

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(19)

2018 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 10.04.18
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 23,25. Уч.-изд. л. 12,1.
Зак. 42/2.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор),
А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Велякин (к.б.н., доцент),
А.В. Воропаева (к.м.н., доцент), В.В. Евсеенко (к.пс.н.),
С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), И.Н. Коляда (к.м.н.), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макавич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Я.Л. Навменова (к.м.н.), Э.А. Надьров (к.м.н., доцент),
И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент),

Редакционный совет

В.И. Жарко (зам. премьер-министра Республика Беларусь, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Е.Л. Богдан (Начальник Главного управления организации медицинской помощи Министерства здравоохранения), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2018

№ 1(19)

2018

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Содержание

Content

Обзоры и проблемные статьи

Reviews and problem articles

Н.Г. Власова

Гигиеническая регламентация облучения человека

6

N.G. Vlasova

Hygienic regulation of human radiation

Е.С. Пашинская, В.В. Поляржин, В.М. Семенов

Паразитирование токсоплазм и его некоторые медико-биологические аспекты (обзор литературы, часть 1)

14

E.S. Pashinskaya, V.V. Pabiarzhyn, V.M. Semenov

The parasite *Toxoplasma gondii* and some medical and biological aspects (literature review, part 1)

Медико-биологические проблемы

Medical-biological problems

К.Н. Буздалькин

Облучение персонала в результате ингаляционного поступления радионуклидов при пожарах в зонах отчуждения и отселения Чернобыльской АЭС

25

K.N. Bouzdalkin

Irradiation of the personnel as a result of radionuclides inhalation during fires in Chernobyl exclusion zone

Л.А. Горбач

Риск туберкулеза у детей и подростков с различными заболеваниями в пострадавших от чернобыльской катастрофы районах

33

L.A. Gorbach

The risk of tuberculosis in children and adolescents with various diseases in affected by the Chernobyl disaster areas

М.В. Кадука, Л.Н. Басалаева, Т.А. Бекяшева, С.А. Иванов, Н.В. Салазкина, В.В. Ступина

Результаты радиационного контроля пищевой продукции на загрязненных территориях российской федерации в отдаленный период после аварии на ЧАЭС

40

M.V. Kaduka, L.N. Basalajeva, T.A. Bekjasheva, S.A. Ivanov, N.V. Salaskjina, V.V. Stupina

The results of radiation control of the foodstuffs from contaminated territories of Russian Federation in the remote period after the accident on Chernobyl NPP

Т.А. Кормановская

Контроль и учет доз природного облучения населения Российской Федерации

48

T.A. Kormanovskaja

Control and accounting of the natural exposure doses population Russian Federation

С. Д. Кулеш

Сравнительный анализ эпидемиологии внутримозгового кровоизлияния в Республике Беларусь и других странах

55

S. D. Kulesh

Comparative analysis of the epidemiology of intracerebral hemorrhage in the Republic of Belarus and other countries

С.Н. Соколовская, Л.Г. Карпишевич, Н.П. Минько, В.А. Пономарев, В.А. Игнатенко, Б.К. Кузнецов

Изотопы радона и их использование при водолечении в санатории «Радон»

60

S.N. Sakaloukaya, L.H. Karpishevich, N.P. Minko, V.A. Panamareu, V.A. Ignatenko, B.K. Kuznecov

Radon isotopes and their application in hydrotherapy in health center «Radon»

- А.С. Соловьев, М.А. Пимкин, Т.А. Анащенко**
Влияние делеции субдомена инозин-5'-монофосфат дегидрогеназы и точечных мутаций гена фермента, ассоциированных с пигментным ретинитом, на её активность и нуклеотидные пулы *Escherichia coli* 66
- Л.А. Чунихин, А.Л. Чеховский, Д.Н. Дроздов**
Обоснование возможности определения критических зон радоноопасности по косвенным показателям радона 72
- Л.Н. Эвентова, А.Н. Матарас, Ю.В. Висенберг, Н.Г. Власова**
Динамика соотношения доз внешнего и внутреннего облучения жителей населенных пунктов, находящихся на территориях с различной плотностью радиоактивного загрязнения 80
- Ю.И. Ярец, И.А. Славников, З.А. Дундаров, Н.Н. Шибасва**
Информативность цитологического и гистологического методов исследования для оценки состояния воспалительной и пролиферативной фаз репарации гранулирующей раны 86

Клиническая медицина**Clinical medicine**

- Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина, Д.А. Белая, А.Ю. Брежнев, Н.В. Волкова, Л.М. Габдрахманов, И.Р. Газизова, А.Б. Галимова, В.В. Гарькавенко, А.М. Гетманова, В.В. Городничий, А.А. Гусаревич, Д.А. Дорофеев, Ю.Ф. Дюкарева, П.Ч. Завадский, А.Б. Захидов, О.Г. Зверева, У.Р. Каримов, И.В. Кондракова, А.В. Куроедов, С.Н. Ланин, Дж.Н. Ловпаче, Е.В. Молчанова, З.М. Нагорнова, О.Н. Онуфрийчук, С.Ю. Петров, Ю.И. Рожко, Ж.О. Сангилбаева, А.В. Селезнев, Л.Б. Таштитова, С.В. Усманов, А.С. Хохлова, А.П. Шахалова, Р.В. Шевчук**
Анализ вариантов гипотензивного лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой по результатам многоцентрового исследования в клиниках шести стран 95
- A.S. Soloviov, M.A. Pimkin, T.A. Anaschenkova**
The subdomain deletion effect of the inosine-5'-monophosphate dehydrogenase and point mutations of the enzyme gene, associated with retinitis pigmentosa, on its activity and *Escherichia coli* nucleotide pools
- L. Chunikhin, A. Chekhovskiy, D. Drozdov**
Justification of the possibility for determining critical zones of radon danger on indirect radon indicators
- L.N. Eventova, A.N. Mataras, Y.V. Visenberg, N.G. Vlasova**
Dynamics of ratio of external and internal exposure doses of residents of settlements in territories with various density of radioactive contamination
- Y.Yarets, I. Slavnikov, Z. Dundarov, N.Shibasva**
Informativeness of cytological and histological research methods for assessing the state of inflammatory and proliferative reparation phases of granulated wounds

- А.В. Бойко**
Дебют моторных проявлений болезни Паркинсона. Роль стресса 112
- А.В. Величко, В.В. Похожай, З.А. Дундаров, С.Л. Зыблев**
Дифференцированный подход к хирургическому лечению первичного гиперпаратиреоза 118
- Н.В. Галиновская**
Состояние синтеза активных форм азота у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения и лакунарным инсультом 129
- А.Ю. Захарко**
Предикторы развития неблагоприятных исходов беременности у женщин с метаболическим синдромом 142
- О.Н. Кононова, А.М. Пристром, А.В. Коротаев, Н.В. Николаева, О.В. Зотова, Е.В. Ковш, Я.Л. Навменова**
Применение суточного мониторингования артериального давления у беременных с метаболическим синдромом: анализ результатов 149
- А.С.Подгорная, Т.С. Дивакова**
Ультразвуковые критерии эффективности применения гистерорезектоскопической абляции эндометрия и левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы в лечении меноррагий, ассоциированных с аденомиозом 157
- A.V. Boika**
The debut of motor symptoms of Parkinson's disease. The role of stress
- A.V. Velichko, V.V. Pohozhay, Z.A. Dundarov, S.L. Zyblev**
Differentiated approach to operant therapy of primary hyperparathyroidism
- N.V. Halinouskaya**
Status of active nitric oxide forms synthesis in patients with passing infringements of brain blood circulation and lacunar stroke
- A. Zakharko**
Predictors of development of adverse pregnancy outcome in women with metabolic syndrome
- O. Kononova, A. Pristrom, A. Korotaev, N. Nikolaeva, O. Zotova, E. Kovsh, Y. Navmenova**
Application of daily monitoring of arterial blood pressure in pregnant women with metabolic syndrome: analysis of results
- A.S.Podgornaya, T.S. Divakova**
Ultrasonic parameters of the uterus and ovaries in dynamics in patients with endometriosis of the uterus complicated by menorrhagia under the use of hystereselectoscopic ablation of the endometrium and levonorgestrel-containing intrauterine system

Обмен опытом**Experience exchange**

- М.В. Кажина**
Мозг как эндокринный орган. Биологические эффекты и терапевтические возможности нейростероидов с позиции гинеколога (Клиническая лекция) 167
- M.V. Kazhyna**
The brain as endocrine organ. Biological effects and therapeutic possibilities of neurosteroids (Clinical lecture)

Е.Ф. Кира. – СПб., 2002. – 452 с.

5. Железнов, Б.И. Генитальный эндометриоз / Б.И. Железнов, А.Н. Стрижаков. – М.: Медицина, 1985. – 159 с.

6. Стрижаков, А.Н. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов. – М.: Медицина, 1995. – 334 с.

7. Barbieri, R.L. Comparison of the pharmacology of nafarelin and danazol / R.L. Barbieri // Am. J. of Obstet. and Gynecol. – 1990. – Vol. 162, № 2. – P. 581-585.

8. Ярмолинская, М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, им-

мунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01; 14.00.36 / М.И. Ярмолинская; Науч.-исслед. ин-т акушерства и гинекологии. – СПб., 2009. – 40 с.

9. Adenomyosis in endometriosis – prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging / G. Kunz [et al.] // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20, №8. – P. 2309-2316.

10. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment / A. Pontis [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2016. – Vol. 32, №9. – P. 696-700.

A.S.Podgornaya, T.S. Divakova

ULTRASONIC PARAMETERS OF THE UTERUS AND OVARIES IN DYNAMICS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS OF THE UTERUS COMPLICATED BY MENORRHAGIA UNDER THE USE OF HYSTERELECTOSCOPIC ABLATION OF THE ENDOMETRIUM AND LEVONORGESTREL-CONTAINING INTRAUTERINE SYSTEM

Ultrasonic and MRI features of the uterus in 93 women with menorrhagias during adenomyosis have been studied. The frequency of occurrence of ultrasound signs of adenomyosis has been determined. There were analyzed ultrasound and MRI parameters of the uterus and ovaries in dynamics during treatment with levonorgestrel-containing intrauterine system and hysteroresectoscopic ablation of the endometrium. It was found that the use of LNG-IUS leads to a decrease in the size of the uterus and the size of the transition zone of the myometrium and it does not affect the size of the nodes of the leiomyoma. The best result was found in the combined use of LNG-IUS and ablation of the endometrium. Functional ovarian cysts detected during the first months of use of the LNG-IUS do not have clinical manifestations, the frequency of their occurrence decreases during treatment.

Key words: *menorrhagia, uterine endometriosis, hysteroresectoscopic endometrial ablation (HREA), levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS)*

Поступила 21.02.2018

УДК 612.82.018:577.175.62:577.175.632(82-5) **М.В. Кажина**

МОЗГ КАК ЭНДОКРИННЫЙ ОРГАН. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОСТЕРОИДОВ С ПОЗИЦИИ ГИНЕКОЛОГА (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Цель исследования – провести систематический анализ литературных данных по проблеме функционирования мозга как эндокринного органа, способного синтезировать и секретировать нейростероиды.

Обобщены данные публикаций последних 10 лет, проиндексированных в системе цитирования Pubmed. Обсуждены биологические эффекты и потенциальные терапевтические возможности нейростероидов.

Современное понимание функционирования мозга как эндокринного органа формирует теоретическую базу для разработки путей воздействия на процессы синтеза нейростероидов, а также создания гормоноподобных лекарственных препаратов, обладающих нейро- и психотропным действием.

Ключевые слова: *мозг, половые стероиды, нейростероиды, прогестерон*

Введение

Научные достижения последних десятилетий значительно расширили базовые представления о действии половых гормонов за пределами репродуктивной сферы [1-5], что неизбежно генерировало запрос на разработку новых терапевтических стратегий, использующих потенциал гормональных препаратов и нейростероидов [6].

В течение всей жизни человека структура и функции мозга модулируются посредством специфических нейроэндокринных состояний, обусловленных действием половых стероидов [6]. На раннем этапе развития мозга возникают трофические эффекты половых гормонов, которые сохраняются на протяжении подросткового периода и взрослой жизни [7]. Исследовано влияние половых гормонов на развитие и пластичность мозга. Специфические структурные эффекты половых стероидов реализуются в разрастании нейритов, синаптогенезе, дендритном ветвлении, миелинизации и других важных механизмах нервной пластичности [8]. Доказано действие половых стероидов в областях мозга, определяющих обучение, память, эмоции, мотивацию, познавательную способность

[9-13]. Представлены данные о важной роли половых стероидов в воспалительных реакциях, реакциях на стресс, костном метаболизме, сердечно-сосудистой компетентности, поведении, познании и настроении [11, 12].

Материал и методы исследования

В представленной клинической лекции обобщены данные публикаций последних 10 лет, проиндексированных в системе цитирования Pubmed.

Результаты исследования

Центральная нервная система (ЦНС) является одной из наиболее важных нерепродуктивных мишеней для женских половых гормонов. Специфические рецепторы к эстрогенам локализованы в миндалине, гиппокампе, коре, базальных ганглиях переднего мозга, мозжечке, ядрах шва продолговатого мозга, в области голубого пятна, глиальных клетках и многих других структурах головного мозга. Обнаружение подобной локализации рецепторов к гормонам подтверждает участие половых стероидов в контроле общего психофизического благополучия и когнитивной

функции, в том числе процессов памяти. В соответствии с классическим геномным влиянием стероидов эстрогены оказывают относительно длительное воздействие на нейроны через специфические внутриклеточные рецепторы, которые модулируют транскрипцию генов и синтез белков [13].

Возможны и негеномные, так называемые «быстрые», эффекты эстрогенов: они модулируют электрическую возбудимость нейронов, функционирование синапсов и нейрональные морфологические черты. Одним из важнейших эффектов является способность эстрогенов увеличивать нейрональную пластичность, то есть способность нейронов изменять свои функциональные свойства в зависимости от условий среды. Отмеченные трофические эффекты приобретают особую значимость в процессе старения головного мозга. Сложное взаимодействие геномных и негеномных механизмов определяет широкий спектр и многообразие воздействия половых стероидов на основные функции головного мозга [15, 17].

Необходимый уровень эндогенных стероидов в головном мозге обеспечивается из центральных и периферических источников [14]. Регулирование стероидогенеза заключается в контроле ферментов, которые модифицируют холестерин в необходимый стероидный гормон или его метаболит.

Кроме данных, подтверждающих наличие в головном мозге ферментов, способных метаболизировать половые гормоны, поступающие с током крови, было показано, что в нем могут синтезироваться многочисленные стероидные вещества, обладающие достаточно высокой биологической активностью и регуляторным действием в отношении нейронов и глиальных клеток. В 1987 году был введен термин «нейростероиды» для всех стероидов, синтезируемых *de novo* в головном мозге из холестерина и других предшественников [13].

Исследователям крайне важно было доказать, что выявленные стероиды не являются производными яичников и/или коры надпочечников. Экспериментально было

показано, что концентрация нейростероидов в церебральных структурах после адренал- и овариэктомии не менялась. Более того, в нервной ткани были зарегистрированы более высокие концентрации некоторых нейростероидов, чем в плазме [15].

Нейростероиды представляют ключевыми эндогенными молекулами в мозге, которые влияют на многие нейронные функции. Они синтезируются в коре головного мозга, гиппокампе и миндалинах и модулируют возбудимость головного мозга. Известно, что астроциты и нейроны головного мозга экспрессируют фермент цитохром P450 (CYP450sc), который преобразует холестерин в прегненолон, промежуточный продукт, необходимый для синтеза нейростероидов. В головном мозге также обнаружен фермент 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа, который необходим для дальнейшего преобразования прегненолона в прогестерон [6].

В настоящее время открыты следующие нейростероиды: прогестерон, прегненолон, аллопрегнанолон, дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С), дезоксикортикостерон, 17-гидроксипрегненолон и 17-гидроксипрогестерон [13].

Нейростероиды классифицируются как:

- прегнановые нейростероиды (аллопрегнанолон и аллотетрагидродезоксикортикостерон),
- производные андростана (андростендиол и этиохоланон),
- сульфатированные нейростероиды (прегненолона сульфат и дегидроэпиандростерона сульфат) [29].

Глиальные клетки играют важную роль в синтезе и метаболизме нейростероидов. При инкубации культуры клеток нейроглии в присутствии холестерина происходит образование прегненолона, аллопрегнанолон и прогестерона, что подтверждает наличие ферментов, необходимых для их выработки в нервной ткани [13]. Фермент, участвующий в конвертации холестерина в прегненолон и прогестерон, локализуется в митохондриях глиальных кле-

ток и относится к системе цитохрома P450. Этот фермент был обнаружен в мозге приматов, коров и человека. Синтез указанного фермента в мозге кодируется тем же геном, что и в надпочечниках, и в гонадах. Таким образом, многочисленные данные, накопленные к настоящему времени, позволяют рассматривать глию как «нейропаракринную» железу, способную продуцировать стероиды и имеющую прямые контакты с нейронами специфических областей мозга [13].

Подобно классическим половым стероидам, нейростероиды оказывают биологическое воздействие через специфические внутриядерные рецепторы, а также осуществляют быстрые кратковременные эффекты посредством различных негеномных механизмов. Например, к геномным эффектам относится индукция прогестероновых рецепторов в культуре олигодендроцитов, а к негеномным – изменение электрического потенциала нейронов посредством влияния на функцию ионных каналов [15]. Экспериментальные исследования по изучению воздействия нейростероидов на электрофизиологические параметры нервных клеток показали, что аллопрегнанолон и прегненолон увеличивают частоту и длительность открытия хлоридных каналов, которые регулируются ГАМКА-рецепторами, по сути являясь агонистами этого важнейшего «тормозного» медиатора. Эти нейростероиды удлиняют вызванный воздействием ГАМК ингибирующий эффект на постсинаптическую мембрану в нейронах гиппокампа, что подтверждает их способность влиять на функцию синапсов. Напротив, нейростероиды ДГЭА и прегненолона сульфат играют роль ГАМКА-антагонистов, ингибируя открытие хлоридных каналов [13]. Полагают, что посредством влияния на нейротрансмиттерные системы нейростероиды способны оказывать воздействие на изменение поведения и такие психофизиологические феномены как реакция на стрессорное воздействие, тревожные и депрессивные расстройства, приступы эпилепсии, память и сон [13, 15].

Среди известных нейростероидов наибольшей биологической активностью обладает аллопрегнанолон. Доказано, что синтез данного гормона в мозге усиливается после острого стресса, во время беременности, при приеме антидепрессантов и т.д. Падение уровня этого нейростероида отмечается при воздействии хронического стресса, после родов и на фоне депрессии. Исследователи отводят аллопрегнанолону роль эндогенного антистрессорного фактора, поскольку предварительное введение нейростероида значительно уменьшает выраженность многих клинических проявлений в ответ на стрессорное воздействие благодаря анксиолитическому, седативному и гипнотическому действию по типу других агонистов ГАМКА-рецепторов: бензодиазепиновых транквилизаторов, барбитуратов и алкоголя [20].

Высказываются предположения о вовлеченности нейростероидов в механизмы возрастных изменений памяти и снижения когнитивной функции, что, в определенной степени, может быть обусловлено уменьшением их синтеза у лиц старшего возраста. В эксперименте после введения прегненолона отмечено изменение поведенческих реакций у животных, свидетельствующее об улучшении механизмов памяти, тем самым установлена обратная корреляция между концентрацией прегненолона в гиппокампе и снижением памяти. Также было показано, что нейростероиды активируют различные функции глиальных клеток, например процессы миелинизации [13].

Нейростероиды влияют на развитие нейронов и формирование нейронных цепей в мозге, модулируют его активность через возбуждающие и тормозные механизмы [16]. Развитие полового диморфизма в строении головного мозга происходит, в основном, из-за «хромосомного пола» (XX или XY), тестостерона и его метаболитов, которые определяют организацию мозга по мужскому типу [17, 18].

Прогестерон является субстратом для раннего тестикулярного синтеза тестостерона у плодов мужского пола, который начина-

ется с 6-7-й недели беременности и достигает пика к 12-16-й неделе. Во время внутриутробного и постнатального развития стероидные гормоны определяют дифференцировку дискретных областей головного мозга посредством модуляции специфических нейрональных и глиальных клеточных компонентов, непосредственно участвующих в синаптогенезе и миелиногенезе [17].

Половые различия в нервной системе на клеточном уровне включают размеры ядра и ядрышка в нейронах, синаптических везикул и терминалов, а также шаблонов дендритных ветвлений – все это ведет к различиям в структуре, связности и распределении нейромедиаторов [29]. Данные гормонозависимые половые различия затрагивают такие участки мозга, как преоптическое ядро, миндалина, гиппокамп, гипоталамус, кора, черная субстанция и полосатое тело. Указанные половые различия формируются в критический период для половой дифференциации. В течение этого периода развития ЦНС наиболее чувствительна к организационному воздействию половых гормонов (импринтинг-эффект) [6].

Большой клинический интерес вызывает активный метаболит прогестерона – аллопрегнанола, который синтезируется как в надпочечниках, так и в нервной системе. В настоящее время считается, что нерепродуктивные эффекты прогестерона, в основном, опосредуются аллопрегнаноном, который не связывается с широко распространенными в мозге простагландинными рецепторами, но выступает в качестве мощного положительного модулятора рецепторов ГАМКА [20, 29].

И прогестерон, и аллопрегнанола связаны с механизмами адаптации к стрессу. Увеличение выработки прогестерона в головном мозге может быть составной частью сложной реакции нервных клеток на повреждение, что обусловлено защитными и трофическими эффектами прогестерона. В современных клинических исследованиях изучается терапевтический потенциал прогестерона как нейропротекторного и промиелинизирующего агента [28].

Еще в 1940-х годах венгерским эндокринологом Гансом Селье было показано, что прегнановые стероиды могут вызвать седативный эффект и анестезию – свойство, которое исключает геномное действие. Однако, оставался неизвестным молекулярный механизм, лежащий в основе быстрого угнетающего действия прегнановых стероидов, пока в 1984 году Харрисон и Симмондс не обнаружили, что функция структурно родственного прегнановым стероидам синтетического стероидного анестетика альфаксалона осуществляется через активацию ГАМКА-рецептора [6].

ГАМКА-рецепторы ответственны за опосредование большинства быстрых ингибирующих нейротрансмиссий в ЦНС и являются мишенью для целого ряда клинически значимых соединений, в том числе, бензодиазепинов, структурно различных общих анестетиков и противосудорожных средств (включая пропофол, барбитураты) [19].

Путем регуляции функции ГАМКА-рецепторов осуществляется действие и других нейростероидов. Аллопрегнанола, андростендион и тетрагидродеоксикортикостерон оказывают потенцирующее действие, усиливая тормозные процессы. Фармакологическое действие этой группы нейростероидов заключается в седативном, анксиолитическом, противосудорожном, анальгезирующем, антистрессовом, нейропротекторном эффектах [20, 21]. Напротив, сульфатные соединения прегнанола и дегидроэпиандростерона ингибируют функцию ГАМКА-рецепторов, вызывая активирующие процессы, что клинически проявляется улучшением памяти, нейропротекторным, ангиогенным, а также проконвульсантным эффектами [22].

Плейотропное действие нейростероидов в головном мозге (прежде всего аллопрегнанола и аллотетрагидродеоксикортикостерона) осуществляется в виде повышения выживаемости нейронов, пролиферации нервных клеток-предшественников, шванновских клеток, нейрогенеза и миелинизации аксонов, регуляции функции глиальных клеток, влияния на нервную возбу-

димось, когнитивные функции, а также на воспаление, что особенно актуально при недоношенности, черепно-мозговых травмах, инсультах [23, 24].

Эндогенные уровни нейростероидов в ЦНС не являются статичными. Отмечена динамика показателей концентрации нейростероидов в ответ на ряд физиологических состояний, включая стресс, период полового созревания, беременность, а также во время менструального цикла [9, 25]. Тревога, послеродовая депрессия, предменструальное напряжение, прием некоторых психоактивных средств могут возмущать уровни нейростероидов в ЦНС [25].

Показано, что концентрации эндогенных нейростероидов в плазме крови и цереброспинальной жидкости изменяются у пациентов, страдающих от различных стресс-ассоциированных аффективных расстройств [6]. Представлены данные, что лечение флуоксетином стабилизирует уровень нейростероидов в ЦНС при депрессии и паническом расстройстве, из чего следует, что часть терапевтического эффекта селективных ингибиторов обратного захвата серотонина может осуществляться через влияние на нейростероиды [22].

По заключениям исследователей, нейростероиды могут быть эндогенными стабилизаторами настроения, изменением их функционирования на генетическом или биохимическом уровне может быть обусловлено проявление симптомов у лиц, подверженных биполярному расстройству [30]. Обсуждается возможная определенная роль нейростероидов в воссоздании нейрональной пластичности (ремоделирование дендритов и синаптических контактов) в некоторых областях мозга, особенно в гиппокампе, во время восстановления от депрессивных эпизодов [6].

Одно из важных современных направлений в изучении нейростероидов – исследование цитопротекторных эффектов прогестерона и его метаболита аллопрегнанола. Нейровоспаление и нейродегенеративные процессы ассоциируют с последствиями черепно-мозговой травмы, ин-

сульта, инфекций, а также с эпилептогенезом [26]. В настоящее время продолжается интенсивный поиск лекарств, которые реально способны предотвратить развитие эпилепсии у подверженных такому риску людей. Было показано в экспериментах на животных моделях и в клинических исследованиях, что кортикостероиды, прогестерон, эстрогены и нейростероиды влияют на судорожную активность [22]. Доказано, что прогестерон обладает иммуномодулирующей активностью в эпилептогенных моделях. Антиэпилептогенный эффект прогестерона объясняется как результат его преобразования в нейростероиды, которые связываются с рецепторами ГАМКА и усиливают процессы торможения в головном мозге [27].

Потенциальные терапевтические возможности нейростероидов связаны не только с молекулярными механизмами прерывания эпилептогенеза, но и с модуляцией нейровоспаления и нейрогенеза в головном мозге [26]. В доказательство приводятся данные, согласно которым, аллопрегнанола может уменьшить апоптотические последствия во время инсульта или черепно-мозговой травмы благодаря ингибированию митохондриальной проницаемости [28]. В авторитетных источниках было показано, что ГАМКА-рецепторы модулируют выживаемость клеток, в частности, в моделях с эксцитотоксичностью. Таким образом, регуляция аллопрегнаноном ГАМКА-рецептора может иметь отношение к защитному действию прогестерона [6].

В литературе приводятся многочисленные доказательства других неклассических цитопротекторных эффектов прогестерона, в том числе, на процессы миелинизации, пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов [29, 30].

Заключение

Системный анализ накопленных научных данных представляет нейростероиды как аутокринно-паракринные факторы, регулирующие жизненно важные функции ЦНС. Перспективы исследования влияний

нейростероидов в ЦНС безграничны. Методологический подход к изучению мозга не только как мишени, но и как источника стероидов, открывает новые возможности в решении проблем диагностики и лечения специфических нарушений функций мозга, а также профилактики возрастных нейродегенеративных процессов. Современное понимание и оценка функционирования мозга как эндокринного органа, способного синтезировать и секретировать нейростероиды, формирует теоретическую базу для разработки путей воздействия на процессы их синтеза, а также создания гормоноподобных лекарственных препаратов, обладающих нейро- и психотропным действием для коррекции функциональных и обменно-трофических нарушений нервной системы [17].

Библиографический указатель

1. McHenry JA, Otis JM, Rossi MA. Hormonal control of a medial preoptic area social reward circuit. *Nat Neurosci* 2017; 20: 449-58. DOI: 10.1038/nn.4487.
2. Tyborowska A, Volman I, Smeekens S. Testosterone during Puberty Shifts Emotional Control from Pulvinar to Anterior Prefrontal Cortex. *J Neurosci* 2016; 36 (23): 6156-64. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3874-15.2016.
3. Bender RA, Zhou L, Vierk R. Sex-Dependent Regulation of Aromatase-Mediated Synaptic Plasticity in the Basolateral Amygdala. *J Neurosci* 2017; 37 (6): 1532-45. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1532-16.2016.
4. Herting MM, Sowell ER. Puberty and structural brain development in humans. *Front Neuroendocrinol* 2017; 44: 122-37. DOI: 10.1016/j.yfrne.2016.12.003.
5. Csaba G. The Present and Future of Human Sexuality: Impact of Faulty Perinatal Hormonal Imprinting. *Sex Med Rev* 2017; 5 (2): 163-9. DOI: 10.1016/j.sxmr.2016.10.002.
6. Стеняева Н. Н., Хритинин Д. Ф., Григорьев В. Ю., Куземин А. А. Половые стероиды и функции головного мозга. *Гинекология*. 2017; 19 (2): 9-14.
7. Juraska JM, Sisk CL, DonCarlos LL.

Sexual differentiation of the adolescent rodent brain: hormonal influences and developmental mechanisms. *Horm Behav* 2013; 64 (2): 203-10. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2013.05.010.

8. Opendak M, Briones BA, Gould E. Social behavior, hormones and adult neurogenesis. *Front Neuroendocrinol* 2016; 41: 71-86. DOI: 10.1016/j.yfrne.2016.02.002.

9. Sakaki M, Mather M. How reward and emotional stimuli induce different reactions across the menstrual cycle. *Soc Personal Psychol Compass* 2012; 6 (1): 1-17. DOI: 10.1111/j.1751-9004.2011.00415.x.

10. Duarte-Guterman P, Yagi S, Chow C, Galea LA. Hippocampal learning, memory, and neurogenesis: Effects of sex and estrogens across the lifespan in adults. *Horm Behav* 2015; 74: 37-52. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2015.05.024.

11. Chen Z, Xi G, Mao Y. Effects of progesterone and testosterone on ICH-induced brain injury in rats. *Acta Neurochir (Suppl.)* 2011; 111: 289-93. DOI: 10.1007/978-3-7091-0693-8_48.

12. Pompili A, Arnone B, D'Amico M. Evidence of estrogen modulation on memory processes for emotional content in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 65: 94-101. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.12.013.

13. Сметник В. П., Ильина Л. М. Мозг - мишень и источник половых гормонов. *Климактерий*. 2011; 2э. https://gynendo.ru/wp-content/uploads/2013/02/Klimaktery_2_2011.pdf.

14. Belda X, Fuentes S, Daviu N. Stress-induced sensitization: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and beyond. *Stress* 2015; 18 (3): 269-79. DOI: 10.3109/10253890.2015.1067678.

15. Сметник В. П. Климактерические расстройства и методы их коррекции. *Consilium Medicum*. 2007; 6: 65-70.

16. Velišková J, DeSantis KA. Sex and Hormonal influences on Seizures and Epilepsy *Horm Behav* 2013; 63 (2): 267-77. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2012.03.018.

17. Bramble MS, Roach L, Lipson A. Sex-Specific Effects of Testosterone on the

Sexually Dimorphic Transcriptome and Epigenome of Embryonic Neural Stem/Progenitor Cells. *Sci Reports* 2016; 6. Art: 36916. DOI: 10.1038/srep36916.

18. Blaschko SD, Cunha GR, Baskin LS. Molecular Mechanisms of External Genitalia Development. *Differentiation* 2012; 84 (3): 261-8. DOI: 10.1016/j.diff.2012.06.003.

19. Olsen RW, Sieghart W. GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology* 2009; 56 (1): 141-8. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.045.

20. Tvrdetić A, Poljak L. Neurosteroids, GABAA receptors and neurosteroid based drugs: are we witnessing the dawn of the new psychiatric drugs? *Endocrine Oncol Metabolism* 2016; 2 (1): 60-71. DOI: 10.21040/eom/2016.2.7.

21. Barron AM, Garcia-Segura LM, Caruso D. Ligand for translocator protein reverses pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2013; 33: 8891-7. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1350-13.2013>

22. Reddy DS. Neurosteroids: Endogenous Role in the Human Brain and Therapeutic Potentials. *Prog Brain Res* 2010; 186: 113-37. DOI: 10.1016/B978-0-444-53630-3.00008-7.

23. Toy D, Namgung U. Role of Glial Cells in Axonal Regeneration. *Exp Neurobiol* 2013; 22 (2): 68-76. DOI: 10.5607/en.2013.22.2.68.

24. Skolnick BE, Maas AI, Narayan RK. A Clinical Trial of Progesterone for Severe Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med* 2014; 371: 2467-76. DOI: 10.1056/NEJMoa1411090.

25. Licheri V, Talani G, Gorule AA et. Plasticity of GABAA Receptors during Pregnancy and Postpartum Period: From Gene to Function. *Neural Plast* 2015; 2015: 170435. DOI: 10.1155/2015/170435.

26. Webster KM, Sun M, Crack P. Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury. *J Neuroinflamm* 2017; 14: 10. DOI: 10.1186/s12974-016-0786-1.

27. Zeng Y, Zhang Y, Ma J, Xu J. Progesterone for Acute Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Published: October 16, 2015. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0140624>

28. De Nicola AF, Labombarda F, Denielle MC. Progesterone neuroprotection in traumatic CNS injury and motoneuron degeneration. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 173-87. DOI: 10.1016/j.yfrne.2009.03.001.

29. Singh M, Chang Su C, Selena NS. Non-genomic mechanisms of progesterone action in the brain *Front Neurosci* 2013; 7: 159. DOI: 10.3389/fnins.2013.00159.

30. Nin MS, Martinez LA, Pibiri F. Neurosteroids reduce social isolation-induced behavioral deficits: a proposed link with neurosteroid-mediated upregulation of BDNF expression. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011; 2: 73. DOI: 10.3389/fendo.2011.00073.

M.V. Kazhyna

The brain as endocrine organ. Biological effects and therapeutic possibilities of neurosteroids (Clinical lecture)

The purpose of the study is to conduct a systematic review of the literature data on the functioning of the brain as an endocrine organ, able to synthesize and secrete neurosteroids.

The article contains summarized data of publications of the past 10 years indexed in the Pubmed citation system. Biological effects and potential therapeutic opportunities neurosteroids are discussed in the article.

Modern understanding of brain as endocrine organ forms the theoretical basis for creating ways of influence on the synthesis process of neurosteroids as well as the creation of hormone-like drugs with neuro- and psychotropic effects.

Key words: brain, sex steroids, neurosteroids, progesterone

Поступила 26.03.2018