
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

К 85-летию со дня рождения профессора А.А. Филаретова

**ОТ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ
ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
К УЧАСТИЮ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ
В ГАСТРОПРОТЕКТИВНОМ ДЕЙСТВИИ
КОРТИКОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ФАКТОРА**

© 2022 г. Л. П. Филаретова¹, *, О. Ю. Морозова¹

¹*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия*
**E-mail: filaretovalp@infran.ru*

Поступила в редакцию 02.10.2022 г.
После доработки 24.10.2022 г.
Принята к публикации 27.10.2022 г.

Паравентрикулярное ядро гипоталамуса является главным источником кортикотропин-релизинг фактора (КРФ) в портальной системе гипофиза. КРФ играет ключевую роль в стрессорной реакции, активируя гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальную систему (ГГАКС) через каскад событий, кульминацией которых является выделение в кровь глюкокортикоидных гормонов. Несколько механизмов принимают участие в контроле активации ГГАКС, включая торможение системы по механизму обратной связи, который рассматривается как важный механизм регуляции продукции глюкокортикоидных гормонов. Помимо адаптивных физиологических реакций, в ответ на стресс могут развиваться и патологические соматические и психические нарушения, в том числе, поражения слизистой оболочки желудка, эрозии и язвы. При стрессе активируются как ulcerогенные, так и защитные механизмы слизистой оболочки желудка. Обзор нацелен на то, чтобы показать, как эндокринологический подход к решению гастроэнтерологических проблем способствовал выяснению роли ГГАКС в регуляции поддержания целостности слизистой оболочки желудка и привел к новым знаниям. Наши результаты о роли паравентрикулярного ядра гипоталамуса в активации ГГАКС и торможении системы по механизму обратной связи проложили путь к экспериментальным исследованиям, в ходе которых было установлено, что активация ГГАКС является гастропротективным компонентом стрессорной реакции, а глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся в ответ на стресс, действуют как гастропротективные, а не как ulcerогенные факторы, как это было общепринято. Эти данные позволили предположить, что глюкокортикоидные гормоны могут участвовать и в обеспечении гастропротективного действия КРФ. Полученные результаты подтвердили, что экзогенный КРФ может защищать слизистую оболочку желудка от стресс-индуцированного, а также индометацин-индуцированного повреждения за счет вовлечения глюкокортикоидных гормонов. Вместе эти данные являются убедительным аргументом в пользу гастропротективной роли активации ГГАКС.

Ключевые слова: паравентрикулярное ядро гипоталамуса, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система, стресс, кортикотропин-релизинг фактор, глюкокортикоидные гормоны, гастропротекция

DOI: 10.31857/S0869813922120044

В конце 70-х годов XX столетия, когда начинались наши научные исследования, о результатах которых пойдет речь в настоящем обзоре, еще не была расшифрована структура кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ). В связи с этим оставался не решенным вопрос о локализации в гипоталамусе КРФ – “первого медиатора стресса”, стимулирующего активацию гипофизарно-адренокортикальной системы (ГАКС) при стрессе, существование которого пророчески предсказал Ганс Селье [1].

В научной литературе того времени, посвященной гипоталамической регуляции ГАКС, дебатировался вопрос о том, является ли гипоталамическим центром, ответственным за стрессорную активацию данной системы и соответственно местом локализации КРФ-продуцирующих нейронов, медиобазальный гипоталамус или паравентрикулярное ядро гипоталамуса [2–4]. До выяснения структуры КРФ вопрос, главным образом, выяснялся путем разрушения или стимуляции гипоталамических ядер [5–7].

Расшифровкой структуры КРФ активно занялся ученик Селье Guillemin, который на пути этого поиска расшифровал структуру других гипоталамических рилизинг факторов (тиреотропин-рилизинг гормона и гонадотропин-рилизинг гормона), за что в 1977 г. вместе с Schally получил Нобелевскую премию [8, 9]. Структура КРФ была расшифрована в 1981 г. Vale [10]. КРФ оказался пептидом, включающим 41 аминокислотный остаток [11], который, как и предполагал Селье, стимулировал продукцию гипофизарного адренокортикотропного гормона (АКТГ) или кортикотропина и через АКТГ – синтез и секрецию глюкокортикоидных гормонов корой надпочечников [12, 13]. Позднее было выяснено, что КРФ взаимодействует с двумя типами КРФ-рецепторов: КРФ-рецепторами 1-го и 2-го типов (КРФ1- и КРФ2-рецепторами соответственно), которые кодируются двумя различными генами [14, 15]. Расшифровка структуры КРФ, клонирование КРФ1- и КРФ2-рецепторов [16], разработка их селективных антагонистов и агонистов [17, 18] открыли возможности для выяснения многих актуальных вопросов, ключевым из которых изначально являлся вопрос о гипоталамической локализации КРФ-продуцирующих нейронов. Использование этих новых возможностей убедительно доказало, что местом локализации КРФ-продуцирующих нейронов является паравентрикулярное ядро гипоталамуса [19, 20]. Было выяснено, что КРФ1-рецепторы, находящиеся на кортикотрофах гипофиза, опосредуют КРФ-индуцированную активацию ГАКС [12, 13].

Появление в арсенале исследователей агонистов и антагонистов КРФ-рецепторов позволило выявить широкое вовлечение КРФ сигнальных путей в регуляцию физиологических функций и в их интеграцию, а также в развитие патологических процессов в организме [15, 21–24]. Ключевым и активно развивающимся и в настоящее время направлением этих исследований является изучение вовлечения КРФ сигнальных путей в реализацию физиологических и патологических влияний стресса. Весомый вклад в развитие этого направления, и особенно в изучение участия КРФ сигнальных путей в реализации стрессорных влияний на желудочно-кишечный тракт, внесла ученица Селье Tache [25].

Среди превалирующих в литературе данных о вкладе КРФ в патологические эффекты стресса на желудочно-кишечный тракт имеется небольшое число работ, демонстрирующих возможность и позитивных, физиологических влияний экзогенного КРФ на желудок (гастропротективных влияний) [26–28]. Поскольку КРФ стимулирует активность ГАКС, приводя к повышению продукции глюкокортикоидных гормонов, то естественным было предположить вовлечение этих гормонов в опосредование выявленного гастропротективного действия экзогенного КРФ. Была предпринята попытка проверить такое предположение экспериментально на адреналэктомированных крысах, однако, полученные при этом результаты не позволили авторам сделать заключение о вовлечении глюкокортикоидных гормонов в гастропротективное действие КРФ [27], на этом проверка предположения и оста-

новилась. Отсутствие должного интереса к изучению вопроса об участии глюкокортикоидных гормонов в реализации гастропротективного действия КРФ мы объясняем традиционной в то время точкой зрения об ulcerогенном (а не гастропротективным) действии глюкокортикоидных гормонов вообще, и в частности глюкокортикоидов, продуцирующихся при стрессе [29, 30]. Результаты наших многолетних исследований, начатых в конце 80-х годов XX века, позволили пересмотреть эту общепринятую в течение нескольких десятилетий точку зрения и доказать возможность гастропротективного действия глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при стрессе [31–41]. Эти новые знания явились для нас убедительным основанием продолжить изучение вопроса об участии глюкокортикоидных гормонов в опосредовании гастропротективного действия КРФ. Полученные при этом результаты позволили заключить, что глюкокортикоидные гормоны принимают участие в реализации гастропротективного действия КРФ [42–46].

Цель настоящего обзора – на основании полученных нами результатов с учетом имеющихся данных литературы показать наш путь исследований от гипоталамической регуляции ГАКС к участию глюкокортикоидных гормонов в гастропротективном действии КРФ. В обзоре мы раскроем основные вехи этого пути, кратко обозначенные во введении.

ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Выдающаяся заслуга Селье, признававшего открытую Кенноном роль катехоламинов в обеспечении неспецифических ответов организма на чрезвычайные воздействия, состоит в открытии ключевой роли ГАКС в обеспечении этих ответов, названных им стрессом. Селье экспериментально доказал вовлечение переднего гипофиза в механизмы, ответственные за стимуляцию коры надпочечников и продукцию глюкокортикоидных гормонов при стрессе [47]. Помимо терминов “стресс” и “стрессор”, термины “кортикоиды”, “глюкокортикоиды” и “минералокортикоиды” также были введены Селье [48]. Более того, именно Селье открыл противовоспалительные свойства глюкокортикоидных гормонов и провоспалительные свойства минералокортикоидов, что является малоизвестным фактом [49].

Адекватные реакции ГАКС на стрессорные воздействия возможны благодаря контролю со стороны центральной нервной системы. Этому пониманию способствовала постановка Селье в 50-е годы прошлого века вопроса о “первом медиаторе стресса” – некоей субстанции нейронального происхождения, достигающей гипофиза и стимулирующей секрецию АКТГ [1]. Изучению проблемы центральной регуляции ГАКС уделялось внимание с 60-х годов прошлого столетия. Результаты исследований 60–70-х годов свидетельствовали об участии гиппокампа, миндалевидного комплекса, лимбической коры, ретикулярной формации ствола мозга в регуляции ГАКС [7]. При этом среди структур головного мозга, участвующих в центральной регуляции ГАКС, особо выделялся гипоталамус, поскольку именно здесь предполагалась локализация КРФ-продуцирующих нейронов, активация и торможение которых зависят от афферентной импульсации, поступающей к ним. Благодаря этой сигнализации обеспечиваются реакции ГАКС, адекватные сложившейся ситуации. Достаточно долго было общепринято, что ключевой областью гипоталамуса, ответственной за активацию ГАКС, является медиобазальный гипоталамус, и именно здесь локализованы КРФ-продуцирующие нейроны [2, 4, 7]. При этом до выяснения структуры КРФ заключения, главным образом, делались на основании результатов исследований, проводимых с использованием разрушения или стимуляции гипоталамических ядер [5, 7, 50], а также с регистрацией их электрической активности [51]. Конец 70-х–начало 80-х годов прошлого века – это

время, когда на смену прежней концепции о локализации КРФ-продуцирующих нейронов в медиобазальном гипоталамусе пришла новая, согласно которой такие нейроны скорее расположены вне медиобазального гипоталамуса, возможно, в паравентрикулярном ядре гипоталамуса.

Как раз в это время, в 1979 г., после окончания университета мы (первый автор этой статьи Л.П. Филаретова) подключились к исследованиям центральной регуляции ГАКС, проводимым в лаборатории экспериментальной эндокринологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН Анатолием Аркадьевичем Филаретовым и сотрудниками возглавляемой им группы [50, 51]. В 1979 г. А.А. Филаретов подытожил результаты своих предыдущих экспериментальных исследований в докторской диссертации “Гипоталамическая регуляция гипофизарно-адренкортикальной системы” и монографии “Нервная регуляция гипофизарно-адренкортикальной системы” [7]. Появление этой монографии, в которой эндокринологические вопросы были представлены в аспекте нейрофизиологии, Анатолий Аркадьевич объяснил желанием обратить внимание на нейрофизиологическую сторону эндокринологии. Монография базируется на данных автора об афферентной импульсации гипоталамуса и активности ГАКС, о роли центральной нервной системы в обеспечении стрессорной активации ГАКС, о механизмах обратной связи в регуляции ГАКС.

В рамках развития направления исследований А.А. Филаретова в нашей совместной работе мы сфокусировали внимание на вопросе о сравнительной роли паравентрикулярного ядра гипоталамуса и вентромедиального ядра медиобазального гипоталамуса в обеспечении активации и торможения ГАКС. Выбор этих гипоталамических ядер определялся тем, что паравентрикулярное ядро только начали рассматривать как возможное место локализации КРФ-продуцирующих нейронов, а вовлечение медиобазального гипоталамуса в регуляцию ГАКС уже было продемонстрировано в исследованиях А.А. Филаретова [7]. Естественно, что роль паравентрикулярного ядра в активации и торможении ГАКС представляла для нас первостепенный интерес, поскольку к началу наших исследований оставалась неизвестной.

Роль паравентрикулярного и вентромедиального ядра гипоталамуса в активации и торможении ГАКС мы изучали в хронических экспериментах на кроликах путем двустороннего разрушения этих ядер, а также регистрации их электрической активности. Состояние ГАКС оценивали по уровню глюкокортикоидных гормонов в плазме крови. В качестве стрессорного воздействия, активирующего ГАКС, использовали иммобилизацию в течение 1 ч. О торможении ГАКС судили на основании угнетения стрессорного гормонального ответа после введения кортизола. Угнетение стрессорного подъема уровня глюкокортикоидов в крови экзогенным гормоном, введенным до начала стрессорного воздействия, – наиболее распространенная модель экспериментов для исследования торможения ГАКС по механизму обратной связи [52]. Эксперименты начинали не ранее, чем через две недели после разрушения ядер или вживления электродов.

Результаты проведенных нами экспериментов показали, что у кроликов с разрушенным паравентрикулярным ядром стрессорная реакция на иммобилизацию выражена значительно слабее и наступает позднее по сравнению с таковой у животных с интактным мозгом (рис. 1а), [53, 54].

Полученные результаты свидетельствуют об участии паравентрикулярного ядра в стрессорной активации ГАКС и существенно дополняют данные других авторов, которые опередили нас по публикациям статей [3, 55, 56]. Их данные были получены на крысах и в экспериментах, проведенных достаточно рано после разрушения паравентрикулярного ядра. Для уменьшения влияния непосредственно самого хирургического воздействия, наши эксперименты проводились в более отдаленные

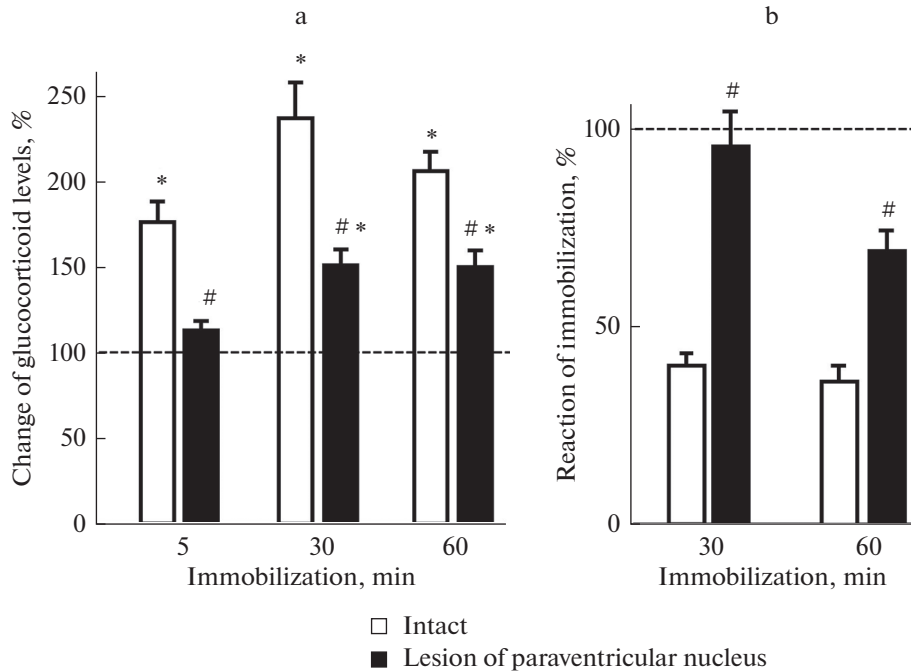


Рис. 1. Влияние разрушения паравентрикулярного ядра гипоталамуса на стресс-индуцированную активацию гипофизарно-адренкортикальной системы (а) и ее торможение по механизму обратной связи после введения кортизола (б) у кроликов. Стрессор – иммобилизация. На (а) – стресс-индуцированный уровень глюкокортикоидных гормонов в плазме крови по отношению к базальному, принятому за 100%; (б) стресс-индуцированный уровень глюкокортикоидных гормонов в плазме крови после введения кортизола по отношению к стресс-индуцированному уровню глюкокортикоидов у контрольных животных без введения кортизола, принятому за 100%. Обозначения: (а, б) intact – интактные животные, lesion of paraventricular nucleus – животные с разрушением паравентрикулярного ядра. Данные представлены как *mean* ± *SE*, количество случаев 12–36. Статистически значимые отличия при $p < 0.05$; * от 100%, # от интактных (intact).

сроки после разрушения ядер. К важному дополнению относится также выявленное нами не только уменьшение амплитуды стрессорного ответа после разрушения паравентрикулярного ядра, но и существенная задержка в его проявлении (рис. 1а) [53]. Результаты всех работ, выполненных с разрушением паравентрикулярного ядра гипоталамуса [3, 53, 55, 56], убедительно поддержали его важную роль в обеспечении стрессорной активации ГАКС. При этом хочется обратить внимание на работы проф. Gabor Makara из Института экспериментальной медицины в Будапеште [2, 3, 5], за исследованиями которого мы наблюдали в то время с особым интересом, поскольку признавали его лидерскую позицию в направлении этих исследований регуляции ГАКС с использованием разрушения и деафферентации гипоталамических ядер, не зная еще тогда, что впереди (начиная с 1993 г.) нас ожидает многолетнее успешное сотрудничество.

В унисон заключению о важной роли паравентрикулярного ядра в активации ГАКС, сделанному на основании работ с его разрушением, прозвучали и результаты наших исследований по регистрации электрической активности паравентрикулярного ядра при стрессорной иммобилизации кроликов. Согласно этим результа-

там при активации ГАКС происходит увеличение частоты разрядов нейронов паравентрикулярного ядра по сравнению с фоновой (до стресса). При этом увеличение частоты импульсов нейронов сопровождалось стрессорным повышением содержания глюкокортикоидных гормонов в крови [57]. До нашей работы электрическая активность паравентрикулярного ядра в связи с активностью ГАКС не изучалась.

Таким образом, результаты наших экспериментов с использованием двух подходов (не только разрушения паравентрикулярного ядра гипоталамуса, но и регистрации его нейрональной активности) убедительно свидетельствуют об участии паравентрикулярного ядра гипоталамуса в активации ГАКС.

Особое значение в исследованиях А.А. Филаретова, в том числе и наших совместных, придавалось изучению механизмов и закономерностей торможения ГАКС в силу его важности для регуляции [7, 58–60]. Накоплено много доказательств, что в паравентрикулярном ядре гипоталамуса замыкаются механизмы обратной связи [61–63]. Известно, что гормоны ГАКС (АКТГ и глюкокортикоидные гормоны) ингибируют продукцию КРФ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса за счет включения механизмов обратной связи, что является важным звеном регуляции ГАКС, обеспечивающим ее восстановление после стрессорной активации [64]. Глюкокортикоидные гормоны ингибируют как продукцию КРФ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, так и продукцию АКТГ в гипофизе. Известно, что КРФ-продуцирующие нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса экспрессируют глюкокортикоидные рецепторы, и глюкокортикоиды способны регулировать уровни транскрипции и экспрессии гена КРФ непосредственно в паравентрикулярном ядре [65]. К настоящему времени успех в выяснении регуляции ГАКС за счет торможения ее активности через механизмы обратной связи, а также через другие механизмы достигнут огромный [66–68]. Однако в конце 70-х годов прошлого века не только тонкие механизмы торможения ГАКС, но и гипоталамические ядра, вовлекающиеся в эти механизмы, оставались еще не известными.

Вот почему параллельно с изучением роли паравентрикулярного ядра в активации ГАКС мы выясняли его роль и в торможении системы по механизму обратной связи, используя те же подходы: разрушение ядра и регистрацию его электрической активности. Роль паравентрикулярного ядра в торможении ГАКС определялась путем сопоставления ингибирования стрессорной реакции ГАКС (на иммобилизацию в течение 1 ч) у интактных кроликов и животных с разрушенным паравентрикулярным ядром. Для торможения стрессорной активации ГАКС кроликам перед началом иммобилизации вводили кортизол в дозе (100 мкг/кг), которая была подобрана на основании результатов предварительного исследования. Как и следовало ожидать, у контрольных животных экзогенный кортизол по механизму отрицательной обратной связи вызывал ярко выраженное ингибирование стрессорного ответа ГАКС. В то же время разрушение паравентрикулярного ядра приводило к значительному уменьшению степени торможения ответа кортизолом, при этом на тридцатой минуте иммобилизации ингибирования стрессорной реакции ГАКС вообще не наблюдалось (рис. 1б) [53, 69]. Полученные результаты убедительно доказали участие паравентрикулярного ядра гипоталамуса в обеспечении торможения ГАКС по механизму обратной связи. В этом мы оказались первыми и по публикациям [53, 69]. Более того, нам удалось получить убедительное подтверждение этого факта и в экспериментах с регистрацией электрической активности паравентрикулярного ядра. Во время иммобилизации на фоне введенного кортизола (в условиях угнетения ГАКС) не только не наблюдалось увеличения частоты импульсов нейронов выше фоновой, но даже происходило ее значимое уменьшение ниже исходной [57].

Таким образом, результаты наших исследований с регистрацией электрической активности подтверждают данные, полученные в условиях разрушения паравентрикулярного ядра, о том, что это ядро участвует в обеспечении как активации, так

и торможения ГАКС. Эти данные позволили предположить, что активация нейронов паравентрикулярного ядра (возможно, КРФ-продуцирующих нейронов) обеспечивает возбуждение, а торможение этих нейронов – угнетение функции ГАКС. Для того чтобы выяснить, играет ли паравентрикулярное ядро доминирующую роль в регуляции ГАКС, мы сравнивали ее с ролью вентромедиального ядра медиобазального гипоталамуса в тех же экспериментальных условиях.

Результаты наших экспериментов с разрушением вентромедиального ядра гипоталамуса показали и его участие как в активации, так и в торможении ГАКС. При этом в отношении активации ГАКС мы подтвердили ранее полученные результаты, в том числе и А.А. Филаретова [7], а в отношении торможения ГАКС наши данные привнесли еще и существенный элемент новизны. Мы впервые показали участие вентромедиального ядра в торможении ГАКС при использовании физиологических доз естественных глюкокортикоидных гормонов [53].

Для сравнительной оценки роли паравентрикулярного ядра и вентромедиального ядра гипоталамуса в регуляции ГАКС сравнивали влияние разрушения каждого из этих ядер на стрессорную активацию ГАКС, а также на торможение стрессорной реакции ГАКС по механизму обратной связи. Главная новизна наших результатов, полученных при этом, заключается в том, что разрушение паравентрикулярного ядра вызывает большее угнетение как активации, так и торможения ГАКС по механизму обратной связи, чем разрушение вентромедиального ядра. Полученные данные свидетельствуют о том, что паравентрикулярное ядро гипоталамуса вносит больший вклад как в активацию, так и торможение ГАКС по сравнению с вентромедиальным ядром [53].

Следующий вопрос, который мы поставили, – как обеспечивается активация ГАКС этими ядрами, имеют ли эти ядра независимый друг от друга выход или нет, иными словами, соединены они параллельно или последовательно. Для выяснения этого вопроса мы сравнивали эффект разрушения обоих ядер на активацию ГАКС с эффектом разрушения только паравентрикулярного ядра, которое, как мы выяснили, вызывает наибольшее угнетение стрессорной реакции. Согласно полученным данным, разрушение двух ядер (паравентрикулярного и вентромедиального) не приводит к большему снижению стрессорной активности ГАКС по сравнению с разрушением только паравентрикулярного ядра [53]. Эти результаты свидетельствуют в пользу того, что паравентрикулярное и вентромедиальное ядра гипоталамуса соединены последовательно при активации ГАКС. Данные литературы, полученные на крысах с деафферентацией медиобазального гипоталамуса, также свидетельствуют в пользу такого заключения [70].

Таким образом, около 40 лет назад на основании полученных экспериментальных данных, в том числе и наших, стало очевидно, что главным регулятором продукции глюкокортикоидов, гормонов конечного звена ГГАКС, является паравентрикулярное ядро гипоталамуса, именно здесь локализованы КРФ-продуцирующие нейроны. Реализуя эту функцию, паравентрикулярное ядро суммирует разнообразную информацию, поступающую как из внешних, так и из внутренних источников, в секреторный сигнал к коре надпочечников [71], благодаря чему обеспечиваются реакции ГАКС, адекватные сложившейся ситуации. За последние 40 лет был пройден путь от выяснения основного гипоталамического источника КРФ-продуцирующих нейронов до тонких механизмов, лежащих в основе регуляции ГАКС [67, 68]. По понятной причине к названию гипофизарно-адренкортикальная система добавился гипоталамический уровень, в результате начали использовать новое название – гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система (ГГКАС), к нему мы и переходим.

Важный вклад в понимание функционирования ГГКАС вносят работы А.А. Филаретова о принципах и закономерностях функционирования ГГКАС, определяю-

щих адаптационные возможности организма [72, 73], о функциональном значении многозвеньевое построения гипоталамо-гипофизарно нейроэндокринных систем [73]. А.А. Филаретов выдвинул и обосновал (на примере ГГАКС) концепцию о значении и преимуществах построения нейроэндокринных систем из трех эфферентных гормональных звеньев [73]. Преимущества нейроэндокринной системы, построенной из трех гормональных звеньев, А.А. Филаретов видел в том, что: 1) система работает как биохимический усилитель (усиление сигнала в 100 тысяч раз по массе гормона); 2) система имеет несколько контуров регуляции; 3) обладает возможностью использования гормонов каждого звена для управления не только данной системой, но и другими функциями организма [73].

К вопросу “возможности использования гормонов каждого звена (КРФ и глюкокортикоидов) для управления не только данной системой, но и другими функциями организма”, мы обратимся в следующей главе.

УЧАСТИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ГАСТРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ КОРТИКОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ФАКТОРА

Роль КРФ не ограничивается исключительно нейроэндокринной регуляцией ГГАКС [14]. КРФ – важный медиатор физиологических и патофизиологических процессов в центральной нервной системе, сердечно-сосудистой, иммунной, репродуктивной и пищеварительной системах [15]. Значительный прогресс достигнут в понимании вклада КРФ сигнальных путей в патологические эффекты стресса на желудочно-кишечный тракт [14, 25]. Среди большого количества публикаций о вкладе КРФ в механизмы патологического влияния стресса на желудочно-кишечный тракт совсем немного работ, демонстрирующих физиологическое действие КРФ на желудок. Это работы о гастропротективном действии КРФ, опубликованные в первой половине 90-х годов прошлого века [26–28, 74, 75]. Годы этих публикаций свидетельствуют об угасании интереса к этим физиологическим эффектам.

В ходе анализа литературы мы обнаружили, что не только механизмы, но и сам по себе гастропротективный эффект КРФ изучен недостаточно. Гастропротективное действие КРФ было выявлено у крыс только в стрессорных ulcerогенных моделях: иммобилизации в условиях холода в течение 3–4 ч [26, 28, 75] и иммобилизации в условиях погружения в охлажденную воду в течение 2–4 ч [27, 74]. При этом гастропротективное действие КРФ было продемонстрировано при его центральном введении. Данные литературы о гастропротективном действии КРФ при его периферическом введении противоречивы [27, 74]. Это обстоятельство определило наш выбор в отношении использования внутрибрюшинного введения КРФ. Результаты наших исследований на крысах убедительно демонстрируют возможность проявления гастропротективного действия КРФ при его периферическом введении, причем как в стрессорной ulcerогенной модели (иммобилизации в условиях холода в течение 3 ч) [42, 43, 76], так и в индометациновой ulcerогенной модели, а также и при ишемии–реперфузии желудка [42]. В нашей работе периферическое введение КРФ приводило к уменьшению эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка при введении в малых дозах: 1.25 или 2.5 мкг/кг [42, 43]. Введение КРФ в этих дозах не только оказывало гастропротективное влияние, но и приводило к повышению уровня кортикостерона в крови у крыс. Эти результаты свидетельствовали в пользу возможности вклада глюкокортикоидных гормонов в обеспечение гастропротективного действия КРФ.

Сделать такое предположение было для нас естественным еще и потому, что в это время мы имели убедительные собственные доказательства гастропротективного действия глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся в ответ на острое

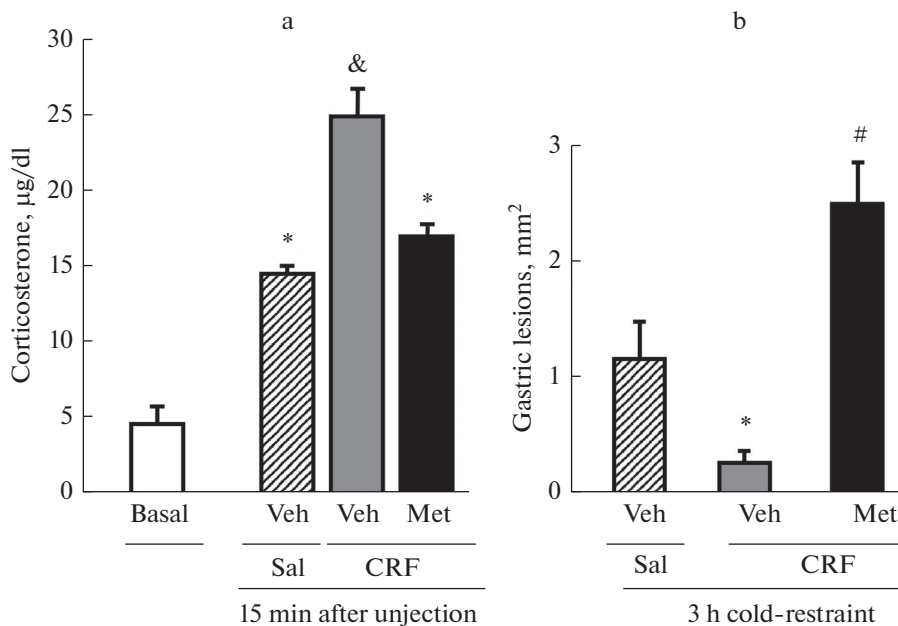


Рис. 2. Влияние метирапона на КРФ-индуцированное повышение уровня кортикостерона в крови (а) и защитный эффект КРФ от повреждений слизистой оболочки желудка, индуцированных трехчасовой иммобилизацией в условиях холода (б) у крыс. Обозначения: (а) Basal – базальный, Met (Metirapone) – метирапон, Veh (Vehicle) – растворитель метирапона, CRF – КРФ, Sal (Saline) – физиологический раствор (растворитель КРФ); (б) 3 h cold-restraint – трехчасовая иммобилизация в условиях холода, остальные как на (а). Данные представлены как *mean* ± *SE*, количество случаев 7–8. Статистически значимые отличия при $p < 0.05$; (а) * от Basal, & от всех групп (б) * от Veh & Sal, # от всех групп.

стрессорное воздействие [31, 32, 41, 33–40]. Эти результаты явились для нас убедительным основанием продолжить изучение вопроса об участии глюкокортикоидных гормонов в опосредовании гастропротективного действия КРФ.

Для проверки этого предположения мы использовали два подхода, направленных: 1) на ингибирование продукции кортикостерона, продуцирующегося в ответ на введение КРФ метирапоном и 2) на блокаду глюкокортикоидных рецепторов. Предварительное введение метирапона предотвращало индуцированное КРФ повышение уровня кортикостерона в крови (рис. 2а) и приводило к отмене гастропротективного действия КРФ в условиях ulcerогенной стрессорной модели у крыс (рис. 2б) [42, 43]. Более того, в этих условиях наблюдалось усугубление ulcerогенного действия стрессора (рис. 2б).

Блокада глюкокортикоидных рецепторов их антагонистом RU-38486 также сопровождалась предотвращением гастропротективного действия КРФ в стрессорной модели [43]. Эти результаты хорошо согласуются с данными, полученными нами в условиях индометациновой ulcerогенной модели и вместе свидетельствуют о вовлечении глюкокортикоидных гормонов в гастропротективное действие КРФ в стрессорной и индометациновой ulcerогенных моделях у бодрствующих крыс. Поскольку, как известно, активирующее влияние КРФ на ГАКС осуществляется через КРФ1-рецепторы [12, 13], то это свидетельствует о вовлечении КРФ1 сигнального пути в гастропротективное действие КРФ в этих условиях.

В ulcerогенной модели ишемии–реперфузии у наркотизированных крыс мы не смогли сделать такие же заключения о механизмах, опосредующих гастропротективное действие КРФ, поскольку введение метирапона не влияло на гастропротективное действие КРФ в этом случае [42]. Вместе с тем гастропротективное действие КРФ в модели ишемии–реперфузии устранялось после введения неспецифического антагониста КРФ–рецепторов адрессина и специфического антагониста КРФ₂-рецепторов адрессина₂-Б, что свидетельствует о вовлечении КРФ₂ сигнального пути в обеспечение гастропротекции в этих условиях [42].

Полученные в работе результаты свидетельствуют о возможности вовлечения в реализацию гастропротективного действия КРФ как глюкокортикоидных гормонов и КРФ₁-рецепторов, так и КРФ₂-рецепторов. Вопрос о вкладе КРФ₁ и КРФ₂ сигнальных путей в гастропротективное действие КРФ ранее не исследовался. Выяснение причин, которыми может быть обусловлено преобладание участия того или иного сигнального пути в обеспечении гастропротективного действия КРФ, а также исследование возможного взаимодействия этих сигнальных путей важно не только для понимания механизмов гастропротективного действия КРФ, но также и для более глубокого понимания механизмов регуляции ГГАС. В дополнение к тому, что КРФ₁ сигнальный путь признается основным в активации ГГАС, имеются факты, свидетельствующие о вкладе КРФ₂ сигнального пути в ингибирование ГГАС [13]. Тем не менее, вопрос о взаимодействии КРФ₁ и КРФ₂ сигнальных путей в регуляции ГГАС при стрессе остается малоизученным и требует дальнейших исследований. Значимость этих исследований определяется той важнейшей ролью, которая принадлежит КРФ в интеграции функционирования различных систем организма при стрессе [77, 78].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об участии глюкокортикоидных гормонов в реализации гастропротективного действия экзогенного КРФ [42–46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вспоминая А.А. Филаретова, хочется повторить его слова, которыми он вспоминал своего учителя Д.Г. Квасова: “Ближайший ученик А.А. Ухтомского, физиолог огромной эрудиции, экспериментатор и теоретик, Дмитрий Григорьевич (Квасов) был самым ярким человеком, встретившимся мне, он навсегда стал образцом Ученого и определил мои дальнейшие научные интересы”. Даром судьбы для каждого начинающего путь в науке, несомненно, является встреча с научным руководителем – Ученым. Мы благодарны судьбе, что такой дар у нас был, что была возможность пройти настоящую научную школу, ненавязчивую, с принципом воспитания собственным примером увлеченности наукой, научной честности и принципиальности, с высокой “планкой” и проверкой полученных результатов публикациями в известных международных журналах.

Как настоящий ученый, Анатолий Аркадьевич видел новые важные перспективы для исследований и обладал поразительной способностью обобщать научные факты до уровня серьезных концепций [7, 72, 79].

А.А. Филаретов был открыт новым идеям и своих учеников, и если принимал их и давал “добро” на их развитие, то всячески поддерживал и активно участвовал в этом развитии. Так случилось с совершенно новым для эндокринологической лаборатории направлением исследований о влиянии глюкокортикоидных гормонов на слизистую оболочку желудка и с выяснением принципиально важного вопроса: действительно ли глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при стрессе, являются ulcerогенными гормонами, как это было общепринято в течение почти четырех десятилетий.

В обзоре мы старались продемонстрировать, как эндокринологический подход к решению гастроэнтерологических проблем способствовал выяснению роли ГГАС в регуляции поддержания целостности слизистой оболочки желудка и привел к новым знаниям. Наши результаты о роли паравентрикулярного ядра гипоталамуса в активации ГГАС и, особенно, торможении системы по механизму обратной связи проложили путь к экспериментальным исследованиям, в ходе которых было установлено, что активация ГГАС является гастропротективным компонентом стрессорной реакции, а глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся в ответ на стресс, действуют как гастропротективные, а не как ulcerогенные факторы, как это было общепринято. Эти данные позволили предположить, что глюкокортикоидные гормоны могут участвовать и в обеспечении гастропротективного действия КРФ. Полученные результаты подтвердили, что экзогенный КРФ может защищать слизистую оболочку желудка от стресс-индуцированного, а также индометацин-индуцированного повреждения за счет вовлечения глюкокортикоидных гормонов. Вместе эти данные являются убедительным аргументом в пользу гастропротективной роли активации ГГАС.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта НЦМУ (соглашение № 075-15-2020-921 от 13.11.2020) Павловский центр “Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Написание и редактирование рукописи (Л.П.Ф.), работа с литературой и рисунками (О.Ю.М.).

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаем благодарность сотрудникам лаборатории экспериментальной эндокринологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, которые работали под руководством Анатолия Аркадьевича Филаретова, продолжали участие в развитии направлений исследований, которым посвящен обзор: Багаевой Татьяне Ростиславовне, Подвижной Татьяне Трофимовне, Ярушкиной Наталье Ильиничне, Колбасовой Татьяне Ивановне, Никифоровой Альбине Михайловне.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Selye H* (1976) Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. *Can Med Assoc J* 115: 53–56.
2. *Makara GB, Stark E, Kártész M, Fellinger E, Rappay G, Szabó D* (1980) Effect of electrical stimulation of the neurohypophysis on ACTH release in rats with hypothalamic lesions. *Neuroendocrinology* 31: 237–243. <https://doi.org/10.1159/000123081>
3. *Makara GB, Stark E, Kartesz M* (1981) Effects of paraventricular lesions on stimulated ACTH release and CRF in stalk-median eminence of the rat. *Am J Physiol* 240: 441–446. <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.1981.240.4.E441>
4. *Szenhágóthai J, Flerkó B, Mess B, Halász K* (1968) Hypothalamic control of the anterior pituitary. Budapest. Akadémiai kiadó.
5. *Makara GB, Antoni FA, Stark E* (1982) Electrical stimulation in the rat of the supraoptic nucleus: failure to alter plasma corticosterone after surgical lesioning of the paraventricular nucleus.

- Neurosci Lett 30: 269–273.
[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(82\)90411-6](https://doi.org/10.1016/0304-3940(82)90411-6)
6. *Bruhn TO, Plotsky PM, Valet WW* (1984) Effect of paraventricular lesions on corticotropin-releasing factor (CRF)-like immunoreactivity in the stalk-median eminence: studies on the adrenocorticotropin response to ether stress and exogenous CRF. *Endocrinology* 114: 57–62.
<https://doi.org/10.1210/ENDO-114-1-57>
 7. *Филаретов АА* (1979) Нервная регуляция гипофизарно-адренкортикальной системы. Л. Наука. [*Filaretov AA* (1979) Nervous regulation of the pituitary-adrenocortical system. L. Nauka. (In Russ)].
 8. *Raju TN* (2000) The Nobel chronicles. 1999: Günter Blobel (b 1936). *Lancet* (London, England) 356: 436.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)73589-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)73589-3)
 9. *Taché Y, Brunhuber S* (2008) From Hans Selye's discovery of biological stress to the identification of corticotropin-releasing factor signaling pathways: implication in stress-related functional bowel diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1148: 29–41.
<https://doi.org/10.1196/ANNALS.1410.007>
 10. *Bittencourt JC* (2013) The tale of a person and a peptide: Wylie W. Vale Jr. and the role of corticotropin-releasing factor in the stress response. *J Chem Neuroanat* 54: 1–4.
<https://doi.org/10.1016/J.JCHEMNEU.2013.04.005>
 11. *Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J* (1981) Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 213: 1394–1397.
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.6267699>
 12. *Bale TL, Vale WW* (2004) CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44: 525–557.
<https://doi.org/10.1146/ANNUREV.PHARMTOX.44.101802.121410>
 13. *Rivier CL, Grigoriadis DE, Rivier JE* (2003) Role of corticotropin-releasing factor receptors type 1 and 2 in modulating the rat adrenocorticotropin response to stressors. *Endocrinology* 144: 2396–2403.
<https://doi.org/10.1210/en.2002-0117>
 14. *Stengel A, Taché Y* (2010) Corticotropin-releasing factor signaling and visceral response to stress. *Exp Biol Med* (Maywood) 235: 1168–1178.
<https://doi.org/10.1258/EBM.2010.009347>
 15. *Vasconcelos M, Stein DJ, Gallas-Lopes M, Landay L, R de Almeida RMM* (2020) Corticotropin-releasing factor receptor signaling and modulation: implications for stress response and resilience. *Trends Psychiatry Psychother* 42: 195–206.
<https://doi.org/10.1590/2237-6089-2018-0027>
 16. *Perrin MH, Vale WW* (1999) Corticotropin releasing factor receptors and their ligand family. *Ann N Y Acad Sci* 885: 312–328.
<https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.1999.TB08687.X>
 17. *Rivier JE, Kirby DA, Lahrachi SL, Corrigan A, Vale WW, Rivier CL* (1999) Constrained corticotropin releasing factor antagonists (astressin analogues) with long duration of action in the rat. *J Med Chem* 42: 3175–3182.
<https://doi.org/10.1021/JM9902133>
 18. *Rivier JE, Rivier CL* (2014) Corticotropin-releasing factor peptide antagonists: design, characterization and potential clinical relevance. *Front Neuroendocrinol* 35: 161–170.
<https://doi.org/10.1016/J.YFRNE.2013.10.006>
 19. *Liposits Z, Paull WK, Sédáló G, Vigh S* (1985) Evidence for local corticotropin releasing factor (CRF)-immunoreactive neuronal circuits in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus. An electron microscopic immunohistochemical analysis. *Histochemistry* 83: 5–16.
<https://doi.org/10.1007/BF00495294>
 20. *Sawchenko PE, Imaki T, Potter E, Kovács K, Imaki J, Vale W* (1993) The functional neuroanatomy of corticotropin-releasing factor. *Ciba Found Symp* 172: 5–21.
<https://doi.org/10.1002/9780470514368.CH2>
 21. *Kovács KJ* (2013) CRH: the link between hormonal-, metabolic- and behavioral responses to stress. *J Chem Neuroanat* 54: 25–33.
<https://doi.org/10.1016/J.JCHEMNEU.2013.05.003>
 22. *Deussing JM, Chen A* (2018) The Corticotropin-Releasing Factor Family: Physiology of the Stress Response. *Physiol Rev* 98: 2225–2286.
<https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00042.2017>
 23. *Jiang Z, Rajamanickam S, Justice NJ* (2019) CRF signaling between neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN) coordinates stress responses. *Neurobiol Stress* 11: 100192.
<https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2019.100192>
 24. *Lichlyter DA, Krumm ZA, Golde TA, Doré S* (2022) Role of CRF and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in stroke: revisiting temporal considerations and targeting a new generation of

- therapeutics. FEBS J.
<https://doi.org/10.1111/FEBS.16380>
25. Tache Y, Larauche M, Yuan P-Q, Million M (2018) Brain and Gut CRF Signaling: Biological Actions and Role in the Gastrointestinal Tract. *Curr Mol Pharmacol* 11: (1): 51–71.
<https://doi.org/10.2174/1874467210666170224095741>
 26. Gunion MW, Kauffman GL, Tache Y (1990) Intrahypothalamic corticotropin-releasing factor elevates gastric bicarbonate and inhibits stress ulcers in rats. *Am J Physiol* 258 (Pt 1): G152–G157.
<https://doi.org/10.1152/AJPGI.1990.258.1.G152>
 27. Shibasaki T, Yamauchi N, Hotta M, Masuda A, Oono H, Wakabayashi I, Ling N, Demura H (1990) Brain corticotropin-releasing factor acts as inhibitor of stress-induced gastric erosion in rats. *Life Sci* 47: 925–932.
[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(90\)90539-4](https://doi.org/10.1016/0024-3205(90)90539-4)
 28. Wang L, Cardin S, Martínez V, Taché Y (1996) Intracerebroventricular CRF inhibits cold restraint-induced c-fos expression in the dorsal motor nucleus of the vagus and gastric erosions in rats. *Brain Res* 736: 44–53.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00726-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00726-3)
 29. Robert A, Nezamis JE (1958) Ulcerogenic property of steroids. *Proc Soc Exp Biol Med* 99: 443–447.
<https://doi.org/10.3181/00379727-99-24378>
 30. Martínek J, Hlavova K, Zavada F, et al (2010) “A surviving myth”—corticosteroids are still considered ulcerogenic by a majority of physicians. *Scand J Gastroenterol* 45: 1156–1161.
<https://doi.org/10.3109/00365521.2010.497935>
 31. Филаретова ЛП (1990) Зависимость формирования стрессорных язв желудка от функции гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы. *Физиол журн СССР им ИМ Сеченова* 76: 1594–600. [Filaretova LP (1990) The dependence of the formation of stress stomach ulcers on the function of the hypothalamo-hypophyseal-adrenal cortical system. *Fiziol Zh SSSR im IM Sechenova* 76: 1594–1600. (In Russ)].
 32. Филаретова ЛП, Филаретов АА (1992) Влияние больших доз кортикостероидов на язвообразование в желудке: новая гипотеза. *Физиол журн СССР им ИМ Сеченова* 78(10): 77–83. [Filaretova LP, Filaretov AA (1992) The effect of large doses of corticosteroids on stomach ulcer formation: a new hypothesis. *Fiziol Zh SSSR im IM Sechenova* 78(10): 77–83. (In Russ)].
 33. Филаретова ЛП (1995) Стрессорные язвы желудка: защитная роль гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 81(3): 50–60. [Filaretova LP (1995) Gastric stress ulcers: the protective role of hormones of the hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical system. *Russ J Physiol* 81(3): 50–60. (In Russ)].
 34. Filaretova LP, Filaretov AA, Makara GB (1998) Corticosterone increase inhibits stress-induced gastric erosions in rats. *Am J Physiol* 274: G1024–G1030.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.274.6.G1024>
 35. Filaretova L, Bagaeva T, Podvigina T, Makara G (2001) Various ulcerogenic stimuli are potentiated by glucocorticoid deficiency in rats. *J Physiol (Paris)* 95: 59–65.
[https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(01\)00069-9](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(01)00069-9)
 36. Filaretova LP, Bagaeva TR, Amagase K, Takeuchi K (2008) Contribution of glucocorticoids to protective influence of preconditioning mild stress against stress-induced gastric erosions. *Ann N Y Acad Sci* 1148: 209–212.
<https://doi.org/10.1196/annals.1410.005>
 37. Filaretova L (2017) Gastroprotective Effect of Stress Preconditioning: Involvement of Glucocorticoids. *Curr Pharm Des* 23: 3923–3927.
<https://doi.org/10.2174/1381612823666170215145125>
 38. Filaretova L (2006) The hypothalamic-pituitary-adrenocortical system: Hormonal brain-gut interaction and gastroprotection. *Auton Neurosci* 125: 86–93.
<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2006.01.005>
 39. Filaretova L, Podvigina T, Yarushkina N (2020) Physiological and Pharmacological Effects of Glucocorticoids on the Gastrointestinal Tract. *Curr Pharm Des* 26: 2962–2970.
<https://doi.org/10.2174/1381612826666200521142746>
 40. Filaretova L, Podvigina T, Bagaeva T, Bobryshev P, Takeuchi K (2007) Gastroprotective role of glucocorticoid hormones. *J Pharmacol Sci* 104: 195–201.
<https://doi.org/10.1254/jphs.cp0070034>
 41. Filaretova L, Podvigina T, Bagaeva T, Morozova O (2014) From Gastroprotective to Ulcerogenic Effects of Glucocorticoids: Role of Long-Term Glucocorticoid Action. *Curr Pharm Des* 20: 1045–1050.
<https://doi.org/10.2174/13816128113199990419>
 42. Филаретова ЛП, Багаева ТР, Морозова ОЮ (2012) Гастропротективное действие кортикотропин-релизинг фактора (КРФ): вовлечение глюкокортикоидов и рецепторов КРФ 2-го типа. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 98(12): 1555–1566. [Filaretova LP, Bagaeva TP,

- Morozova OIu* (2012) Gastroprotective action of corticotropin-releasing factor (CRF): involvement of glucocorticoids and CRF receptors type 2. *Russ J Physiol* 98(12): 1555–1566. (In Russ)].
43. *Filaretova L, Bagaeva T, Morozova O* (2012) Stress and the stomach: Corticotropin-releasing factor may protect the gastric mucosa in stress through involvement of glucocorticoids. *Cell Mol Neurobiol* 32: 829–836.
<https://doi.org/10.1007/s10571-012-9800-z>
 44. *Filaretova L, Bagaeva T* (2016) The Realization of the Brain–Gut Interactions with Corticotropin–Releasing Factor and Glucocorticoids. *Curr Neuropharmacol* 14(8): 876–881.
<https://doi.org/10.2174/1570159x14666160614094234>
 45. *Filaretova LP* (2018) The Contribution of corticotropin-releasing factor to gastroprotection. *Neurochem J* 12 (2): 127–129.
<https://doi.org/10.1134/S1819712418020046>
 46. *Filaretova LP, Morozova OY, Yarushkina NI* (2021) Peripheral corticotropin-releasing hormone may protect the gastric musosa against indometacin-induced injury through involvement of glucocorticoids. *J Physiol Pharmacol* 72: 1–10.
<https://doi.org/10.26402/JPP.2021.5.06>
 47. *Селье Г* (1960) Очерки об адаптационном синдроме. Москва. Медгиз. [Selye H (1960) The Story of the adaptation syndrome. Moscow. Medgiz. (In Russ)].
 48. *Szabo S* (1998) Hans Selye and the development of the stress concept. Special reference to gastroduodenal ulcerogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 851: 19–27.
<https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.1998.TB08972.X>
 49. *Szabo S, Tache Y, Somogyi A* (2012) The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief “letter” to the editor# of nature. *Stress* 15: 472–478.
<https://doi.org/10.3109/10253890.2012.710919>
 50. *Filaretov AA* (1976) The afferent input and functional organization of the hypothalamus in reactions regulating pituitary-adreno-cortical activity. *Brain Res* 107: 39–54.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(76\)90094-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(76)90094-9)
 51. *Filaretov AA, Vassilevskaya LV* (1978) Electrical activity of hypothalamus during activation of pituitary-adrenocortical system. *Brain Res* 156: 67–74.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90079-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90079-3)
 52. *Филаретова ЛП, Подвигина ТТ, Багаева ТР, Филаретов АА* (1995) Длительное угнетение функции гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы у крыс. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 81: 24–31. [*Filaretova LP, Podvigina TT, Bagaeva TR, Filaretov AA* (1995) The long-term depression of the function of the hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical system in rats. *Russ J Physiol* 81: 24–31. (In Russ)].
 53. *Filaretov AA, Filaretova LP* (1985) Role of the paraventricular and ventromedial hypothalamic nuclear areas in the regulation of the pituitary-adrenocortical system. *Brain Res* 342: 135–140.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)91361-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)91361-7)
 54. *Филаретова ЛП* (1985) Роль паравентрикулярного и вентромедиального ядер гипоталамуса в активации гипофизарно-адренкортикальной системы. *Физиол журн СССР им ИМ Сеченова* 71: 1063–1066. [*Filaretova LP* (1985) Role of the paraventricular and ventromedial nuclei of the hypothalamus in activating the hypophyseal-adrenocortical system. *Fiziol Zh SSSR im IM Sechenova* 71: 1063–1066. (In Russ)].
 55. *Baertschi AJ, Bény JL, Gähwiler B* (1982) Hypothalamic paraventricular nucleus is a privileged site for brain-pituitary interaction in long-term tissue culture. *Nature* 295: 145–147.
<https://doi.org/10.1038/295145A0>
 56. *Ixart G, Alonso G, Szafarczyk A, Malaval F, Nouguiet-Soule J, Assenmacher J* (1982) Adrenocorticotrophic regulations after bilateral lesions of the paraventricular or supraoptic nuclei and in Brattleboro rats. *Neuroendocrinology* 35: 270–276.
<https://doi.org/10.1159/000123393>
 57. *Филаретов АА, Филаретова ЛП, Богданов АИ* (1985) Электрическая активность паравентрикулярного ядра гипоталамуса при возбуждении и торможении гипофизарно-адренкортикальной системы. *Докл Акад Наук СССР* 281: 230–232. [*Filaretov AA, Filaretova LP, Bogdanov AI* (1985) Electrical activity of the paraventricular hypothalamic nucleus during excitation and inhibition of the hypophyseal-adrenal cortex system. *Dokl Akad Nauk SSSR* 281: 230–232. (In Russ)].
 58. *Филаретов АА, Филаретова ЛП* (1984) Роль гипоталамуса в торможении гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы по механизму обратной связи. *Бюлл эксп биол мед* 97(5): 519–520. [*Filaretov AA, Filaretova LP* (1984) Role of the hypothalamus in inhibiting the hypophysis-adrenal cortex system through the feedback mechanism *Biull Eksp Biol Med* 97(5): 519–520. (In Russ)].
 59. *Филаретов АА, Балашов ЮГ, Ярушкина НИ, Подвигина ТТ* (1988) Роль гипофиза и гипоталамуса в регуляции обратной связи гипофизарно-адренкортикальной системы. *Физиол журн СССР им ИМ Сеченова* 74: 124–129. [*Filaretov AA, Balashov YuG, Yarushkina NI, Podvigina TT* (1988) Role of the hypophysis and hypothalamus in the control of feedback of the hypophyseal-adrenocortical system. *Fiziol Zh SSSR im IM Sechenova* 74: 124–129. (In Russ)].

60. *Filaretov AA, Balashov YG, Yarushkina NI, Podvigina TT* (1988) Corticosteroid Feedback: II. Role of Hypothalamus and Hypophysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 91(2): 149–154. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1210737>
61. *Sawchenko PE* (1987) Adrenalectomy-induced enhancement of CRF and vasopressin immunoreactivity in parvocellular neurosecretory neurons: anatomic, peptide, and steroid specificity. *J Neurosci* 7: 1093–1106. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.07-04-01093.1987>
62. *Harbuz MS, Lightman SL* (1989) Glucocorticoid inhibition of stress-induced changes in hypothalamic corticotrophin-releasing factor messenger RNA and proenkephalin A messenger RNA. *Neuropeptides* 14: 17–20. [https://doi.org/10.1016/0143-4179\(89\)90029-2](https://doi.org/10.1016/0143-4179(89)90029-2)
63. *Imaki T, Nahan JL, Rivier C, Sawchenko PE, Vale W* (1991) Differential regulation of corticotropin-releasing factor mRNA in rat brain regions by glucocorticoids and stress. *J Neurosci* 11: 585–599. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-03-00585.1991>
64. *Herman JP, Nawreen N, Smail MA, Cotella EM* (2020) Brain mechanisms of HPA axis regulation: neurocircuitry and feedback in context Richard Kvetnansky lecture. *Stress* 23: 617–632. <https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1859475>
65. *Kageyama K, Suda T* (2009) Regulatory mechanisms underlying corticotropin-releasing factor gene expression in the hypothalamus. *Endocr J* 56: 335–344. <https://doi.org/10.1507/ENDOCRJ.K09E-075>
66. *Makino S, Hashimoto K, Gold PW* (2002) Multiple feedback mechanisms activating corticotropin-releasing hormone system in the brain during stress. *Pharmacol Biochem Behav* 73: 147–158. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(02\)00791-8](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(02)00791-8)
67. *Cole AB, Montgomery K, Bale TL, Thompson SM* (2022) What the hippocampus tells the HPA axis: Hippocampal output attenuates acute stress responses via disinaptic inhibition of CRF+PVN neurons. *Neurobiol Stress* 20: 100473. <https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2022.100473>
68. *Myers B, McKlveen JM, Herman JP* (2012) Neural Regulation of the Stress Response: The Many Faces of Feedback. *Cell Mol Neurobiol* 32: 683–694. <https://doi.org/10.1007/S10571-012-9801-Y>
69. *Филаретова ЛП* (1983) Роль паравентрикулярного ядра гипоталамуса в торможении гипофизарно-адренкортикальной системы. *Докл Акад Наук СССР* 273(1): 248–250. [*Filaretova LP* (1983) Role of the paraventricular hypothalamic nuclei in the inhibition of the hypophyseal-adrenocortical system. *Dokl Akad Nauk SSSR* 273(1): 248–250. (In Russ)].
70. *Merchenthaler I, Hynes MA, Vigh S, Schally AV, Petrusz P* (1984) Corticotropin releasing factor (CRF): origin and course of afferent pathways to the median eminence (ME) of the rat hypothalamus. *Neuroendocrinology* 39: 296–306. <https://doi.org/10.1159/000123996>
71. *Herman JP, Cullinan WE, Ziegler DR, Tasker JG* (2002) Role of the paraventricular nucleus microenvironment in stress integration. *Eur J Neurosci* 16: 381–385. <https://doi.org/10.1046/J.1460-9568.2002.02133.X>
72. *Филаретов АА* (1987) Принципы и механизмы регуляции гипофизарно-адренкортикальной системы. Л. Наука. [*Filaretov AA* (1987) Principles and mechanisms of regulation of the pituitary-adrenocortical system. L. Nauka. (In Russ)].
73. *Филаретов АА* (1996) Функциональное значение многозвенного строения гипоталамо-гипофизарной нейроэндокринной системы. *Усп физиол наук* 27: 3–11. [*Filaretov AA* (1996) The functional significance of the multiunit construction of the hypothalamo-hypophyseal neuroendocrine systems. *Usp Fiziol Nauk* 27: 3–11. (In Russ)].
74. *Bakke HK, Bogsnes A, Murison R* (1990) Studies on the interaction between ICV effects of CRF and CNS noradrenaline depletion. *Physiol Behav* 47: 1253–1260. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90379-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(90)90379-1)
75. *Ray A, Henke PG, Gulati K, Sen P* (1993) The amygdaloid complex, corticotropin releasing factor and stress-induced gastric ulcerogenesis in rats. *Brain Res* 624: 286–290. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90089-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90089-6)
76. *Filaretova LP, Bagaeva TR, Morozova OY, Mayzina MA* (2012) Corticotropin-Releasing Factor May Protect the Gastric Mucosa in Stress through Involvement of Glucocorticoids. In: *Filaretova LP, Takeuchi K* (eds): *Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection in the Gastrointestinal Tract: Mechanisms, Prevention and Treatment*. Front Gastrointest Res. Basel. Karger. 124–133. <https://doi.org/10.1159/000338424>
77. *Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Schally AV, Petrusz P* (2003) Central mechanisms of stress integration: Hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol* 24: 151–180. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2003.07.001>

78. *Watts AG, Sanchez-Watts G* (2002) Interactions between heterotypic stressors and corticosterone reveal integrative mechanisms for controlling corticotropin-releasing hormone gene expression in the rat paraventricular nucleus. *J Neurosci* 22: 6282–6289. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-14-06282.2002>
79. *Филаретов АА, Подвигина ТТ, Филаретова ЛП* (1994) Адаптация как функция гипофизарно-адренокортикальной системы. СПб. Наука. [*Filaretov AA, Podvigina TT, Filaretova LP* (1994) Adaptation as a function of the pituitary-adrenocortical system. St. Petersburg. Nauka. (In Russ)].

From Hypothalamic Regulation of Pituitary-Adrenocortical Axis to Participation of Glucocorticoids in Gastroprotective Action of Corticotropin-Releasing Factor

L. P. Filaretova^{a,*} and O. Yu. Morozova^a

^a*Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

^{*}*e-mail: filaretovalp@infran.ru*

The hypothalamic paraventricular nucleus is recognized as the principal source of corticotropin-releasing factor (CRF) in hypophysial portal system. CRF plays a central role in stress response by stimulating the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, initiating a cascade of events that culminate in the release of glucocorticoids. Several mechanisms are involved in the control of HPA axis activation, including glucocorticoid feedback inhibition as a prominent mechanism in regulating of glucocorticoid release. Besides the development of adaptive physiological reactions to stress, pathological somatic and psychic responses can also be developed, among others: gastric mucosal damage, erosion and ulceration. Both the gastric mucosal ulcerogenic and protective mechanisms are activated in response to stress. This review aims to introduce how an endocrinological approach to gastroenterological field can advance our understanding of the HPA axis role in regulation of gastric mucosal integrity and uncover new findings. Our results on the role of the hypothalamic paraventricular nucleus in activation and glucocorticoid feedback inhibition of the HPA axis paved the way to experimental studies establishing that the activation of the HPA axis is gastroprotective component of stress response and stress-produced glucocorticoids act as gastroprotective hormones, and not as ulcerogenic agents as was generally accepted. These findings became the basis for the assumption that glucocorticoids may contribute to gastroprotective effect of CRF. The results obtained confirmed that exogenous CRF may protect the gastric mucosa against stress-induced as well as indomethacin-induced gastric injury through involvement of glucocorticoids. Together, the findings argue gastroprotective role of the HPA axis activation.

Keywords: paraventricular nucleus of hypothalamus, hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, stress, corticotropin-releasing factor, glucocorticoids, gastroprotection