецептору ТТГ активирующие аутоантитела TSAbs. Они с высокой аффинностью связываются с эктодоменом рецептора ТТГ и переводят его в гиперактивированное состояние, результатом чего является повышение уровня тиреоидных гормонов в кровотоке, нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и, как следствие, развитие аутоиммунного гипертиреоза (болезни Грейвса) [18]. Длительное воздействие аутоантител TSAbs на тироциты приводит к даун-регуляции рецепторов ТТГ и развитию их резистентности к эндогенному ТТГ, индуцируя аутоиммунный гипотиреоз. Как это не парадоксально, регуляторные эффекты стимулирующих аутоантител по своим последствиям имеют черты сходства с таковыми ингибирующих аутоантител к рецептору ТТГ [102]. Следует отметить, что в настоящее время отсутствуют фармакологические препараты, способные блокировать или ослаблять негативное влияние стимулирующих и ингибирующих аутоантител на рецепторы ТТГ в тироцитах щитовидной железы и в ретро-орбитальных фибробластах, которые получают из соединительной ткани сетчатки больных офтальмопатией Грейвса, и предупреждать, тем самым, развитие болезни Грейвса и других аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, а также эндокринной офтальмопатии [103]. Это обусловлено тем, что используемые подходы направлены не на ингибирование рецептора ТТГ, а на ослабление синтеза тиреоидных гормонов в щитовидной железе. Эти подходы не только не позволяют контролировать тиреоидный статус при болезни Грейвса, но и совершенно не эффективны в отношении эндокринной офтальмопатии [104]. Одним из возможных путей для выхода из создавшейся ситуации является разработка низкомолекулярных регуляторов рецептора ТТГ, способных взаимодействовать с аллостерическим сайтом, расположенным в его трансмембранном домене, а также пептидинов, внутриклеточных пептидных регуляторов рецептора ТТГ, структурно соответствующих его цитоплазматическим петлям.

Аллостерические регуляторы рецептора ТТГ

Низкомолекулярные лиганды рецептора ТТГ были открыты при изучении аллостерических агонистов рецептора ЛГ/ХГ, чей аллостерический сайт структурно и функционально близок таковому в рецепторе ТТГ. В связи с этим не удивительно, что первым классом низкомолекулярных регуляторов рецептора ТТГ стали тиено[2,3-*d*]пиримидины, которые и в настоящее время представляют большой интерес для разработки фармакологических препаратов с активностью агонистов и антагонистов рецептора ТТГ [105]. В дальнейшем были выявлены и другие классы низкомолекулярных соединений, в основном гетероциклической природы, являющиеся селективными лигандами аллостерического сайта рецептора ТТГ, активные *in vitro* и *in vivo* [20, 84, 106–111].

Среди полных аллостерических агонистов рецептора ТТГ, наряду с тиено[2,3-*d*]пиримидиновыми производными, высокой активностью характеризуются соединения NCGC00168126-01 и его аналог NCGC00165237-01, *N*-(4-(5-(3-бензил-5-гидрокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-ил)-2-метоксибензилокси)фенил)-ацетамид, которые в наномолярном диапазоне концентраций стимулируют рецептор ТТГ и сопряженные с ним цАМФ-зависимые пути [107, 112]. В микромолярных концентрациях соединение NCGC00165237-01 повышало экспрессию генов, вовлеченных в синтез тиреоидных гормонов, в первичной культуре тироцитов человека, а при

внутрибрюшинном и пероральном способах введения мышам повышало у них продукцию тироксина. В основе этого эффекта была индуцированная NCGC00165237-01 экспрессия генов тиреоглобулина, прекурсора тиреоидных гормонов, и тиреопероксидазы, катализирующей связывание йода с остатками тирозина в тиреоглобулине [112].

Низкомолекулярные аллостерические агонисты рецептора ТТГ активируют мутантные формы рецептора с аминокислотными заменами в ортостерическом сайте эктодомена, которые делают рецептор неспособным связываться с ТТГ. Это позволяет использовать аллостерические агонисты для регуляции тиреоидогенеза у пациентов с субклиническим гипотиреозом, вызванным сниженной чувствительностью тироцитов к действию ТТГ [113]. Агонист С2, производное тиено[2,3-*d*]пиримидина, стимулировал аденилатциклазу в клетках с экспрессированным в них мутантным рецептором ТТГ с заменами остатков Cys⁴¹ и Leu²⁵² на остатки серина и пролина соответственно что делало мутантный рецептор нечувствительным к стимуляции гормоном. Необходимо отметить, что агонист NCGC00165237-01 стимулировал рецептор ТТГ, полностью лишенный эктодомена, что указывает на независимый от внеклеточных субдоменов механизм аллостерической регуляции рецептора [107, 112].

Задача селективного ингибирования повышенной базальной или избыточно стимулированной ТТГ и TSAbs-антителами активности рецептора ТТГ является более актуальной, чем стимуляция рецептора ТТГ, но для большинства ассоциированных с гиперактивацией рецептора ТТГ патологий она до сих пор не решена. Для предотвращения гиперактивации рецептора ТТГ и ослабления продукции тиреоидных гормонов тироцитами обычно используют хирургические и радиоизотопные методы, которые снижают число функционально активных тироцитов, но при этом приводят к тяжелым побочным эффектам и рецидивам [114]. При аутоиммунном гипотиреозе с повышенным уровнем ТТГ применяют терапию тиреоидными гормонами, которые, однако, негативно влияют на функции сердечно-сосудистой и нервной систем и опорно-двигательного аппарата. При болезни Грейвса используют антигипотиреоидные препараты — пропилтиоурацил и метимазол, которые также приводят к побочным эффектам, нарушая функции печени и формирования костной ткани [104, 115]. При этом все перечисленные выше подходы практически не влияют на сигнальные пути, активируемые через рецепторы ТТГ, и не блокируют негативные эффекты TSAbs-антител, в том числе стимуляцию ими рецепторов ТТГ в нетиреоидных тканях, где эти рецепторы также присутствуют. Значительные проблемы связаны с лечением эндокринной офтальмопатии, поскольку использование как антигипотиреоидных препаратов, так и тиреоидных гормонов не влияет на эту аутоиммунную патологию [116]. В большинстве случаев малоэффективным является применение антагонистов рецептора ИФР-1, который функционирует синергично с рецептором ТТГ, и иммуномодуляторов [117–120].

Для подавления гиперактивации рецептора ТТГ в различных тканях-мишенях TSAbs-антителами, а также снижения базальной активности рецептора ТТГ, повышенной в результате активирующих мутаций, могут быть применены аллостерические регуляторы с активностью инверсионных агонистов, антагонистов и негативных модуляторов рецептора ТТГ [116, 121]. Первым эффективным инверсионным агонистом рецептора ТТГ, способным подавлять его стимуляцию ТТГ и антителами TSAbs, было соединение NIDDK/СЕВ-52, (*E*)-*N*-мет-бутил-5-амино-4-(4-(3-метоксипроп-1-енил)фенил)-2-(метилтио)тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид, но оно в небольшой степени влияло на активность рецептора ЛГ/ХГ [122]. В дальнейшем был разработан более эффективный инверсионный агонист NCGC00229600 (2-{3-[(2,6-диметилфенокси)метил]-4-метоксифенил}-3-(пиридин-3-илметил)-2,3-дигидрохиназолин-4(*1H*)-он), который ингибировал как стимулированную ТТГ и ан-

тителами активность рецептора ТТГ, так и его базальную активность, будучи высокоселективным в отношении рецептора ТТГ [123]. NCGC00229600 подавлял активность рецептора ТТГ в ретро-орбитальных фибробластах, что важно в плане его возможного применения для лечения эндокринной офтальмопатии.

Наряду с разработкой инверсионных агонистов, определенные успехи были достигнуты и при создании нейтральных антагонистов рецептора ТТГ. В 2013–2014 гг. были разработаны соединения NCGC00242595 и его более активный аналог NCGC00242364 (*N*-[4-[[5-[3-(фуран-2-илметил)-4-оксо-1,2-дигидрохиназолин-2-ил]-2-метоксифенил]метокси]-3,5-диметилфенил]ацетамид), которые подавляли ТТГ-индуцированную стимуляцию аденилатциклазной системы в клеточных культурах, а при введении мышам снижали стимулированные тиролиберинем повышению уровня тиреоидных гормонов и усиление экспрессии генов тироидогенеза [109, 124]. Важными преимуществами этих соединений является то, что они не снижают базальные уровни тиреоидных гормонов и не индуцируют гипотиреоз, что является неизбежным побочным эффектом при использовании инверсионных агонистов [107, 109]. В 2019 г. был разработан селективный в отношении рецептора ТТГ антагонист S37a, который с высокой эффективностью блокировал активацию рецептора ТТГ гормоном и различными типами стимулирующих аутоантител, включая TSAb M22 (человек) и KSAb1 (мышь), а также подавлял стимулирующее влияние на рецептор его низкомолекулярного аллостерического агониста C2 [125, 126]. Высокая селективность соединения S37a обусловлена наличием в его структуре семи хиральных центров, которые формируют жесткую изогнутую структуру со сложной стереометрией [126]. Антагонист S37a был активен не только в условиях *in vitro* и *ex vivo*, но при введении мышам предотвращал у них индуцированную ТТГ продукцию тиреоидных гормонов, демонстрируя высокую (53%) биодоступность при пероральном введении [125].

Еще одним подходом для разработки аллостерических регуляторов является создание пептидов — модифицированных липофильными радикалами пептидов, соответствующих участкам цитоплазматических петель рецептора ТТГ, взаимодействующих с гетеротримерными G-белками и β -аррестинами. Нами разработан и исследован пептид, соответствующий функционально важному для активации G_s-белка C-концевому участку третьей цитоплазматической петли рецептора ТТГ. Показано, что в условиях *in vitro* он стимулирует аденилатциклазную систему в мембранах щитовидной железы крыс, а в условиях *in vivo* при интраназальном введении повышает уровни тиреоидных гормонов в крови крыс [127–129]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что пептид функционирует как внутриклеточный агонист рецептора ТТГ, действующий на расположенные в цитоплазматических петлях аллостерические сайты этого рецептора [129].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что гонадотропины являются ключевыми регуляторами стероидогенеза, фолликулогенеза и сперматогенеза, их эффекты в яичниках и семенниках в значительной степени зависят от активности других сигнальных каскадов, регулируемых адипокинами и пептидами инсулинового и реаксинового семейств. Эти каскады имеют ряд общих звеньев с гонадотропиновой сигнальной системой. Функциональное взаимодействие между сигнальными каскадами в значительной степени влияет на способность гонадотропинов активировать рецепторы ЛГ/ХГ и ФСГ и сопряженные с ними G-белки, β -аррестины, ферменты, генераторы вторичных посредников, и компоненты каскада МАПК, а также на способность гонадотропинов активировать транскрипционные факторы, контролируемые экспрессию генов, ответственных за продукцию половых стероидных гормонов, рост

и дифференцировку клеток репродуктивной системы, созревание фолликулов и сперматозоидов. В условиях ослабления сигнальных путей, активируемых лептином, ИФР-1 и INSL3, или при гиперактивации адипонектиновых сигнальных каскадов регуляторные эффекты гонадотропинов нарушаются, что, в конечном итоге, становится причиной репродуктивных дисфункций. Вследствие этого для нормализации функционирования яичников и семенников наиболее перспективным является комбинированное использование фармакологических препаратов, восстанавливающих интегративные связи между различными сигнальными путями, вовлеченными в регуляцию стероидогенеза, фолликулогенеза и гаметогенеза. Однако при некоторых эндокринных и метаболических заболеваниях, а также при ряде генетических нарушений ключевой причиной снижения чувствительности гонад к гонадотропинам является нарушение процессинга рецепторов ЛГ/ХГ и ФСГ и их транслокации в плазматическую мембрану, вследствие чего они оказываются недоступными для эндогенных гонадотропинов. Эффективными в этом случае являются низкомолекулярные аллостерические агонисты, которые не только сами стимулируют активность рецепторов ЛГ/ХГ и ФСГ, но и, функционируя как низкомолекулярные шапероны, способствуют встраиванию их активных форм в плазматическую мембрану. Аллостерические агонисты характеризуются высокой селективностью в отношении внутриклеточных сигнальных каскадов, что позволяет их использовать для избирательной регуляции определенных физиологических функций, например, стероидогенной активности. Вследствие этого совместное применение гонадотропинов, действующих на ортостерический сайт рецептора, и низкомолекулярных регуляторов, связывающихся с аллостерическим сайтом, который не перекрывается с ортостерическим сайтом, может обеспечить их более высокую селективность и эффективность действия и, по крайней мере, частично, предотвратить побочные эффекты, характерные для гонадотропиновой терапии.

В отличие от рецепторов гонадотропинов, эндогенными стимуляторами рецептора ТТГ, наряду с самим ТТГ, являются его функциональный гомолог тиростимулин и, в условиях активации аутоиммунных процессов, стимулирующие аутоантитела TSAbs. При этом ни один из них не нашел применения в медицине как стимулятор опосредуемой через рецептор ТТГ продукции тиреоидных гормонов, исключая ограниченное применение рекомбинантного ТТГ для стимуляции поглощения радиоактивного йода при лечении рака щитовидной железы. Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время наиболее остро стоит проблема создания селективных ингибиторов рецептора ТТГ, поскольку его повышенная базальная активность вследствие активирующих мутаций или его длительная гиперактивация TSAbs-аутоантителами приводят к онкологическим и аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы и к тяжелым формам офтальмопатии. Основным направлением решения этой проблемы является расшифровка структуры аллостерических сайтов рецептора ТТГ и разработка высокоселективных аллостерических лигандов с активностью нейтральных антагонистов и инверсионных агонистов на основе низкомолекулярных гетероциклических соединений и пептидов, производных функционально важных участков рецептора ТТГ. Многие из этих лигандов активны в условиях *in vivo*, что указывает на перспективность их разработки как прототипов лекарств, предназначенных для лечения болезни Грейвса (аутоиммунного гипертиреоза) и практически неизлечимой эндокринной офтальмопатии.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа поддержана грантом РФФИ (№ 19-75-20122).

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ezcurra D., Humaidan P.* A review of luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin when used in assisted reproductive technology. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 12: 95. 2014. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-95>
2. *Шпаков А.О.* Гонадотропины – от теории к клинической практике. Санкт-Петербург. ПОЛИТЕХ-ПРЕСС. 2018. eLIBRARY ID: 3642381. [*Shpakov A.O.* Gonadotropins - from theory to clinical practice. St. Petersburg. Polytech-Press. 2018. eLIBRARY ID: 3642381 (In Russ)].
3. *Szymańska K., Katalut J., Rivero-Müller A.* The gonadotropin system, lessons from animal models and clinical cases. *Minerva Ginecol.* 70(5): 561–587. 2018. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.18.04307-1>
4. *Lunenfeld B., Bilger W., Longobardi S., Alam V., D'Hooghe T., Sunkara S.K.* The Development of Gonadotropins for Clinical Use in the Treatment of Infertility. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 10: 429. 2019. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00429>
5. *Puett D., Li Y., DeMars G., Angelova K., Fanelli F.* A functional transmembrane complex: The luteinizing hormone receptor with bound ligand and G protein. *Mol. Cell. Endocrinol.* 260–262: 126–136. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.05.009>
6. *Puett D., Angelova K., da Costa M.R., Warrenfeltz S.W., Fanelli F.* The luteinizing hormone receptor: insights into structure-function relationships and hormone-receptor-mediated changes in gene expression in ovarian cancer cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 329(1–2): 47–55. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.04.025>
7. *Ulloa-Aguirre A., Dias J.A., Bousfield G., Huhtaniemi I., Reiter E.* Trafficking of the follitropin receptor. *Methods Enzymol.* 521: 17–45. 2013.
8. *Lizneva D., Rahimova A., Kim S.M., Atabiekov I., Javaid S., Alamouh B., Taneja C., Khan A., Sun L., Azziz R., Yuen T., Zaidi M.* FSH Beyond Fertility. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 10: 136. 2019. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00136>
9. *Ulloa-Aguirre A., Crepieux P., Poupon A., Maurel M.C., Reiter E.* Novel pathways in gonadotropin receptor signaling and biased agonism. *Rev. Endocr. Metab. Disorders.* 12: 259–274. 2011.
10. *Riccetti L., De Pascali F., Gilioli L., Poti F., Giva L.B., Marino M., Tagliavini S., Trenti T., Fanelli F., Mezzullo M., Pagotto U., Simoni M., Casarini L.* Human LH and hCG stimulate differently the early signalling pathways but result in equal testosterone synthesis in mouse Leydig cells in vitro. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 15(1): 2. 2017. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0224-3>
11. *Riccetti L., Yvinec R., Klett D., Gallay N., Combarnous Y., Reiter E., Simoni M., Casarini L., Ayoub M.A.* Human luteinizing hormone and chorionic gonadotropin display biased agonism at the LH and LH/CG receptors. *Sci. Rep.* 7(1): 940. 2017.
12. *Hollander-Cohen L., Böhm B., Hausken K., Levavi-Sivan B.* Ontogeny of the specificity of gonadotropin receptors and gene expression in carp. *Endocr. Connect.* 8(11): 1433–1446. 2019. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0389>
13. *Anderson R.C., Newton C.L., Millar R.P.* Small Molecule Follicle-Stimulating Hormone Receptor Agonists and Antagonists. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 9: 757. 2019. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00757>
14. *Patel J., Landers K., Li H., Mortimer R.H., Richard K.* Thyroid hormones and fetal neurological development. *J. Endocrinol.* 209:1–8. 2011.
15. *Fekete C., Lechan R.M.* Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. *Endocrin. Rev.* 35: 159–194. 2014.
16. *Шпаков А.О.* Тиреоидная система в норме и при сахарном диабете 1-го и 2-го типов. Санкт-Петербург. Изд-во Политехнического университета. 2016. eLIBRARY ID: 29744259. [*Shpakov A.O.* The thyroid system is normal and with type 1 and type 2 diabetes. St. Petersburg. Polytechnic Univer. Publ. 2016. eLIBRARY ID: 29744259. (In Russ)].
17. *Kleinau G., Worth C.L., Kreuchwig A., Biebertmann H., Marcinkowski P., Scheerer P., Krause G.* Structural-functional features of the thyrotropin receptor: A class A G-protein-coupled receptor at work. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 8: 86. 2017. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00086>
18. *Rapoport B., McLachlan S.M.* The thyrotropin receptor in Graves' disease. *Thyroid.* 17: 911–922. 2007.
19. *Hwangbo Y., Park Y.J.* Genome-Wide Association Studies of Autoimmune Thyroid Diseases, Thyroid Function, and Thyroid Cancer. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 33(2): 175–184. 2018. <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.175>
20. *Krause G., Marcinkowski P.* Intervention Strategies into Glycoprotein Hormone Receptors for Modulating (Mal-)function, with Special Emphasis on the TSH Receptor. *Horm. Metab. Res.*

- 50(12): 894–907. 2018.
<https://doi.org/10.1055/a-0749-6528>
21. *Fournier T.* Human chorionic gonadotropin: Different glycoforms and biological activity depending on its source of production. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 77(2): 75–81. 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.012>
 22. *Bousfield G.R., Harvey D.J.* Follicle-Stimulating Hormone Glycobiology. *Endocrinology*. 160(6): 1515–1535. 2019.
<https://doi.org/10.1210/en.2019-00001>
 23. *Davis J.S., Kumar T.R., May J.V., Bousfield G.R.* Naturally Occurring Follicle-Stimulating Hormone Glycosylation Variants. *J. Glycomics Lipidomics*. 4(1): e117. 2014.
 24. *Шпаков А.О.* Гликозилирование гонадотропинов как важнейший механизм регуляции их активности. *Рос. физиол. журн им. И.М. Сеченова*. 103(9): 1004–1021. 2017. [*Shpakov A.O.* Glycosylation of gonadotropins as an important mechanism for regulating their activity. *Ros. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova*. 103(9): 1004–1021. 2017. (In Russ)].
 25. *Bousfield G.R., May J.V., Davis J.S., Dias J.A., Kumar T.R.* In Vivo and In Vitro Impact of Carbohydrate Variation on Human Follicle-Stimulating Hormone Function. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 9: 216. 2018.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00216>
 26. *Nwabuobi C., Arlier S., Schatz F., Guzeloglu-Kayisli O., Lockwood C.J., Kayisli U.A.* hCG: Biological Functions and Clinical Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 18(10): pii: E2037. 2017.
<https://doi.org/10.3390/ijms18102037>
 27. *Casarini L., Brigante G., Simoni M., Santi D.* Clinical Applications of Gonadotropins in the Female: Assisted Reproduction and Beyond. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 143: 85–119. 2016.
<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.08.002>
 28. *Wang H., May J., Butnev V., Shuai B., May J.V., Bousfield G.R., Kumar T.R.* Evaluation of *in vivo* bioactivities of recombinant hypo-(FSH^{21/18}) and fully-(FSH²⁴) glycosylated human FSH glycoforms in Fshb null mice. *Mol. Cell. Endocrinol.* 437: 224–236. 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.08.031>
 29. *Simon L.E., Liu Z., Bousfield G.R., Kumar T.R., Duncan F.E.* Recombinant FSH glycoforms are bioactive in mouse preantral ovarian follicles. *Reproduction*. 158(6): 517–527. 2019.
<https://doi.org/10.1530/REP-19-0392>
 30. *Manfredi-Lozano M., Roa J., Ruiz-Pino F., Piet R., Garcia-Galiano D., Pineda R., Zamora A., Leon S., Sanchez-Garrido M.A., Romero-Ruiz A., Dieguez C., Vazquez M.J., Herbison A.E., Pinnilla L., Tena-Sempere M.* Defining a novel leptin-melanocortin-kisspeptin pathway involved in the metabolic control of puberty. *Mol. Metab.* 5: 844–857. 2016.
 31. *Egan O.K., Inglis M.A., Anderson G.M.* Leptin signaling in AgRP neurons modulates puberty onset and adult fertility in mice. *J. Neurosci.* 37: 3875–3886. 2017.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3138-16.2017>
 32. *Kusminski C.M., McTernan P.G., Schraw T., Kos K., O'Hare J.P., Ahima R., Kumar S., Scherer P.E.* Adiponectin complexes in human cerebrospinal fluid: Distinct complex distribution from serum. *Diabetologia*. 50: 634–642. 2007.
 33. *Wen J.P., Liu C., Bi W.K., Hu Y.T., Chen Q., Huang H., Liang J.X., Li L.T., Lin L.X., Chen G.* Adiponectin inhibits KISS1 gene transcription through AMPK and specificity protein-1 in the hypothalamic GT1-7 neurons. *J. Endocrinol.* 214: 177–189. 2012.
 34. *Caprio M., Fabbri E., Isidori A., Aversa A., Fabbri A.* Leptin in reproduction. *Trends Endocrinol. Metab.* 12: 65–72. 2001.
 35. *Caminos J.E., Nogueiras R., Gaytán F., Pineda R., González C.R., Barreiro M.L., Castaño J.P., Malagón M.M., Pinnilla L., Toppari J., Dieguez C., Tena-Sempere M.* Novel expression and direct effects of adiponectin in the rat testis. *Endocrinology*. 149: 3390–3402. 2008.
 36. *Pfaehler A., Nanjappa M.K., Coleman E.S., Mansour M., Wanders D., Plaisance E.P., Judd R.L., Akingbemi B.T.* Regulation of adiponectin secretion by soy isoflavones has implication for endocrine function of the testis. *Toxicol. Lett.* 209: 78–85. 2012.
 37. *Kadivar A., Heidari Khoei H., Hassanpour H., Golestanfar A., Ghanaei H.* Correlation of adiponectin mRNA abundance and its receptors with quantitative parameters of sperm motility in rams. *Int. J. Fertil. Steril.* 10: 127–135. 2016.
 38. *Landry D.A., Sormany F., Haché J., Roumaud P., Martin L.J.* Steroidogenic genes expressions are repressed by high levels of leptin and the JAK/STAT signaling pathway in MA-10 Leydig cells. *Mol. Cell. Biochem.* 433: 79–95. 2017.
 39. *Banks W.A., McLay R.N., Kastin A.J., Sarmiento U., Scully S.* Passage of leptin across the blood-testis barrier. *Am. J. Physiol.* 276: E1099–E1104. 1999.
 40. *Thomas S., Kratzsch D., Schaab M., Scholz M., Grunewald S., Thiery J., Paasch U., Kratzsch J.* Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa. *Fertil. Steril.* 99: 1256–1263. 2013.

41. *Heinz J.F., Singh S.P., Janowitz U., Hoelker M., Tesfaye D., Schellander K., Sauerwein H.* Characterization of adiponectin concentrations and molecular weight forms in serum, seminal plasma, and ovarian follicular fluid from cattle. *Theriogenology*. 83: 326–333. 2015.
42. *Roumaud P., Martin L.* Roles of leptin, adiponectin and resistin in the transcriptional regulation of steroidogenic genes contributing to decreased Leydig cells function in obesity. *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.* 24: 25–45. 2015.
43. *Yi X., Gao H., Chen D., Tang D., Huang W., Li T., Ma T., Chang B.* Effects of obesity and exercise on testicular leptin signal transduction and testosterone biosynthesis in male mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 312: R501–R510. 2017.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00405.2016>
44. *Atia N., Caprio S., Jones T.W., Heptulla R., Holcombe J., Silver D., Sherwin R.S., Tamborlane W.V.* Changes in free insulin-like growth factor-1 and leptin concentrations during acute metabolic decompensation in insulin withdrawn patients with type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84:2324–2328. 1999.
45. *Isidori A.M., Caprio M., Strollo F., Moretti C., Frajese G., Isidori A., Fabbri A.* Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84(10): 3673–3680. 1999.
46. *Sorokoumov V.N., Shpakov A.O.* Protein phosphotyrosine phosphatase 1B: Structure, function, role in the development of metabolic disorders and their correction by the enzyme inhibitors. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 53(4): 259–270. 2017.
<https://doi.org/10.1134/S0022093017040020>
47. *Landry D., Paré A., Jean, S., Martin L.J.* Adiponectin influences progesterone production from MA-10 Leydig cells in a dose-dependent manner. *Endocrine*. 48: 957–967. 2015.
48. *Gurusubramanian G., Roy V.K.* Expression of visfatin in alloxan-induced diabetic rat testis. *Acta Histochem.* 116: 1462–1468. 2014.
49. *Riammer S., Garten A., Schaab M., Grunewald S., Kiess W., Kratzsch J., Paasch U.* Nicotinamide phosphoribosyltransferase production in human spermatozoa is influenced by maturation stage. *Andrology*. 4: 1045–1053. 2016.
50. *Tekin S., Erden Y., Sandal S., Etem Onalan E., Ozyalin F., Ozen H., Yilmaz B.* Effects of apelin on reproductive functions: relationship with feeding behavior and energy metabolism. *Arch. Physiol. Biochem.* 123: 9–15. 2017.
51. *Elfassy Y., Bastard J.P., McAvoy C., Fellahi S., Dupont J., Levy R.* Adipokines in semen: Pathophysiology and effects on spermatozoas. *Int. J. Endocrinol.* 2018: 3906490. 2018.
<https://doi.org/10.1155/2018/3906490>
52. *Spicer L.J., Aad P.Y.* Insulin-like growth factor (IGF) 2 stimulates steroidogenesis and mitosis of bovine granulosa cells through the IGF1 receptor: role of follicle-stimulating hormone and IGF2 receptor. *Biol. Reprod.* 77(1): 18–27. 2007.
<https://doi.org/10.1095/biolreprod.106.058230>
53. *Reverchon M., Maillard V., Froment P., Ramé C., Dupont J.* Adiponectin and resistin: a role in the reproductive functions? *Med. Sci.* 29:417–424. 2013.
doi: 10.1051/medsci/2013294016.
54. *Wang T., Liu Y., Lv M., Xing Q., Zhang Z., He X., Xu Y., Wei Z., Cao Y.* miR-323-3p regulates the steroidogenesis and cell apoptosis in polycystic ovary syndrome (PCOS) by targeting IGF-1. *Gene*. 683: 87–100. 2019.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.10.006>
55. *Kristensen S.G., Mamsen L.S., Jeppesen J.V., Botkjær J.A., Pors S.E., Borgbo T., Ernst E., Macklon K.T., Andersen C.Y.* Hallmarks of Human Small Antral Follicle Development: Implications for Regulation of Ovarian Steroidogenesis and Selection of the Dominant Follicle. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 8: 376. 2018.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00376>
56. *Sirotkin A., Alexa R., Kádasi A., Adamcová E., Alwasel S., Harrath A.H.* Resveratrol directly affects ovarian cell sirtuin, proliferation, apoptosis, hormone release and response to follicle-stimulating hormone (FSH) and insulin-like growth factor I (IGF-I). *Reprod. Fertil. Dev.* 2019.
<https://doi.org/10.1071/RD18425>
57. *Botkjær J.A., Pors S.E., Petersen T.S., Kristensen S.G., Jeppesen J.V., Oxvig C., Andersen C.Y.* Transcription profile of the insulin-like growth factor signaling pathway during human ovarian follicular development. *J. Assist. Reprod. Genet.* 36(5): 889–903. 2019.
<https://doi.org/10.1007/s10815-019-01432-x>
58. *Spitschak M., Hoeflich A.* Potential Functions of IGFBP-2 for Ovarian Folliculogenesis and Steroidogenesis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 9: 119. 2018.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00119>
59. *Ivell R., Heng K., Anand-Ivell R.* Insulin-Like Factor 3 and the HPG Axis in the Male. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 5: 6. 2014.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00006>

60. *Ivell R., AgoulNIK A.I., Anand-Ivell R.* Relaxin-like peptides in male reproduction – a human perspective. *Br. J. Pharmacol.* 174(10): 990–1001. 2017. <https://doi.org/10.1111/bph.13689>
61. *Coskun G., Sencar L., Tuli A., Saker D., Alparslan M.M., Polat S.* Effects of Osteocalcin on Synthesis of Testosterone and INSL3 during Adult Leydig Cell Differentiation. *Int. J. Endocrinol.* 2019: 1041760. 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1041760>
62. *Shpakova E.A., Derkach K.V., Shpakov A.O.* Biological activity of lipophilic derivatives of peptide 562–572 of rat luteinizing hormone receptor. *Dokl. Biochem. Biophys.* 452(1): 248–250. 2013. <https://doi.org/10.1134/S1607672913050116>
63. *Derkach K.V., Shpakova E.A., Shpakov A.O.* Palmitoylated peptide 562–572 of luteinizing hormone receptor increases testosterone level in male rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 158(2): 209–212. 2014. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2724-5>
64. *van Straten N.C., Schoonus-Gerritsma G.G., van Someren R.G., Draaijer J., Adang A.E., Timmers C.M., Hanssen R.G., van Boeckel C.A.* The first orally active low molecular weight agonists for the LH receptor: Thienopyr(im)idines with therapeutic potential for ovulation induction. *Chem. Biol. Chem.* 3(10): 1023–1026. 2002. [https://doi.org/10.1002/1439-7633\(20021004\)3:10<1023::AID-CBIC1023>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1439-7633(20021004)3:10<1023::AID-CBIC1023>3.0.CO;2-9)
65. *van de Lagemaat R., Timmers C.M., Kelder J., van Koppen C., Mosselman S., Hanssen R.G.* Induction of ovulation by a potent, orally active, low molecular weight agonist (Org 43553) of the luteinizing hormone receptor. *Hum. Reprod.* 24(3): 640–648. 2009. <https://doi.org/10.1093/humrep/den412>
66. *van de Lagemaat R., Raafs B.C., van Koppen C., Timmers C.M., Mulders S.M., Hanssen R.G.* Prevention of the onset of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in the rat after ovulation induction with a low molecular weight agonist of the LH receptor compared with hCG and rec-LH. *Endocrinology.* 152(11): 4350–4357. 2011. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1077>
67. *Gerrits M., Mannaerts B., Kramer H., Addo S., Hanssen R.* First evidence of ovulation induced by oral LH agonists in healthy female volunteers of reproductive age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98(4): 1558–1566. 2013. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3404>
68. *Derkach K.V., Dar'in D.V., Lobanov P.S., Shpakov A.O.* Intratesticular, intraperitoneal, and oral administration of thienopyrimidine derivatives increases the testosterone level in male rats. *Dokl. Biol. Sci.* 459(1): 326–329. 2014. <https://doi.org/10.1134/S0012496614060040>
69. *Shpakov A.O., Dar'in D.V., Derkach K.V., Lobanov P.S.* The stimulating influence of thienopyrimidine compounds on the adenylyl cyclase systems in the rat testes. *Dokl. Biochem. Biophys.* 456: 104–107. 2014. <https://doi.org/10.1134/S1607672914030065>
70. *Derkach K.V., Dar'in D.V., Bakhtyukov A.A., Lobanov P.S., Shpakov A.O.* *In vitro* and *in vivo* studies of functional activity of new low molecular weight agonists of the luteinizing hormone receptor. *Biochemistry (Moscow). Suppl. Ser A: Membran. Cell Biology.* 10(4): 294–300. 2016. <https://doi.org/10.1134/S1990747816030132>
71. *Bakhtyukov A.A., Derkach K.V., Dar'in D.V., Shpakov A.O.* Thienopyrimidine derivatives specifically activate testicular steroidogenesis but do not affect thyroid functions. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 55(1): 30–39. 2019. <https://doi.org/10.1134/S0022093019010046>
72. *Деркач К.В., Дарьин Д.В., Шпаков А.О.* Низкомолекулярные лиганды рецептора лютеинизирующего гормона с активностью антагонистов. *Биол. мембраны.* 37(3): 1–10. 2020. [*Derkach K.V., Dar'in D.V., Shpakov A.O.* The low-molecular-weight ligands of the luteinizing hormone receptor with antagonistic activity. *Biol. Membr.* 37(3): 1–10. 2020. doi: 10.31857/S0233475520030032] <https://doi.org/10.31857/S0233475520030032>
73. *Бахтюков А.А., Соколова Т.В., Дарьин Д.В., Деркач К.В., Шпаков А.О.* Сравнительное изучение стимулирующего эффекта низкомолекулярного агониста рецептора лютеинизирующего гормона и хорионического гонадотропина на стероидогенез в клетках Лейдига крысы. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 103(10): 1181–1192. 2017. [*Bakhtyukov A.A., Sokolova T.V., Dar'in D.V., Derkach K.V., Shpakov A.O.* Comparative study of the stimulating effect of a low molecular weight luteinizing hormone receptor agonist and chorionic gonadotropin on steroidogenesis in the rat Leydig cells. *Ros. Fiziol. Zh. im. I.M. Sechenova.* 103(10): 1181–1192. 2017. (In Russ)].
74. *Bakhtyukov A.A., Derkach K.V., Dar'in D.V., Shpakov A.O.* Conservation of steroidogenic effect of the low-molecular-weight agonist of luteinizing hormone receptor in the course of its long-term administration to male rats. *Dokl. Biochem. Biophys.* 484(1): 78–81. 2019. doi: 101216 <https://doi.org/10.1134/S1607672919>

75. *Newton C.L., Whay A.M., McArdle C.A., Zhang M., van Koppen C.J., van de Lagemaat R., Segaloff D.L., Millar R.P.* Rescue of expression and signaling of human luteinizing hormone G protein-coupled receptor mutants with an allosterically binding small-molecule agonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 108(17): 7172–7176. 2011.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1015723108>
76. *Bakhtyukov A.A., Derkach K.V., Dar'in D.V., Sharova T.S., Shpakov A.O.* Decrease in the basal and luteinizing hormone receptor agonist-stimulated testosterone production in aging male rats. *Adv. Gerontol.* 9(2): 179–185. 2019.
<https://doi.org/10.1134/S2079057019020036>
77. *Bakhtyukov A.A., Derkach K.V., Dar'in D.V., Stepochkina A.M., Shpakov A.O.* A low molecular weight agonist of the luteinizing hormone receptor stimulates adenylyl cyclase in the testicular membranes and steroidogenesis in the testes of rats with type 1 diabetes. *Biochemistry. (Moscow). Suppl Ser A: Membr Cell Biol.* 13(4): 301–309. 2019.
<https://doi.org/10.1134/S1990747819040032>
78. *Heidelbaugh J.J.* Endocrinology Update: Hirsutism. *FP Essent.* 451: 17–24. 2016.
79. *Mizushima T., Miyamoto H.* The Role of Androgen Receptor Signaling in Ovarian Cancer. *Cells.* 8(2): pii: E176. 2019.
<https://doi.org/10.3390/cells8020176>
80. *El Tayer N., Reddy A., Buckler D.* Applied Research Systems ARS Holding N.A., assignee FSH Mimetics for the Treatment of Infertility. United States patent US 6,235,755. 2001.
81. *Yanofsky S.D., Shen E.S., Holden F., Whitehorn E., Aguilar B., Tate E., Holmes C.P., Scheuerman R., MacLean D., Wu M.M., Frail D.E., López F.J., Winneker R., Arey B.J., Barrett R.W.* Allosteric activation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor by selective, nonpeptide agonists. *J. Biol. Chem.* 281(19): 13226–13233. 2006.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M600601200>
82. *Arey B.J.* Allosteric modulators of glycoprotein hormone receptors: discovery and therapeutic potential. *Endocrine.* 34: 1–10. 2008.
<https://doi.org/10.1007/s12020-008-9098-2>
83. *van Straten N.C., Timmers C.M.* Non-Peptide ligands for the gonadotropin receptors. *Annu. Rep. Med. Chem.* 44: 171–188. 2009.
[https://doi.org/10.1016/S0065-7743\(09\)04408-X](https://doi.org/10.1016/S0065-7743(09)04408-X)
84. *Nataraja S.G., Yu H.N., Palmer S.S.* Discovery and development of small molecule allosteric modulators of glycoprotein hormone receptors. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 6:142. 2015.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00142>
85. *Zoenen M., Urizar E., Swillens S., Vassart G., Costagliola S.* Evidence for activity-regulated hormone-binding cooperativity across glycoprotein hormone receptor homomers. *Nat. Commun.* 3: 1007. 2012.
<https://doi.org/10.1038/ncomms1991>
86. *Sriraman V., Denis D., de Matos D., Yu H., Palmer S., Nataraja S.* Investigation of a thiazolidinone derivative as an allosteric modulator of follicle stimulating hormone receptor: evidence for its ability to support follicular development and ovulation. *Biochem. Pharmacol.* 89(2): 266–275. 2014.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.02.023>
87. *van Koppen C.J., Verbost P.M., van de Lagemaat R., Karstens W.J., Loozen H.J., van Achterberg T.A., van Amstel M.G., Brands J.H., van Doornmalen E.J., Wat J., Mulder S.J., Raafs B.C., Verkaik S., Hanssen R.G., Timmers C.M.* Signaling of an allosteric, nanomolar potent, low molecular weight agonist for the follicle-stimulating hormone receptor. *Biochem. Pharmacol.* 85(8): 1162–1170. 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.02.001>
88. *Timmers C.M., Karstens W.F., Grima Poveda P.M. Inventors; N.V. Organon.* Assignee 4-Phenyl-5-Oxo-1,4,5,6,7,8-Hexahydroquinoline Derivatives as Medicaments for the Treatment of Infertility. United States patent US WO2006/117370. 2006.
89. *Fares F.* The role of O-linked and N-linked oligosaccharides on the structure-function of glycoprotein hormones: development of agonists and antagonists. *Biochim. Biophys. Acta.* 1760: 560–567. 2006.
90. *Persani L.* Hypothalamic thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin biological activity. *Thyroid.* 8: 941–946. 1998.
91. *Tala H., Robbins R., Fagin J.A., Larson S.M., Tuttle R.M.* Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96(7): 2105–2111. 2011.
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-0305>
92. *Rani D., Kaiser S., Awasare S., Kamaldeep, Abhyankar A., Basu S.* Examining recombinant human TSH primed ¹³¹I therapy protocol in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: comparison with the traditional thyroid hormone withdrawal protocol. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 41(9): 1767–1780. 2014.
<https://doi.org/10.1007/s00259-014-2737-3>

93. *Schaarschmidt J., Huth S., Meier R., Paschke R., Jaeschke H.* Influence of the hinge region and its adjacent domains on binding and signaling patterns of the thyrotropin and follitropin receptor. *PLoS One*. 9(10): e111570. 2014.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111570>
94. *Brüser A., Schulz A., Rothmund S., Ricken A., Calebiro D., Kleinau G., Schöneberg T.* The activation mechanism of glycoprotein hormone receptors with implications in the cause and therapy of endocrine diseases. *J. Biol. Chem.* 291: 508–520. 2016.
95. *Krieger C.C., Perry J.D., Morgan S.J., Kahaly G.J., Gershengorn M.C.* TSH/IGF-1 Receptor Cross-Talk Rapidly Activates Extracellular Signal-Regulated Kinases in Multiple Cell Types. *Endocrinology*. 158(10): 3676–3683. 2017.
<https://doi.org/10.1210/en.2017-00528>
96. *Paik J.S., Kim S.E., Kim J.H., Lee J.Y., Yang S.W., Lee S.B.* Insulin-like growth factor-1 enhances the expression of functional TSH receptor in orbital fibroblasts from thyroid-associated ophthalmopathy. *Immunobiology*. 25: 151902. 2019.
<https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.151902>
97. *Derkach K.V., Bogush I.V., Berstein L.M., Shpakov A.O.* The influence of intranasal insulin on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in normal and diabetic rats. *Horm. Metab. Res.* 47(12): 916–924. 2015.
<https://doi.org/10.1055/s-0035-1547236>
98. *Smith T.J., Janssen J.A.M.J.L.* Insulin-like Growth Factor-I Receptor and Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Endocr. Rev.* 40(1): 236–267. 2019.
<https://doi.org/10.1210/er.2018-00066>
99. *Nakabayashi K., Matsumi H., Bhalla A., Bae J., Mosselman S., Hsu S.Y., Hsueh A.J.* Thyrostimulin, a heterodimer of two new human glycoprotein hormone subunits, activates the thyroid-stimulating hormone receptor. *J. Clin. Invest.* 109: 1445–1452. 2002.
100. *Wondisford F.E.* The thyroid axis just got more complicated. *J. Clin. Invest.* 109: 1401–1402. 2002.
101. *Baquedano M.S., Ciaccio M., Dujovne N., Herzovich V., Longueira Y., Warman D.M., Rivarola M.A., Belgorosky A.* Two novel mutations of the TSH-beta subunit gene underlying congenital central hypothyroidism undetectable in neonatal TSH screening. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95: E98–E103. 2010.
102. *McLachlan S.M., Rapoport B.* Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. *Thyroid*. 23(1): 14–24. 2013.
<https://doi.org/10.1089/thy.2012.0374>
103. *Bahn R.S.* Autoimmunity and Graves' disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 91:577–579. 2012.
104. *Sato S., Noh J.Y., Sato S., Suzuki M., Yasuda S., Matsumoto M., Kunii Y., Mukasa K., Sugino K., Ito K., Nagataki S., Taniyama M.* Comparison of efficacy and adverse effects between methimazole 15 mg+inorganic iodine 38 mg/day and methimazole 30 mg/day as initial therapy for Graves' disease patients with moderate to severe hyperthyroidism. *Thyroid*. 25: 43–50. 2015.
105. *Moore S., Jaeschke H., Kleinau G., Neumann S., Costanzi S., Jiang J.K., Childress J., Raaka B.M., Colson A., Paschke R., Krause G., Thomas C.J., Gershengorn M.C.* Evaluation of small-molecule modulators of the luteinizing hormone/choriogonadotropin and thyroid stimulating hormone receptors: structure-activity relationships and selective binding patterns. *J. Med. Chem.* 49: 3888–3896. 2006.
106. *Heitman L.H., Ijzerman A.P.* G protein-coupled receptors of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: a case for GnRH, LH, FSH, and GPR54 receptor ligands. *Med. Res. Rev.* 28: 975–1011. 2008.
107. *Neumann S., Gershengorn M.C.* Small molecule TSHR agonists and antagonists. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 72: 74–76. 2011.
108. *Lane J.R., Ijzerman A.P.* Allosteric approaches to GPCR drug discovery. *Drug Discov. Today Technol.* 10: 219–221. 2013.
109. *Neumann S., Nir E.A., Eliseeva E., Huang W., Marugan J., Xiao J., Dulcey A.E., Gershengorn M.C.* A Selective TSH receptor antagonist inhibits stimulation of thyroid function in female mice. *Endocrinology*. 155: 310–314. 2014.
110. *Neumann S., Padia U., Cullen M.J., Eliseeva E., Nir E.A., Place R.F., Morgan S.J., Gershengorn M.C.* An enantiomer of an oral small-molecule TSH receptor agonist exhibits improved pharmacologic properties. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 7: 105. 2016.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00105>
111. *Шпаков А.О.* Новые достижения в разработке и изучении механизмов действия низкомолекулярных агонистов рецепторов тиреотропного и лютеинизирующего гормонов. *Цитология*. 57(3): 167–176. 2015. [*Shpakov A.O.* New advances in the development and study of the mechanisms of action of low molecular weight agonists of thyrotropic and luteinizing hormone receptors. *Tsitologiya*. 57(3): 167–176. 2015.(In Russ)].

112. Neumann S., Huang W., Titus S., Krause G., Kleinau G., Alberobello A.T., Zheng W., Southall N.T., Inglese J., Austin C.P., Celi F.S., Gavrilova O., Thomas C.J., Raaka B.M., Gershengorn M.C. Small molecule agonists for the thyrotropin receptor stimulate thyroid function in human thyrocytes and mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 106: 12471–12476. 2009.
113. Allen M.D., Neumann S., Gershengorn M.C. Small-molecule thyrotropin receptor agonist activates naturally occurring thyrotropin-insensitive mutants and reveals their distinct cyclic adenosine monophosphate signal persistence. *Thyroid.* 21: 907–912. 2011.
114. Meyer Zu Horste M., Pateronis K., Walz M.K., Alesina P., Mann K., Schott M., Esser J., Eckstein A.K. The effect of early thyroidectomy on the course of active Graves' Orbitopathy (GO): A retrospective case study. *Horm. Metab. Res.* 48: 433–439. 2016.
115. Bahn R.S., Burch H.S., Cooper D.S., Garber J.R., Greenlee C.M., Klein I.L., Laurberg P., McDougall I.R., Rivkees S.A., Ross D., Sosa J.A., Stan M.N. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid.* 19: 673–674. 2009.
116. Neumann S., Place R.F., Krieger C.C., Gershengorn M.C. Future Prospects for the Treatment of Graves' Hyperthyroidism and Eye Disease. *Horm. Metab. Res.* 47: 789–796. 2015.
117. Hegedüs L., Smith T.J., Douglas R.S., Nielsen C.H. Targeted biological therapies for Graves' disease and thyroid-associated ophthalmopathy. Focus on B-cell depletion with Rituximab. *Clin. Endocrinol. (Oxford).* 74: 1–8. 2011.
118. Kahaly G.J., Shimony O., Gellman Y.N., Lytton S.D., Eshkar-Sebban L., Rosenblum N., Refaeli E., Kassem S., Ilany J., Naor D. Regulatory T-cells in Graves' orbitopathy: Baseline findings and immunomodulation by anti-lymphocyte globulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96: 422–429. 2011.
119. Chen H., Shan S.J.C., Mester T., Wei Y.-H., Douglas R.S. TSH-Mediated TNF α Production in Human Fibrocytes Is Inhibited by Teprotumumab, an IGF-1R Antagonist. *PLoS One.* 10:e0130322. 2015.
120. Smith T.J., Kahaly G.J., Ezra D.G., Fleming J.C., Dailey R.A., Tang R.A., Harris G.J., Antonelli A., Salvi M., Goldberg R.A., Gigantelli J.W., Couch S.M., Shriver E.M., Hayek B.R., Hink E.M., Woodward R.M., Gabriel K., Magni G., Douglas R.S. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.* 376: 1748–1761. 2017.
121. Gershengorn M.C., Neumann S. Update in TSH receptor agonists and antagonists. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97: 4287–4292. 2012.
122. Neumann S., Kleinau G., Costanzi S., Moore S., Jiang J.K., Raaka B.M., Thomas C.J., Krause G., Gershengorn M.C. A low-molecular-weight antagonist for the human thyrotropin receptor with therapeutic potential for hyperthyroidism. *Endocrinology.* 149: 5945–5950. 2008.
123. Neumann S., Eliseeva E., McCoy J.G., Napolitano G., Giuliani C., Monaco F., Huang W., Gershengorn M.C. A new small-molecule antagonist inhibits Graves' disease antibody activation of the TSH receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96: 548–554. 2011.
124. Turcu A.F., Kumar S., Neumann S., Coenen M., Iyer S., Chiriboga P., Gershengorn M.C., Bahn R.S. A small molecule antagonist inhibits thyrotropin receptor antibody-induced orbital fibroblast functions involved in the pathogenesis of Graves ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98: 2153–2159. 2013.
125. Marcinkowski P., Hoyer I., Specker E., Furkert J., Rutz C., Neuenschwander M., Sobottka S., Sun H., Nazare M., Berchner-Pfannschmidt U., von Kries J.P., Eckstein A., Schülein R., Krause G. A New Highly Thyrotropin Receptor-Selective Small-Molecule Antagonist with Potential for the Treatment of Graves' Orbitopathy. *Thyroid.* 29(1): 111–123. 2019. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0349>
126. Marcinkowski P., Kreuchwig A., Mendieta S., Hoyer I., Witte F., Furkert J., Rutz C., Lentz D., Krause G., Schülein R. Thyrotropin Receptor: Allosteric Modulators Illuminate Intramolecular Signaling Mechanisms at the Interface of Ecto- and Transmembrane Domain. *Mol. Pharmacol.* 96(4): 452–462. 2019. <https://doi.org/10.1124/mol.119.116947>
127. Shpakova E.A., Shpakov A.O., Chistyakova O.V., Moyseyuk I.V., Derkach K.V. Biological activity *in vitro* and *in vivo* of peptides corresponding to the third intracellular loop of thyrotropin receptor. *Dokl. Biochem. Biophys.* 433 :64–67. 2012. <https://doi.org/10.1134/S1607672912020020>
128. Деркач К.В., Шпакова Е.А., Бондарева В.М., Шпаков А.О. Исследование дозо-зависимости стимулирующего влияния пептида, производного рецептора тиреотропного гормона, на продукцию тиреоидных гормонов у крыс. *Трансляционная медицина.* 1(30): 15–21. 2015. [Derkach K.V., Shpakova E.A., Bondareva V.M., Shpakov A.O. A study of the dose dependence of the stimulating effect of a peptide, a derivative of the thyroid stimulating hormone receptor, on the production of thyroid hormones in rats. *Translational Medicine.* 1(30): 15–21. 2015. (In Russ)].
129. Derkach K.V., Shpakova E.A., Titov A.M., Shpakov A.O. Intranasal and intramuscular administration of lysine-palmitoylated peptide 612–627 of thyroid-stimulating hormone receptor increases the level of thyroid hormones in rats. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 21: 249–260. 2015.

The Endogenous and Synthetic Regulators of the Effector Components of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal and -Thyroid Axes

A. O. Shpakov*

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences, St.-Petersburg, Russia

*e-mail: alex_shpakov@list.ru

The activity of the peripheral components of the hypothalamic-pituitary-gonadal and -thyroid axes is regulated by the pituitary hormones, such as the gonadotropins and thyroid-stimulating hormone (TSH), which are secreted by specialized cells of the adenohypophysis. Luteinizing hormone (LH) and its homolog, chorionic gonadotropin (CG), realize their steroidogenic effects by binding to the LH/CG receptors located on the surface of the Leydig cells in the testes and the theca and granulosa cells of the mature follicle in the ovaries. Follicle-stimulating hormone (FSH) binds to the FSH receptors located on the surface of the Sertoli cells in the testes and the granulosa cells of primordial and maturing follicles in the ovaries, controlling the folliculogenesis, spermatogenesis and steroidogenesis. The TSH through the activation of TSH receptor stimulates the synthesis of thyroid hormones by thyrocytes in the thyroid gland. The gonadotropins (LH, CG, and FSH) and TSH bind with a high affinity to the extracellular domain of G-protein-coupled receptors specific to them, and activate several signaling cascades which are realized through the different types of G-proteins and β -arrestins. The recombinant and isolated from natural sources gonadotropins used to treat the reproductive dysfunctions and in the assisted reproductive technologies have several disadvantages, as a result of which the peptidic and low-molecular-weight regulators of the LH/CG and FSH receptors, which interact with the allosteric sites located in their transmembrane or intracellular domain are being developed. The use of adipokines, insulin family peptides, the antidiabetic drug metformin, which not only regulate and modulate the response of gonads to gonadotropins, but also themselves affect steroidogenesis and gamete maturation, opens up great prospects in the regulation of reproductive functions and in the control of fertility. In the case of TSH receptors, the most acute problem is the decrease in their increased activity in the autoimmune and oncological thyroid diseases and in endocrine ophthalmopathy. The most promising in this regard are the currently developed low-molecular-weight inversion agonists and neutral antagonists that interact with the allosteric site located in the transmembrane domain of TSH receptor. This review is devoted to modern advances in the development and study of the endogenous and synthetic regulators and modulators of the gonadotropin and TSH receptors, as well as their influence on the peripheral components of the hypothalamic-pituitary-gonadal and -thyroid axes.

Keywords: gonadotropin, thyroid-stimulating hormone, G-protein-coupled receptor, allosteric regulator, leptin, low-molecular-weight agonist, thyroid gland

ЦИТИРОВАТЬ:

Шпаков А.О. Эндогенные и синтетические регуляторы периферических звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной и -тиреоидной осей. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 106(6): 696–719.

DOI: 10.31857/S0869813920060126

TO CITE THIS ARTICLE:

Shpakov A.O. The Endogenous and Synthetic Regulators of the Effector Components of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal and -Thyroid Axes. Russian Journal of Physiology. 106(6): 696–719.

DOI: 10.31857/S0869813920060126