

Половые гормоны и центральная нервная система

В. Н. Бабичев

ВАСИЛИЙ НИКОЛАЕВИЧ БАБИЧЕВ — доктор биологических наук, профессор, директор Института экспериментальной эндокринологии Эндокринологического научного центра РАМН (ЭНЦ РАМН), руководитель лаборатории физиологии эндокринной системы ЭНЦ РАМН. Область научных интересов: нейроэндокринология.

117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, ЭНЦ РАМН, тел. (095)324-93-25.

Половые гормоны являются ключевыми в системе нормального функционирования организма в целом; начиная с оплодотворения, они определяют рост и развитие, контролируют процесс половой дифференцировки, в том числе и в структурах мозга, работу репродуктивной системы и процесс старения. Исторически сложилось так, что было детально изучено биологическое действие эстрогенов на развитие вторичных половых признаков у самок, митотическую активность в матке, особенно в эндометрии влагалища, на увеличение синтеза лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в гонадотрофах гипофиза, на стимуляцию овуляции, снижение секреции ЛГ и ФСГ (отрицательная обратная связь), а также влияние на удержание соли и воды в организме, стимуляцию роста протоков в груди, закрытие эпифизов костей, пролиферацию фолликулярных гранулезных клеток яичников и др. [1, 2]. Хорошо известно влияние эстрогенов на скорость устной речи (многословие), улучшение памяти, координацию движений (болезнь Паркинсона), замедление дисгенезий, лечение депрессивных состояний [3, 4, 5, 6]. Действие эстрогенов проявляется по-разному у особей мужского и женского пола из-за дифференцировки мозга в ходе пре- и постнатального развития под влиянием половых стероидов [1]. Половые различия функций мозга проявляются также и в психопатологических состояниях, таких как депрессивные состояния, наблюдаемые наиболее часто у женщин, агрессивность и антиобщественное поведение — чаще у мужчин, а также повышенная болевая чувствительность у мужчин [7]. Разнообразие этих эффектов допускает возможность того, что лежащие за пределами гипоталамуса области мозга также включаются в сферу воздействия половых гормонов, являясь для них целевыми структурами, и причастны к регуляции репродуктивной и других систем организма. Эти области — гиппокамп, область переднего мозга, дофаминергические ядра среднего мозга, серотонинергические системы ядер шва и др. [3, 8].

Реализация действий половых гормонов осуществляется как через рецепторные механизмы, так и через нейромедиаторные [9]. Вот почему в последние годы интенсивно исследуются вопросы экспрессии внутриклеточных рецепторов в указанных областях мозга, а также анализируются альтернативные механизмы действия стероидов. Общепринято считать, что основным является *геномный* механизм, который проявляется на

уровне ядра клетки, *негеномный* же оказывает свой эффект через мембрану клетки. Для реализации геномных эффектов в мозгу имеются рецепторы двух типов — эстрадиоловый рецептор α (ER α) и эстрадиоловый рецептор β (ER β), которые обнаружены практически во всех структурах мозга. Нейропротекторные эффекты эстрогенов часто проявляются через негеномные механизмы — в основном за счет влияния на холинергические, катехоламинергические нейроны и серотонинергические пути различных мозговых структур, а также через глиальные клетки и гематоэнцефалический барьер. Ввиду широты влияния половых гормонов на различные нейрональные системы, в сферу их действия вовлекаются такие системные реакции, как настроение, проявление умственных способностей и др. В связи с этим устоявшееся положение о прямом участии половых гормонов только в регуляции репродуктивной системы и в модуляции полового поведения через гипоталамические структуры за счет рилизинг-гормона — люлиберина (ЛГ-РГ) в настоящее время требует пересмотра и расширения сфер влияния этих гормонов [2].

Механизмы действия стероидных гормонов

Условное деление эффектов стероидных гормонов на «геномные» и «негеномные» основано на принципе временных параметров этих влияний: медленно начинающиеся и длительные эффекты относят к геномным, тогда как быстро запускающиеся и кратковременные относят к негеномным [10]. Влияние стероидов на мембрану проявляется через связь с G-белками, а также через эффекты, которые обусловлены действием вторичного посредника. Таким образом, стероидные рецепторы мембраны могут регулировать экспрессию генов опосредованно — через цАМФ, который фосфорилирует белки (процесс катализируется протеинкиназой А) с образованием ДНК-связывающих белков (членов семейства цАМФ-чувствительных белков).

Следует также обратить внимание на тот факт, что некоторые стероидные гормоны для проявления своего влияния на клетку, которая не имеет геномного рецептора внутри, связываются с нейромедиаторами для передачи эффекта через другие стероидчувствительные нейроны. Наглядным примером может служить система гонадотропин-рилизинг факторов в гипоталамусе. В этом случае активность нейронов, в

которых идет синтез люлиберина (ЛГ-РГ), регулируется обычно половыми гормонами, хотя эти клетки не связывают эстрогены *in vivo* и не экспрессируют классические ER α , ER β [11]. Однако различные популяции соседних клеток, иммунореактивные к нейротензину, галанину, γ -аминомасляной кислоте (ГАМК) или глутамату, проявляют способность экспрессировать ER α и/или PR (рецепторы прогестерона).

Хорошо известно, что секреция гонадолиберина регулируется гипоталамическими аминокислотными транзмиттерными системами [2]. Перечисленные выше данные показывают, что имеет место не прямая, транссинаптическая регуляция гонадолибериновых нейронов эстрогенами и прогестероном. Возможна транссинаптическая регуляция образования синапсов под влиянием эстрогенов в гиппокампе. Эти данные позволяют допустить мысль о морфологической изменчивости мозга взрослых особей, они указывают, что стероиды могут изменять структуру мозга, включая ремоделирование синапсов за счет изменения структуры дендритов и таким образом влиять на процесс нейрогенеза.

Имеющиеся в настоящее время данные литературы по топографии и идентификации клеток, экспрессирующих рецепторы стероидов, полученные различными методами — путем связывания, иммуноцитохимически и гибридазации *in situ*, могут лечь в основу дальнейшего изучения гормонального контроля генной экспрессии.

Половые особенности связаны с отмеченными в разных областях мозга различиями в генной экспрессии, из-за которых нервные клетки у животных разного пола реагируют по-разному на одни и те же половые гормоны [7], например, на эстрадиол, имеющий разное происхождение — с одной стороны, как продукт секреции яичников у особей женского пола, а с другой — как продукт метаболического превращения тестостерона (ароматизации) у самцов. Поэтому неудивительно, что эстрадиол может по-разному действовать на мозг самцов и самок — например вызывать образование мРНК продинорфина в антериовентральных и перивентрикулярных ядрах самок, но не самцов [12]. Некоторые из этих различий наблюдаются в половом поведении при изменении концентрации гормонов в ходе онтогенеза. Самки, которые стали стерильными после введения андрогенов при рождении, проявляют мужской тип генной экспрессии нейропептидов [12]. И наоборот, некоторые гены регулируются одинаково под действием эстрадиола независимо от пола — такие как гены рецепторов окситоцина в гипоталамусе [13], рецепторов серотонина 2A [14] и эстрогенов ER α в некоторых областях мозга [15].

Обнаружение и клонирование β -изоформ эстрогенных рецепторов радикально изменили наши представления о механизме действия эстрогенов, дальнейшие исследования показали, каким образом проявляется эффект эстрогенов у животных с блокадой ER α рецептора [16, 17]. Различными методами было доказано, что у животных имеет место связывание эстрадиола в небольших количествах преоптических ядрами, аркуатными ядрами, ядрами стриатума терминалис и амигдале. Существование саморегуляции мРНК рецептора прогестерона (PR) было обнаружено в меди-

альных преоптических ядрах [18]. Показано также, что в некоторых структурах имеются и ER α , ER β рецепторы [19]. Иммуноцитохимически было найдено, что эстрогены вызывают образование PR в некоторых ядрах гипоталамуса и амигдале [20].

Огава с соавторами [21] исследовали генерацию мышцей, у которых отсутствовали функционально активные ER β рецепторы, однако развивались мышцы нормально независимо от пола, проявляли нормальное половое поведение, в том числе имел место и репродуктивный компонент, хотя для самок была характерна более низкая фертильность: их потомство было более мелкое, и в помете небольшое число особей. Этот факт соответствует данным, полученным на мышцах с блокадой ER α , которые были стерильны, и у которых отсутствовало нормальное половое поведение [21, 22].

Таким образом, очевидно, что ER α более, чем ER β , необходим для эстроген-регулируемой репродуктивной физиологии, включая поведенческий компонент.

Распределение ER α и ER β в различных структурах неодинаково. Высокая степень экспрессии ER α наблюдается в гипофизе, почках, эпидидимусе, надпочечниках, тогда как высокая степень экспрессии ER β отмечена в простате, легких, мочевом пузыре, которая перекрывает довольно высокую степень его экспрессии в мозгу, яичниках, семенниках и матке [19]. В настоящее время известно несколько изоформ ER β . Наиболее хорошо из них охарактеризован ER β 2 в противоположность первоначально идентифицированному ER β 1. Изоформа ER β 2 имеет более низкое сродство к эстрогенам за счет замены 18-аминокислотного остатка в лигандсвязывающем домене [23]. Вариант ER β 2 обнаруживается в таком же количестве, что и ER β 1, в яичниках, простате, гипофизе и мышцах. В мозгу, коре, гипоталамусе и гиппокампе ER β 2 также обнаруживается, но в более низких концентрациях, чем ER β 1.

Вопреки низкому лигандному связыванию ER β 2 может связываться с эстрогенчувствительным элементом ДНК (ERE) и очевидно действует как негативный регулятор действия эстрогенов, что и было обнаружено при угнетении ER α и ER β 1 при опосредованной транскрипционной активации дозозависимым способом [23]. Более того, и ER β 1, и ER α взаимодействуют с эстрогензависимым активатором SRC-1, тогда как ER β 2 этого не делает, и требуется 100- и 1000-кратное увеличение концентрации эстрадиола для активации промотора, содержащего эстрогенчувствительный элемент [24]. Изоформа ER β 2-5, имеющая изменение в лигандсвязывающем домене у человека, также была идентифицирована; показано, что она может формировать гомо- и гетеродимеры с ER β 1 и ER α [25]. Другой вариант, названный ER β cx, имеет укороченную C-концевую область, но кроме того имеет 26 дополнительных аминокислот [26]. Эта форма, по-видимому, специфически блокирует ER α -вызванную транскрипцию; однако ER β cx не был обнаружен в мозге.

Распределение ER α в мозге достаточно хорошо установлено, а форма ER β картирована менее определенно, и ее функции менее обозначены. Метод аутордиографии, основанный на включении меченого

^3H -эстрадиола, отражает связывание всех форм ER, так как рецепторы имеют одинаковое сродство для 17β -эстрадиола [27]. Данные гибридизации *in situ* предполагают широкое распространение мРНК ER β в мозгу [19], тогда как иммуноцитохимическое изучение показывает более ограниченную локализацию определяемого белка.

Имеющиеся данные о распределении мРНК рецепторов ER β в мозгу отражают наличие экспрессии некоторых функционально активных ER β форм белка в нем, что объясняет определенные эффекты эстрогенов в мозгу в случае отсутствия там ER α . К таким областям относятся обонятельная луковица, мозжечок, церебральная кора, в которых были определены мРНК ER β .

Рецепторы ER α и ER β отличаются незначительно в сродстве к ряду эстрогенов и аналогов эстрогенов [27]. Они специфически взаимодействуют с эстрогенчувствительными элементами ДНК (ERE). В процессах транскрипции проявляются существенные различия между рецепторами, касающиеся их способности регулировать транскрипцию через эстрогенчувствительный элемент (ERE) [28]. Как было упомянуто выше, ER α и ER β 1 при экспрессии в некоторых клетках могут формировать гетеродимер, таким образом дополнительно увеличивая возможные варианты генной регуляции. Эндогенное сосуществование ER α и ER β наблюдается в преоптической области переднего гипоталамуса, ядрах стриатума терминалис и амигдалоидных ядрах [7].

Влияние стероидных гормонов на мембранные рецепторы

Мембранные рецепторы для эстрогенов (ERs) были обнаружены на клетках гипофиза, матки, гранулезных клетках яичника, мембранах печеночных клеток. Однако охарактеризованы они только частично, и до сих пор нет данных, показывающих связь с сигнальными трансдукторными механизмами [29]. Для мембранных фракций гипофизарных клеток и гранулезных клеток яичников специфичность связывающих мест была одинакова для 17α - и 17β -эстрадиола, эстриола и эстрона, тогда как для клеток печени и матки отмечено преимущество 17β - по сравнению с 17α -эстрадиолом [30].

Более поздние данные [31] показали экспрессию обоих типов ER α и ER β как во фракциях клеточных мембран, так и в ядерных фракциях. Эти данные представляют интерес при сопоставлении с другими мембранными стероидными рецепторами.

Однако попытки получить данные о наличии стероидных рецепторов на мембранах мозга крыс до сих пор не являются убедительными. Наиболее часто используются данные, полученные электрофизиологическими методами, т.е. когда оценка идет по конечному результату.

Хорошо известно, что эстрогены и другие стероиды проявляют нейрогенный эффект, и этот факт используется для идентификации геномного или негеномного механизма их действия. Часто это весьма оправдано, так, например, в случае индукции эстрогенами калиевых каналов демонстрируется явно геномный механизм [32]. Но, с другой стороны, эстрадиол очень быстро вызывает возбуждение нейронов мозжечка,

коры, пирамидальных нейронов гиппокампа, не включая внутриклеточные рецепторы, которые и не были обнаружены в этих структурах. Однако показано, что в этих структурах имеется мРНК ER β , что можно рассматривать как возможность функционирования рецепторов. Тем не менее, быстрота многих эффектов делает этот механизм маловероятным. Например, быстрая аппликация 17β -эстрадиола снижает спонтанный разряд нейронов медиальной преоптической области и быстрое увеличение разряда гипофизарных клеток [33]. 17β -Эстрадиол способствует усилению постсинаптического потенциала в гиппокампе, а также усиливает ответ на фоне приложения глутамата в мозжечке [34]. Эстрадиол вызывает гиперполяризацию нейронов в медиальной амигдале и нейронов аркуатной области гипоталамуса, а также пластичность ГАМК-синапсов [35]. Более того, эстрадиол напрямую усиливает выделение дофамина, вызванное введением калия в ядра accumbens. Эти эффекты проявляются очень быстро (в секунды). У мышей с отсутствием ER α проявляется тот же эстрогенный эффект на электрошок, что дает лишние доказательства о наличии дополнительных ER. Такие факты тем более важны, что отсутствуют данные с антагонистами эстрогенов по быстро проявляющимся эффектам эстрогенов, которые остаются фармакологически не охарактеризованными.

Эффекты стероидных гормонов, которые проявляются быстро, но не в секунды, и блокируются антагонистами внутриклеточных стероидных рецепторов, пока что на молекулярном уровне не расшифрованы, и для них специфические генные продукты не идентифицированы. Это относится к действию стероидов при снятии блокады CA1 пирамидальных нейронов под влиянием ингибирования, опосредованного рецептором серотонина 1A, и усилении возбуждения CA1 пирамидальных нейронов, проявляющегося через рецепторы норадреналина. Аналогичная ситуация наблюдалась для эффектов надпочечниковых гормонов при индукции потенциала действия.

Эстрогены и другие стероиды проявляют свой эффект через три категории вторичных посредников в рецепторном механизме. Первым из них является регуляция через цАМФ, что подтверждается данными о том, что прогестерон стимулирует накопление цАМФ в ооцитах лягушки и стимулирует фосфоинозитный обмен в сперме. Кроме того, для некоторых областей мозга обработка эстрогеном увеличивает фосфорилирование белка CREB через цАМФ-зависимые механизмы [36]. Эстрогенвызванная деполяризация гипоталамических нейронов включает образование цАМФ и снижение проводимости калия. В гипофизе эстрадиол блокирует ГТФ-азную активность, этот эффект наблюдался также под влиянием тестостерона и прогестерона. Имеющиеся до сих пор ограниченные доказательства эстрогенной регуляции уровня цАМФ вполне согласуются с идеей о наличии альтернативного или непрямого пути для генной регуляции, который проявляется как стероидзависимый ответ через вторичный посредник. Возможно это происходит через новый рецепторный механизм, регулирующий клеточную экспрессию посредством ДНК-связывающих белков, таких как фосфорилированные формы CREB. Таким образом, ясно, что эффекты

эстрогенов включают вторичную систему посредников, хотя еще многое неизвестно о природе мест внутри клеток для этих эффектов и о рецепторах, которые могут быть включены в этот процесс.

Второй путь через посредник — это регуляция через киназу митогенактивированного белка (МАБ). Прогестерон активирует этот процесс за счет ассоциации с N-терминальной областью ER α .

Наконец третий опосредованный путь — за счет кальциевых каналов. Ионы кальция являются важной составной частью при проявлении эффектов эстрогенов как через кальциевые каналы, так и через секрецию кальция из внутриклеточных запасов. Это касается и возбудимости нейронов и их торможения. Имеется три варианта действия эстрогенов на кальциевый гомеостаз в зависимости от: а) различных клеточных структур, б) различных типов мембранных рецепторов и в) через геномный механизм.

17 β -Эстрадиол активирует G-белоксвязанный рецептор в неостриальных нейронах и угнетает внутри них кальциевые каналы L-типа [37]. 17 α -Эстрадиол значительно менее сильный гормон, чем 17 β -эстрадиол, во многих своих проявлениях, в том числе и в проявлении половой специфичности. Эти гормоны более активны на нервных структурах особой женского пола. Вторичный негеномный путь изучен для обоих гормонов в опытах на мембранах клеток печени и матки. Показано, что в этих клетках имеет место эстрогенная стимуляция кальциевого потока. Следует отметить, что андрогены и прогестины не были активны в этих экспериментальных условиях.

Имеются также данные о влиянии эстрогенов на потоки кальция, которые были более стабильными при внутриклеточном, геномном действии эстрадиола. При исследовании гормона роста (GH) гипофизарных клеток введение 17 β -эстрадиола увеличивало низковольтные кальциевые токи через 24 ч за счет механизмов, регулирующих белковый синтез. Более того, в исследованиях на срезах гиппокампа *in vivo* обработка эстрадиолом усиливала *in vitro* и постоянный, и переходящий поток кальция, тогда как введение прогестерона усиливало эстрогенный эффект через 4 ч. И наоборот, калиевые потоки не изменялись при аналогичных введениях [38]. Эти результаты более связаны с геномным действием эстрадиола.

Нейропротекторные эффекты эстрогенов

Впервые нейропротекторные эффекты эстрогенов описаны в опытах на выживание нейронов в культуре клеток в бессывороточной среде [39, 40]. Эстрогены проявляют защитные эффекты в нервных клетках в культуре ткани, которые передаются, по меньшей мере частично, за счет их способности уменьшать образование свободных радикалов и/или действие свободных радикалов на клетки. Эта проблема активно исследуется и обсуждается в литературе, в частности, изучается роль вторичных посредников, а также неизвестные до сих пор мембранные рецепторные механизмы этого процесса.

Показано, что нейроны эмбриональной коры проявляли лучшее выживание при наличии наномолярных концентраций 17 β -эстрадиола [41].

Нейропротекторный эффект эстрогенов был отмечен в случае кислородного голодания, что не свидетельствует о главной роли внутриклеточных эстрогенных рецепторов в этом процессе. В литературе описаны и другие механизмы, потенциально включенные в нейропротекторные эффекты эстрогенов, а именно, регуляция Bcl-2 семейства генов. Некоторые члены этого семейства угнетают запрограммированную гибель клеток, тогда как другие, например, гены Bax, Bad и Bid действуют как позитивные регуляторы апоптоза. Нейроны аркуатных ядер самок крыс, подвергнутые обработке эстрогенами, восстанавливают экспрессию Bcl-2 [42].

Таким образом, эстрогены могут увеличивать генную экспрессию, которая блокирует заранее запрограммированную гибель клеток, хотя механизм такого действия на сегодня неизвестен. Вероятно оба внутриклеточных рецептора ER α и ER β включаются в такую геномную регуляцию, так как и тот, и другой обнаружены в этих областях мозга.

Влияние эстрогенов на гипоталамус и экстрагипоталамические структуры

Многие годы гипоталамус был основной нервной структурой, на которой было сосредоточено внимание по изучению нейрогенных эффектов половых стероидов. Это касалось вентромедиального гипоталамуса, который играет ведущую роль в регуляции полового поведения у самок крыс, включая регуляцию экспрессии генов нейропептидов [42], систем вторичных посредников [43], индукцию рецепторов окситоцина, пролактина и регуляцию циклического синаптогенеза. Исследовали программу половой дифференцировки, включая как нейрональную функцию, так и запрограммированные ответы к гормональной активации экспрессии генов, что очень четко было показано на примере регуляции овариального цикла у самок крыс [1]. Пусковым механизмом овуляторного выброса лютеинизирующего гормона служат изменения концентрации эстрогенов и прогестерона в крови в ходе цикла, проявившиеся как изменение нейрональной импульсной активности преоптической области гипоталамуса, т.е. той области гипоталамуса, где происходит синтез люлиберина. Медиобазальная область гипоталамуса также является эстрогенчувствительной, однако чувствительность ее нейронов оказалась значительно выше, чем нейронов преоптической области, что обеспечивает постоянный контроль функционирования овариального цикла со стороны медиобазального гипоталамуса в стадиях покоя. Существование дифференциальной чувствительности изученных нами областей к эстрогенам ведет к последовательному их включению в регуляцию эстрального цикла, причем область медиобазального гипоталамуса включена в систему регуляции цикла постоянно, поэтому она названа центром тонической активности. Все эти действия наблюдаются в нейронах, которые экспрессируют в больших количествах рецепторы ER α и пролактина, в противоположность к гиппокампу, шву среднего мозга, переднему мозгу, ножке мозга и спинному мозгу, в которых ER α и рецепторы пролактина если и определяются, то в минимальных количествах, и обнаруживаются, в основном, в интернейронах. Тем не

менее, обнаружение мРНК ER β в таких областях как мозжечок, гиппокамп, церебральная кора и в обонятельных луковицах предполагает, что ER β должны рассматриваться как потенциальные медиаторы эстрогенного действия в этих областях мозга. Этот факт очень важно обсудить, поскольку половые гормоны, в частности эстрогены, оказывают многообразное воздействие на нервную систему. Более того, многие эффекты эстрогенов отличаются количественно и качественно в зависимости от пола, тем самым допуская возможность влияния на процесс половой дифференцировки в ходе раннего пре- и постнатального развития и/или за счет различного уровня циркулирующих половых гормонов. При рассмотрении этих внерепродуктивных действий эстрогенов мы не должны упускать из вида и другие области мозга, лежащие за пределами гипоталамуса.

Это не означает, однако, что гипоталамус имеет отношение только к репродуктивной системе, а другие внегипоталамические структуры не влияют на процессы репродукции. В действительности, с гипоталамусом связаны многие аспекты автономного и нейроэндокринного контроля, и экстрагипоталамические системы, такие как обмен серотонина и катехоламинов, играют важную роль в репродуктивной эндокринологии. Тем не менее, в дополнение к репродуктивной функции есть очень много других функций мозга, находящихся под влиянием эстрогенов и процессов, вызывающих половые различия.

Половые различия функций мозга включают половую дифференциацию поведения и болевой чувствительности [7], о чем было сказано в начале статьи. Половые различия и влияние эстрогенов на серотонинергические, холинергические, дофаминергические и норадреналинергические системы вносят большой вклад во многие аспекты функций мозга, включая аффективные состояния, двигательные расстройства, познавательные функции, обучение и др. Более того, обнаружение эстрогензависимого синаптогенеза в гипоталамусе и гиппокампе имеет отношение к постменопаузальным изменениям функций мозга, включая снижение краткосрочной (словесной) памяти, проявление слабоумия, обычно наблюдаемое у женщин после менопаузы, а также и у мужчин, достигающих того же возраста.

Последние эпидемиологические исследования допускают протективную роль постменопаузальной эстрогенной терапии против болезни Альцгеймера. Введение эстрогенов вызывает у больных женщин с психическими расстройствами улучшение некоторых познавательных функций и повышает настроение. А у здоровых женщин улучшается устная память. Последние исследования доказывают позитивное влияние эстрогенной терапии на общее самочувствие при множественном склерозе [44]. Более того, эстроген- и прогестинвызванная регуляция формирования синапсов и возбудимости может играть роль при эпилепсии, связанной с менструальным циклом, проявления которой часто меняются в ходе цикла [44].

Наличие или отсутствие гормонов вносят вклад в процесс старения мозга, например потеря гиппокампальных нейронов есть результат усиления активности глюкокортикоидов. Постепенная потеря эстрогенов у самок может вызывать потерю синаптических связей в

гиппокампе [15], а снижение в переднем мозгу холинергической функции проявляется в отсутствии циркулирующих эстрогенов. Дополнительный аспект действия эстрогенов — это регуляция нейрогенеза, которая продолжается и во взрослом состоянии. Ряд исследователей показывают, что самки крыс имеют большую скорость нейрогенеза, чем самцы, и что нейрогенез меняется в ходе цикла, а его пик отмечен в день проэструса.

Процессы в структурах мозга, связанные с половыми различиями, и механизмы, запрограммированные ранее, находятся под влиянием половых гормонов в течение всей жизни и постоянно в течение жизни меняются. Половые различия, наблюдаемые в мозговых структурах за пределами гипоталамуса, в таких, как гиппокамп, включают проявление умственных способностей и другие процессы, которые находятся за пределами репродуктивных функций.

Понимание клеточных и молекулярных механизмов половой дифференцировки и половых различий при действии половых гормонов очень важно для определения, каким образом фармакологические препараты различным образом влияют на мозг самцов и самок, а также для изучения других различий между особями мужского и женского пола в проявлении заболеваний или в состоянии здорового организма. Половые различия наблюдаются при некоторых болезнях мозга, например, при преходящей ишемии, при повреждении мозга или хроническом стрессе [46].

Связь между эстрогенами и холинергической системой

Базальная часть переднего мозга содержит холинергические нейроны, которые проецируются в кору и гиппокамп, где они участвуют в познавательных функциях. Изучение эстрогенных эффектов на экспрессию холинергических ферментов указывает на причастность к ней половых стероидов. В опытах с овариэктомией и введением эстрогенов показана его связь с индукцией холинацетилтрансферазы (ХАТЭ) — фермента катализирующего синтез ацетилхолина. Введение эстрогенов увеличивало активность ХАТЭ в проецируемых областях переднего мозга через 10 дней; предполагалось, что фермент переходит из соматических нервных клеток в нервные окончания коры и гиппокампа. Индукция ХАТЭ эстрогенами менялась под влиянием антагонистов эстрогенов, что дает возможность допустить существование иных механизмов реализации эффекта, противоположных основному, а именно, включение эстрадиоловых рецепторов. Показано увеличение выделения ацетилхолина за счет деполаризации под влиянием калия [47].

Один из возможных кандидатов на регуляцию холинергической системы в базальном мозге — ростовой фактор нервов, который образуется в гиппокампе и транспортируется в нейроны базального мозга для проявления своих трофических эффектов.

Половая дифференцировка холинергической системы происходит в онтогенезе и не включает процесс ароматизации тестостерона в эстрадиол.

Разная организация холинергической системы переднего мозга, связанная с половыми нейроанатомическими различиями, по-видимому и определяет различное проявление ряда патологических состояний у взрослых особей под влиянием половых гормонов.

Связь между эстрогенами и серотонинергической системой

Серотонинергические нейроны среднего мозга и ядер шва в первую очередь проходят половую дифференцировку в ходе развития ЦНС, и серотонин, по-видимому, действует как регулятор развития организма в целом [48]. Серотонинергическая система включается в регуляцию таких разных функций, как репродукция, сон, общее настроение, обучаемость. В виду того, что эффективность серотонинергической передачи зависит от половых гормонов, возникает вопрос о механизме их влияний.

Половые различия серотонинергической системы мозга крыс, как было показано, проявляются уже к концу 2-й постнатальной недели. Самки крыс имеют высокий уровень серотонина и высокую скорость его обмена по сравнению с самцами при измерении его содержания в мозге в целом и в разных его структурах, таких как ядра шва, фронтальная кора, гипоталамус и гиппокамп. Кроме того, уровень серотонина в мозгу и его активность меняются в ходе цикла, беременности, менопаузы, т. е., определяются физиологическими флюктуациями половых гормонов [49, 50].

Показано, что самки крыс более чувствительны к торможению синтеза серотонина под влиянием различных ингибиторов. В гиппокампе были обнаружены эстрогенсвязывающие клетки, и эти клетки были серотонинергическими. У обезьян там же были обнаружены и пролактиновые рецепторы. Овариальные гормоны увеличивают экспрессию триптофангидроксилазы — ключевого энзима в биосинтезе серотонина [51]. Удивительно то, что у крыс не обнаружены ER α и PR (прогестероновые рецепторы) в серотонинергических нейронах. Однако в небольших количествах обнаружены ER α и пролактиниммунореактивные нейроны в области ядер шва, принадлежащих серотонинергическим нейронам, как у самцов, так и у самок крыс, что может свидетельствовать о транссинаптической регуляции.

Влияние эстрогенов на серотонинергическую систему можно также объяснить и за счет наличия в ней функционально активных ER β рецепторов.

Обработка эстрогенами и прогестероном меняет экспрессию в ядрах шва нескольких генов, которые включены в серотонинергическую трансмиссию [14], в связи с этим можно предположить, что овариальные гормоны модулируют серотонинергическую трансмиссию за счет регуляции серотонинергических и несеротонинергических клеток.

Таким образом, овариальные гормоны проявляют свой эффект как прямо — через рецепторы ER α и/или PR, так и через другие нейроны — опосредованно, оказывая влияние на серотонинергические нейроны на уровне среднего мозга за счет многочисленных пре- и постсинаптических механизмов. Эти воздействия связаны с влиянием эстрогенов на память и обучаемость. Высокие дозы эстрогенов оказывают антидепрессорные эффекты у людей.

Влияние эстрогенов на катехоламинергические нейроны

В литературе имеются доказательства того, что катехоламинергические нейроны, например, группы A6 и в меньшей степени A5 и A7, содержат небольшое число ER-содержащих нейронов, и введение эстроге-

нов после гонадэктомии оказывает влияние на уровень мРНК тирозингидроксилазы. Более того, показано, что норадренергические нейроны группы A1 и A2 экспрессируют ER α [52] и проявляют циклический и эстрогензависимый тип генной экспрессии [53]. Некоторые исследователи связывают действие эстрогенов с увеличением уровня галанина, который снижает норадренергический тонус самостоятельно.

Дофаминергические нейроны широко распределены в различных отделах гипоталамуса; половые различия для них заключаются в разнице как по количеству этих нейронов, так и в их функциях [54]. Эстрогены и пролактин проявляют гетерогенный эффект на обмен дофамина, повышая его уровень в дорсомедиальных ядрах и снижая в ростральных перивентрикулярных, преоптических и преоптико-супрахиазмальных [55].

Полученные нами данные [2] позволяют утверждать, что в механизме гипоталамической регуляции секреции гонадотропинов участвуют норадреналин (НА), дофамин (ДА) и серотонинергические (С) нейромедиаторы. По нашему мнению, доминирующая роль в этом процессе принадлежит НА, осуществляющему свое влияние на уровне рострального отдела гипоталамуса. Не исключено, что НА может менять активность ДА-содержащих нейронов, локализованных в области АРК-СВ, в преовуляторный период эстрального цикла. ДА принимает участие в контроле циклической секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), активируя процесс освобождения ЛГ-РГ из нервных окончаний на уровне срединного возвышения. Серотонин обеспечивает колебания секреции ЛГ путем периодического торможения освобождения ЛГ-РГ. Спектр действия серотонина достаточно широк: он реализует свое влияние как на уровне циклического, так и тонического центров контроля гонадотропной функции, и его роль в этом процессе — синхронизирующая, в комплексе с действием НА и ДА. Участие моноаминов в регуляции биосинтеза и освобождения гипоталамического ЛГ-РГ осуществляется в тесной взаимосвязи друг с другом.

Эстрогены снижают амфетамин- или апоморфинстимулирующее выделение ЛГ-РГ и локомоторную активность у крыс после воздействия 6-гидроксидофамина, и эта активность соответствует природной флюктуации эстрадиола, уровень которого максимален в проэструсе и раннем эструсе. Координация локомоторной активности может быть связана с действием эстрогенов и на другие структуры мозга, например, мозжечок.

В стриатуме овариэктомия снижает, а введение эстрадиола усиливает выделение дофамина [56].

Влияние эстрогенов на стриатум, в котором отсутствуют классические ER, как можно предположить, осуществляется за счет снижения активности кальциевых каналов типа L и через связь с G белком [37].

Дофаминергическая система снижает свою активность по мере старения [57], и клинические наблюдения показывают антидофаминергические эффекты высоких доз эстрогенов. Относительно высокие дозы эстрогенов, в том числе оральных контрацептивов, и эстрогенная заместительная терапия обостряют симптомы болезни Паркинсона, что указывает на антидофаминергическое действие в этих случаях, которое противоположно действию физиологических уровней эстрадиола.

Спинной мозг и эстрогены

Спинной мозг содержит небольшое число клеток, содержащих внутриклеточные ER, имеются данные об антиноцицептивном и анальгетическом эффектах эстрогенов с учетом половых различий. Существенные различия в проявлении болевых ощущений отмечены у мужчин и женщин в связи с содержанием половых гормонов в крови. По-видимому, механизмы, лежащие в основе таких различий, формируются в период половой дифференцировки, когда основным компонентом формирования эстрогенчувствительной анальгезии являются мужские половые гормоны (в том числе тестостерон) [58].

Гиппокамп

Хорошо известно, что в процессе формирования синапсов в нервной системе их число снижается в ходе развития, тем самым допускается мысль, что процесс синаптогенеза у взрослых особей ограничен. Эстрогены регулируют плотность синапсов у взрослых крыс в гипоталамических вентромедиальных ядрах, которые весьма различны у особей разного пола [59]. Иными словами, в ходе овариального цикла меняется синаптогенез в гиппокампе у самок, но не самцов; отмечено снижение плотности синапсов между днями проэструса и эструса. Самцы крыс проявляют меньшую эстрогенвызванную зависимость синаптогенеза, даже когда они были обработаны при рождении ингибитором ароматазы [60]. Эти данные говорят в пользу того факта, что развивающаяся регуляция экспрессии ER и ароматазная активность в гиппокампе включаются в программирование ответа гиппокампальных клеток взрослых особей.

Циклический обмен синапсов в гиппокампе и гипоталамусе в ходе эстрального цикла у самок показывает высокую степень его специфичности. В CA1 пирамидальных нейронов гиппокампа эстрогенвызванный синаптогенез обнаруживается на дендритных концах, а не на стволе нейрона, более того, не отмечено влияние эстрогенов на длину дендритов или их ветвей. Дискретность и специфичность такого образования синапсов предполагает, что молекулярные маркеры должны быть специфичны или тонки и что механизм может включать изменения в ограниченном числе событий, происходящих в клетке, включая транскрипцию различных генов и посттранскрипционные события, такие как транскрипция мРНК для белков. Более того, может быть важна локальная регуляция через афферентные входы или интернейроны.

Одним из интересных событий синаптогенеза под воздействием эстрогенов является факт его блокады рецепторным антагонистом N-метил-D-аспарататом (NMDA), показывающий, что определенные аминокислоты и NMDA-рецепторы включаются в формирование синапсов [61]. Прогестерон, выделенный во время овуляции, по-видимому может быть причастен к регуляции эстрогенвызванных синапсов в CA1 областях [61] и точной локализации рецепторов пролактина.

Локализация внутриклеточных рецепторов эстрадиола в разных областях мозга

Наличие классических ER α и обнаруженных в последнее время ER β положили начало изучению

механизмов действия эстрогенов. ER α были идентифицированы иммуноцитохимически в ГАМК-ергических интернейронах в гиппокампе [24], и это распределение ER совпало с ауторадиографическим включением ^3H -эстрадиола. Экспрессия ER β отмечена в пирамидальных нейронах [62].

Роль N-метил-D-аспаратат рецепторов

Антагонисты NMDA-рецепторов блокируют эстрогенвызванный синаптогенез на дендритах у овариэктомизированных крыс [61]. Так как введение эстрогенов увеличивает плотность NMDA-рецепторов в CA1 областях гиппокампа [63], вероятно активация NMDA-рецепторов глутаматом является началом действия, благодаря которому образуются новые синапсы, которые являются местом накопления ионов Ca^{2+} — идеальным местом для NMDA-рецепторов [64]. NMDA-рецепторы экспрессируются в больших количествах в CA1 пирамидальных нейронах и могут быть выявлены иммуноцитохимически с целью изучения индивидуальных дендритов и их соседства с другими маркерами. мРНК NMDA-рецепторов выявляют методом гибридизации *in situ*.

NMDA-рецепторы причастны к другим морфогенетическим процессам мозга у взрослых особей, таким, как угнетение нейрогенеза в дентальной gyrus [65]; они также включаются в процесс развития нервной системы, способствующий нейрональной миграции [66].

Геномное и негеномное влияние эстрогенов на формирование синапсов

Парадоксальный эффект эстрогенов на гиппокампальные пирамидальные нейроны, которые не имеют внутриклеточных ER α , но способны к захвату и включению в клеточное ядро ^3H -эстрадиола, можно объяснить только тем, что должны быть поверхностные рецепторы ER.

Быстрые эффекты эстрогенов на CA1 пирамидальные нейроны гиппокампа были описаны *in vitro* с использованием электрофизиологических методов на срезах из тех областей мозга, которые включают не возбуждающие аминокислотные NMDA-рецепторы, и весьма похожие на AMPA-рецепторы (AMPA — α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота). В экспериментальных исследованиях для разделения геномного и негеномного влияния используют два подхода. Один — это работа на мышах, у которых отсутствуют внутриклеточные ER α или когда нокаутированы оба типа рецепторов. Второй подход — это выявление различий между классическими внутриклеточными рецепторами и мембранными ER, и тогда используют антиэстрогены, которые связываются с внутриклеточными рецепторами [37]. Главная же разница между ER α и ER β — это их способность регулировать транскрипцию через AP-1-чувствительный элемент ДНК (AP — рецептор андрогенов). Так, 17 β -эстрадиол также, как и ряд других антиэстрогенов, активирует транскрипцию через взаимодействие ER α с AP-1; однако 17 β -эстрадиол не в состоянии активировать транскрипцию, а антиэстрогены ее активируют при взаимодействии ER β с AP-1 [28].

Антагонисты эстрогенов весьма полезны в тестировании альтернатив при обобщении геномных действий эстрогенов на формирование синапсов в гиппокампе,

что дает фармакологические доказательства в пользу особого пути гормонального действия.

Развитие регуляторных механизмов половой дифференцировки в гиппокампе

Гиппокамп является одной из основных внегипоталамических структур мозга, которая подвергается половой дифференцировке. Отмечены половые различия в плотности апикальных дендритных отростков и ветвления дендритов СА3 пирамидальных нейронов. Введение триодтиронина (гормона щитовидной железы) в течение первой недели постнатальной жизни усиливало эти различия. Отростки на проксимальных частях апикальных дендритов контактировали с волокнами из гранулярных нейронов извилины мозга. Повышенная плотность отростков у самцов крыс свидетельствует о том, что самцы имеют большее число синапсов по сравнению с самками [28]. Другие исследования показывают половые различия в морфологии гиппокампа, которые определяются изменениями в окружающей среде.

Механизмы реализации этого процесса следующие. В отличие от коры, гиппокамп экспрессирует ER α в ходе неонатального развития [67]. Наличие этих рецепторов в гиппокампе сосуществует с постоянной экспрессией ароматизирующей ферментной системы, которая превращает тестостерон в эстрадиол. В результате ER α у самцов крыс подвергаются локально воздействию вновь генерированного эстрадиола, и таким образом вызывается половая дифференциация гиппокампальных структур и функций. Наряду с описанным сценарием, имеются данные о том, что если неонатальная кастрация самцов крыс приводит к женскому типу обучения в лабиринте, то введение эстрадиола новорожденным самкам вызывает мужской тип обучения [68].

Необходимо отметить, что клеточные культуры, используемые для изучения процесса синаптогенеза под влиянием эстрогенов *in vitro*, должны находиться в стадии между поздним фетальным периодом и стадией половой дифференцировки. Однако тот факт, что культура гиппокампальных клеток может созревать *in vitro* до стадий взрослых особей, проходить дифференциацию в возбуждающие и тормозные нейроны и формировать синаптические связи, делает ее подобной зрелой нервной системе. Интересно знать, может ли введение половых гормонов в ходе дифференцировки и формирования синаптических связей изменить аспекты половой дифференцировки гиппокампа и функции, описанные выше, и ведут ли они к постоянной мужеподобной неспособности культуры проявить индукцию синапсов в ответ на введение эстрадиола.

Сравнение с другими формами структурной пластичности

Исследователей интересует вопрос об установлении баланса между нейрогенезом, происходящим под влиянием половых гормонов, и апоптозом (запрограммированной гибелью клеток). Важно объяснить половые различия наблюдаемые в нейронах особей разного пола.

Есть предположение, что тонкие половые различия в морфологии гиппокампа при введении гормонов и некоторых аминокислот играют защитную роль у самок. Последние исследования показывают, что самки крыс более устойчивы к вызванной стрессом атрофии пирамидальных нейронов в гиппокампе [65, 69].

Функциональные проявления синаптогенеза в гиппокампальных областях показаны с помощью электрофизиологических методов, заключающихся в том, что введение эстрогенов овариэктомированным животным вызывает длительное облегчение синаптической передачи в нейронах и ведет к увеличению кальциевого тока. Показано, что порог возбуждения нейронов гиппокампа является самым низким в стадии проэструса, то есть при максимальном уровне половых гормонов в крови [70].

Влияние эстрогенов на обучение и память

Известно влияние эстрогенов на память, особенно на те ее типы, которые связаны с функционированием гиппокампа. Выделено 4 типа эффектов: 1) введение эстрогенов овариэктомированным крысам вызывает покорность, точность выполнения задания, пунктуальность; 2) постоянное введение эстрогенов улучшает процесс запоминания полученного задания [71]; 3) введение эстрогенов способствует занятию более удобной позиции при нападении на жертву; 4) по мере старения и снижения уровня эстрогенов в крови самки крыс хуже запоминают задания в лабиринте. Отмечены тормозные эффекты эстрогенов на пространственную память (ориентацию), тогда как эстрогены имеют положительное влияние на декларативную память. Показано, что кратковременное влияние эстрогенов на гиппокампальнозависимую память определяется состоянием холинергической системы [31].

Нейропротективное влияние эстрогенов и болезнь Альцгеймера

Описанные выше эффекты эстрогенов на различные структуры мозга и многочисленные их функции носят часто функциональный характер в отличие от длительных дегенеративных изменений, связанных с болезнью Альцгеймера. Тем не менее, уязвимость клеток мозга к повреждению и дегенеративным изменениям, как правило, определяется снижением уровня половых гормонов в крови. Введение эстрогенов постменопаузальным женщинам оказывает протективный эффект на мозг в случае болезни Альцгеймера [45]. Однако явно доказательных фактов в литературе в этом отношении еще недостаточно [5], и многие исследователи высказывают предостережения против обобщений [72]. Показан незначительный эффект лечения эстрогенами больных женщин с изменениями познавательных функций и настроения, для улучшения вербальной памяти [56]. Задача исследователей изучить механизмы нейропротекции под влиянием эстрогенов, улучшения познавательных функций и настроения. Этот процесс может осуществляться, во-первых, за счет компенсаторных механизмов благодаря тому, что эстрогены оказывают влияние на многочисленные структуры мозга, включая холинергические и моноаминергические системы мозга. Снижение эстрогенов в менопаузе, за которым следует ослабле-

ние поведенческих реакций, в некоторой степени компенсируется за счет заместительной терапии до того момента, когда могут произойти необратимые дегенеративные изменения.

Второй механизм нейропротекции связан с особенностями структуры кольца А эстрогенов, благодаря чему они обладают свойствами антиоксидантов, ингибируя формирование свободных радикалов [73, 74]. Кроме того, показано, что эстрогены регулируют метаболизм белка-предшественника β -амилоида [75]. Известно, что β -амилоидные белки вызывают токсические эффекты, генерируя свободные радикалы [76]. Эстрогены уменьшают избыточную экспрессию мРНК этого белка-предшественника в модельной ишемии в опытах на животных, проявляя при этом нейропротекторный эффект [77].

Заключение

Научный интерес к изучению роли эстрогенов в функционировании центральной нервной системы был всегда. Клиницисты обращали внимание на проявление половых различий в ряде системных реакций, таких как память, обучаемость, половое поведение, а также в состоянии костной ткани, в процессах старения. Отмечено различное течение опухолевых процессов в зависимости от уровня половых гормонов в крови. В обзоре обобщены данные последних исследований как клиницистов, так и экспериментаторов по расшифровке механизмов действия эстрогенов на молекулярном уровне, их взаимодействия со всеми структурами центральной нервной системы в связи с возможностями заместительной гормональной терапии.

Словарь терминов

Апоптоз — запрограммированная гибель клетки

Гипоталамус — отдел промежуточного мозга, играющий важную роль в осуществлении связи между нервной и эндокринной системами

Гипофиз — железа внутренней секреции позвоночных и человека, расположенная у основания головного мозга. Тесно связан с гипоталамусом

Гиппокамп — участок полушария головного мозга в основании височной доли

Гонадотрофы — клетки гипофиза, синтезирующие ЛГ и ФСГ

Медиатор — низкомолекулярное соединение, секретлируемое окончанием нейрона и связывающееся со следующим нейроном

Рецептор — специфический участок на поверхности клетки или внутри нее, избирательно связывающий определенные молекулы

Рилингг-гормоны — гормоны животных и человека, образующиеся в гипоталамусе и регулирующие биосинтез и секрецию определенных гипофизных гормонов

Эструс — период половой активности у самок млекопитающих, во время которого в половых органах созревают яйцеклетки, и организм подготавливается к оплодотворению

Список сокращений

ГАМК — γ -аминомасляная кислота
 ДА — дофамин
 ЛГ — лютеинизирующий гормон
 ЛГ-РГ — люлиберин, гипоталамический регуляторный гормон (фактор) гормонов ЛГ и ФСГ
 НА — норадреналин
 ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
 ХАТЭ — холинацетилтрансфераза
 цАМФ — аденозин-3',5'-циклофосфат
 СА 1 — катехоламинергические нейроны типа 1
 ER — эстрогенный рецептор
 PR — прогестероновый рецептор
 NMDA — N-метил-D-аспартат

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В.Н. Нейроэндокринология пола. М.: 1981, Наука, 224 с.
2. Бабичев В.Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. Пушино, 1995, 226 с.
3. Иловайская И.А. В: Актуальные проблемы нейроэндокринологии. М., 2003, с. 224—228.
4. Arimatsu Y., Hatanaka H. Brain Res., 1986, v. 26, p. 151—159.
5. Barrett-Connor E., Kritz-Silverstein D. JAMA, 1993, v. 269, p. 2637—2641.
6. Kimura D. Sci. Amer., 1992, v. 267, p. 119—125.
7. Mc Ewen B.S., Alves S.E. Endocr. Rev., 1999, v. 20, p. 279—307.
8. Семичева Т.В. В: Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности. М., 2001, с. 61—67.
9. Розен В.Б., Смирнов А.Н. Рецепторы и стероидные гормоны. МГУ, 1981, с. 311.
10. Selye H. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1941, v. 46, p. 116—121.
11. Warembourg M., Leroy D., Peytevin J., Martinet L. Cell Tissue Res., 1998, v. 291, p. 33—41.
12. Simerly R. Mol. Cell Neurosci., 1991, v. 2, p. 473—484.
13. Schumacher M., Coirini H., Flanagan L. e. a. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, p. 374—386.
14. Sumner B., Fink G. Mol. Brain Res., 1998, v. 59, p. 205—214.
15. Weiland N.G., Orikasa C., Hayashi S., Mc Ewen B.J. J. Comp. Neurol., 1998, v. 388, p. 603—612.
16. Ansell P.J., Esfinosa-Nicholes, Curran E.V. e. a. Endocrinology, 2004, v. 145, p. 311—343.
17. Tremblay G.B., Tremblay A., Copeland N.C., e. a. Mol. Endocrinol., 1997, v. 11, p. 353—365.
18. Shughrue P.J., Lubahn D.B., Negro-Vilar A. e. a. Pros. Nat. Acad. Sci. USA, 1997, v. 94, p. 11008—11012.
19. Kuiper GGJM., Shughrue P.J., Merchenthaler I., Gustafsson J.-A. Front Neuroendocrinol., 1998, v. 19, p. 253—286.
20. Moffatt C.A., Rissman E.F., Shupnik M.A., Blaustein J.D. J. Neurosci., 1998, v. 18, p. 9556—9563.
21. Ogawa S., Eng V., Taylor J., Lubahn e. a. Endocrinology, 1998, v. 139, p. 5070—5081.
22. Biegon A., Reches A., Snyder A., Mc Ewen B.S. Life Sci., 1993, v. 52, p. 2015—2021.
23. Maruyama K., Endoh H., Sasaki-Iwaoka H. e. a. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1998, v. 246, p. 142—147.
24. Hanstein B., Liu H., Yancisin M., Brown M. Mol. Endocrinol., 1999, v. 13, p. 129—137.
25. Moore J.T., McKee D.D., Slentz-Kesler K. e. a. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1998, v. 247, p. 75—78.

26. Ogawa S., Inoue S., Watanabe T. *e. a.* Nucl. Acids Res., 1998, v. 26, p. 3505—3512.
27. Labrie F., El-Alfy M., Berger L. *e. a.* Endocrinology, 2003, v. 144, p. 4700—4713.
28. Paech K., Webb P., Kuiper G. *e. a.* Science, 1997, v. 277, p. 1508—1510.
29. Morley P., Whitfield J.F., Vanderhyden B.C. *e. a.* Endocrinology, 1992, v. 131, p. 1305—1312.
30. Packard M.G., Teather L.A. Neurobiol. Learn. Mem., 1997, v. 68, p. 172—188.
31. Rasandi M., Pedram A., Greene G.L., Levin E.R. Mol. Endocrinol., 1999, v. 13, p. 307—319.
32. Boyle M., McLusky N., Naftolin F., Kaczmarek L. Nature, 1987, v. 330, p. 373—375.
33. Dufy B., Vincent J.-D., Freury H., *e. a.* Science, 1979, v. 204, p. 509—511.
34. Smith S.S. Neuroscience, 1998, v. 82, p. 83—95.
35. Parducz A., Perez J., Carcia-Segura L.M. Neuroscience, 1993, v. 53, p. 395—401.
36. Zhou Y., Watters J.J., Dorsa D.M. Endocrinology, 1996, v. 137, p. 2163—2166.
37. Mermelstein P.G., Becker J.B., Surmeier D.J. J. Neurosci., 1996, v. 16, p. 595—604.
38. Joels M., Karst H. Ibid., 1995, v. 15, p. 4289—4297.
39. Chowen J.A., Torres-Aleman I., Garcia-Segura L.M. Neuroendocrinology, 1992, v. 56, p. 895—901.
40. Green P.S., Bishop J., Simpkins J.W. J. Neurosci., 1997, v. 17, p. 511—515.
41. Diaz-Brinton R., Tran J., Proffitt P., Montoya M. Neurochem. Res., 1997, v. 22, p. 1339—1351.
42. Pike C.J. J. Neurochem., 1999, v. 72, p. 1552—1563.
43. Kow L.M., Mobbs C.V., Pfaff D.W. Neurosci. Bioheviol. Rev., 1994, v. 18, p. 251—268.
44. Sandyk R. Int. J. Neurosci., 1996, v. 86, p. 23—31.
45. Birge S. J. In: Treatment of the Postmenopausal Women: Basic and Clinical Aspects. Ed. R.A. Lobo. N.Y.: Raven Press, Ltd., p. 153—157.
46. Mizoguchi K., Kunishita T., Chui D.H., Tibura T. Neurosci. Lett., 1992, v. 138, p. 157—160.
47. Gibbs R.B., Aggarwal P. Hormones and Behav., 1998, v. 34, p. 98—111.
48. Singer C.A., McMillan P.J., Dobie D.J., Dorsa D.M. Brain Res., 1998, v. 789, p. 343—346.
49. King T.S., Steger R.W., Morgan W.W. Neuroendocrinology, 1986, v. 42, p. 344—350.
50. Walker R.F., Wilson C.A. Ibid., 1983, v. 37, p. 200—205.
51. Bethea C.L., Pecins-Thompson M., Schutzer W.E. *e. a.* Mol. Neurobiol., 1999, v. 18, p. 87—123.
52. Simonian S.X., Delaleu B., Caraty A., Herbison A.E. Neuroendocrinology, 1998, v. 67, p. 392—402.
53. Conde G.L., Bicknell R.J., Herbison A.E. Brain Res., 1995, v. 672, p. 68—76.
54. Simerly R.B., Zee M.C., Pendleton J.W. *e. a.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1997, v. 94, p. 14077—14082.
55. DiPaolo T. Rev. Neurosci., 1994, v. 5, p. 27—42.
56. Robinson D., Friedman L., Marcus R. *e. a.* J. Amer. Geriatr. Soc., 1994, v. 42, p. 919—922.
57. Morgan D.G. Progr. Neuropsychopharmacol. Psychiatry, 1987, v. 11, p. 153—157.
58. Sternberg W.F., Mogil J.S., Kest B. *e. a.* Pain, 1996, v. 63, p. 321—326.
59. Frankfurt M., McEwen B.S. Neuroreport., 1991, v. 2, p. 380—382.
60. Lewis C., McEwen B.S., Frankfurt M. Rev. Brain Res., 1995, v. 87, p. 91—95.
61. Woolley C., Weiland N.G., McEwen B.S., Schwartzkroin P.A. J. Neurol. Sci., 1997, v. 17, p. 1848—1859.
62. Li X., Swartz P.E., Rissman E.F. Neuroendocrinology, 1997, v. 66, p. 63—67.
63. Gazzaley A.H., Weiland N.G., McEwen B.S., Morrisson J.H. J. Neurol. Sci., 1996, v. 16, p. 6830—6838.
64. Horner C.H. Progr. Neurobiol., 1993, v. 41, p. 281—321.
65. Cameron H.A., McEwen B.S., Gould E. J. J. Neurol. Sci., 1995, v. 15, p. 4687—4692.
66. Komuro H., Rakis P. Science, 1995, v. 260, p. 95—97.
67. O'Keefe J.A., Li Y., Burgess L.H., Handa R. J. Mol. Brain Res., 1995, v. 30, p. 115—124.
68. Williams C.L., Meck W.H. Psychoneuroendocrinology, 1991, v. 16, p. 155—176.
69. Galea L.A.M., McEwen B.S., Tanapat P. *e. a.* Neuroscience, 1997, v. 81, p. 689—697.
70. Terasava E., Timiras P. Endocrinology, 1968, v. 83, p. 207—216.
71. O'Neal M.F., Means L.W., Poole M.C., Hamm R. J. Psychoneuroendocrinology, 1996, v. 21, p. 51—65.
72. Yaffe K., Sawaya G., Lieberburg, Grady D. JAMA, 1998, v. 279, p. 688—695.
73. Hawk T., Zhang Y., Rajakumar G. *e. a.* Brain Res., 1998, v. 796, p. 296—298.
74. Herbison A.E., Teodosios D.T. Neuroscience, 1992, v. 50, p. 283—298.
75. Jaffe A.B., Toran-Allerand C.D., Greengard P., Gandy S.E. J. Biol. Chem., 1994, v. 269, p. 13065—13068.
76. Behl C., Davis J.B., Lesley R., Schubert D. Cell., 1994, v. 77, p. 817—827.
77. Shi J., Panickar K.S., Yang S.-H. *e. a.* Brain Res., 1998, v. 810, p. 87—92.