

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

НООТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ОВАРИАЛЬНЫХ ЭСТРОГЕНОВ

Э. Б. Арушанян¹

Фармакотерапия нарушений познавательной (когнитивной) деятельности головного мозга в последние годы приобретает все большую актуальность. Это связано с прогрессирующим старением населения индустриально развитых стран, ростом числа инсультов, церебральной нейродегенеративной патологии, подобных болезням Альцгеймера и Паркинсона, учащением случаев различных видов нейроинтоксикации и т.п. Клиническая картина такого рода поражений центральной нервной системы неизменно включает расстройства памяти и обучения, восприятия и внимания, иными словами, все те симптомы, из которых складывается когнитивная патология при органической умственной недостаточности различного генеза.

Для борьбы с подобными проявлениями используется широкий круг ноотропных средств, или когнитивных усилителей. Среди них отдельную группу составляют гормональные препараты гипоталамуса, гипофиза, щитовидной железы [9]. Между тем накопилось много сведений, которые позволяют отнести к их числу и эстрогенные гормоны (ЭГ) яичников. Настоящая статья посвящена ноотропным возможностям ЭГ с учетом современного понимания механизмов гормонального влияния на познавательные процессы мозга.

Мнестические свойства ЭГ

О своеобразном влиянии на когнитивную сферу женских половых гормонов, по сравнению с мужскими, известно давно. Это определяется половым диморфизмом развивающегося мозга млекопитающих на ранних этапах эмбриогенеза, гендерными отличиями в формировании отдельных мозговых структур. Потому женские особи у высокоорганизованных животных характеризуют ряд специфических психофизиологических черт, предпочтительное развитие определенных мнестических функций [12, 16]. Подтверждением тому служат результаты экспериментальных и клинических наблюдений.

В опытах на мелких лабораторных животных (мыши, крысы) показано, что острое либо хроническое введение ЭГ самкам улучшает процессы формирования и консолидации памятного следа на различных поведенческих моделях. Знаменательно, что они лучше самцов справляются с решением задач на пространственную ориентацию в лабиринте [98, 102].

Напротив, дефицит ЭГ отрицательно влияет на когнитивную деятельность. У старых самок или овариэктомированных обезьян страдают рабочая память и зрительно-пространственное внимание без изменения скорости решения визуальных задач. Длительное (до нескольких месяцев) введение им ЭГ существенно ослабляет подобные нарушения [57, 97].

Вместе с тем овариальные гормоны способны компенсировать дефекты познавательной деятельности, обусловленные различными нейротоксическими воздействиями. Типичной моделью для изучения антиамнезической активности лекарственных веществ служит скополаминовая амнезия. Вызываемое м-холиноблокатором ухудшение памяти у крыс в Т-образном лабиринте и при оценке условной реакции пассивного избегания ослаблялось ЭГ. Они защищали также от мнестических нарушений, провоцируемых лоразепамом, без сдвигов плазменного уровня анксиолитика [47, 85]. Протективный эффект обнаруживается еще на одной модели холинергического дефицита, связанного с избирательным повреждением центральных нейронов селективным нейротоксином азиридином. На фоне разрушения содержащих ацетилхолин клеток повторное использование эстрадиола улучшало обучение животных в водном лабиринте [14].

Как установлено при изучении пассивного и активного оборонительного поведения, а также пространственной ориентации у грызунов, ЭГ, ослабляют нейротоксическое действие различных психотропных средств и поведенческие расстройства при иммобилизационном стрессе. Хроническая интоксикация психостимулятором амфетамином или антидепрессантом флуоксетином, а также стресс сопровождаются ухудшением памяти в радиальном лабиринте и трудностями в зрительном распознавании объектов. В случае предварительного введения ЭГ отмечено уменьшение такого рода нарушений. Интересно, что изначально самки оказывались гораздо устойчивее самцов к подобным воздействиям [24, 62, 64].

Наконец, ЭГ препятствуют экспериментальным ишемическим повреждениям мозга. При глобальной (пережатие сонных артерий) и фокальной (окклюзия срединной мозговой артерии) ишемии ЭГ демонстрируют отчетливый протективный эффект. Под их влиянием ограничивалась зона ишемического инфаркта, падало количество погибавших нейронов во фронтальной коре и гиппокампе, причем преимущественно в его поле СА1. Введение гормональных препаратов оказывало не только профилактическое, но и лечебное

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской медицинской академии, Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310.

действие, способствуя более быстрому восстановлению числа функционирующих клеточных элементов, даже если ЭГ использовались спустя час после окклюзии [66, 92].

Экспериментальные данные во многом совпадают с результатами исследований на людях. Доказано, в частности, существование отчетливых мнестических, речевых, эмоциональных различий в зависимости от половой принадлежности испытуемых. У мужчин лучше представлены пространственные функции, тогда как у женщин выше точность выполняемых действий и острее некоторые виды памяти. Они, кстати, обладают менее выраженной межполушарной асимметрией, в силу чего легче восстанавливаются после черепно-мозговой травмы и инсульта. Наличие зависимых от пола различий в организации высшей нервной деятельности подтверждают и современные исследования с применением эмиссионной томографии [8, 10, 27].

Одновременно гендерные отличия накладывают отпечаток на фармакологическую чувствительность мнестических процессов. По нашим наблюдениям кратковременная зрительная и слуховая память заметно улучшалась кофеином у молодых здоровых женщин в сравнении с мужчинами [2]. Интересно, что у последних с годами вербальная память ухудшается гораздо скорее, однако, в пожилом возрасте эти различия нивелируются [56].

Установлена определенная зависимость между фазами овариально-менструального цикла, сопровождающимися колебаниями в уровне эстрогенов и гестагенов, и состоянием женской психоэмоциональной сферы. На пике подъема плазменной концентрации ЭГ, в предменструальный период показаны более заметное улучшение вербальной рабочей памяти, рост умственной работоспособности [4, 83, 105]. Согласно данным с использованием ядерно-магнитного резонанса, в среднюю лютеальную фазу высокому уровню стероидов соответствовало успешное решение мнестических задач, коррелировавшее с повышением активности ряда мозговых структур (премоторной коры, гиппокампа, полосатого тела). При этом увеличение плазменного содержания ЭГ совпадало с включением одних, а гестагенов — других зон неокортекса [39].

В то же время неадекватная динамика цикла, дисгормональные явления предрасполагают к мнестическим и психоэмоциональным расстройствам. В частности, у женщин вдвое чаще, чем у мужчин, возникают депрессивные состояния, сопровождающиеся ухудшением познавательной деятельности, дефектами в обучении. Такого рода нарушения связаны с резкими изменениями уровня ЭГ в крови, которые наблюдаются перед менструациями (предменструальный синдром), после родов, в постменопаузальный период [1, 91].

Учитывая приведенные сведения, понятно, почему заместительная терапия ЭГ улучшает когнитивные процессы. У женщин, находившихся в постменопаузе, регулярное назначение эстрадиола либо его сочетания с прогестином отчетливо облегчало вербальную и ви-

зуальную память, причем эффект комбинации гормонов был выше. Менопаузальные женщины, которые употребляли ЭГ, были менее депрессивны, лучше справлялись с заданиями и обладали большим объемом рабочей памяти, чем те, которые не получали ЭГ, или мужчины того же возраста [61, 67, 102].

В полном соответствии с изложенным дефицит ЭГ оказывается прямо заинтересован в генезе различных видов органической умственной недостаточности, сопровождающихся когнитивными нарушениями. Прежде всего он связан с вероятностью развития возрастной нейродегенеративной патологии. По эпидемиологическим данным, с наступлением постменопаузального периода, по мере угашения гормональной активности яичников существенно возрастает частота заболеваний, подобных болезни Альцгеймера, и заместительная терапия ЭГ заметно снижает риск их развития [30, 38, 47].

Коль скоро подобное лечение оказывается мало результативным в тяжелых, далеко зашедших случаях, полагают целесообразным рекомендовать ЭГ скорее для профилактики болезни Альцгеймера, и начинать терапию сразу после наступления постменопаузального периода [90].

Впрочем, по оценкам некоторых исследователей, применение ЭГ пожилыми женщинами зачастую не приводит к достоверным сдвигам в клинической картине заболевания. Дебатировался также вопрос о допустимости назначения и степени безопасности гормональных препаратов из-за их канцерогенных свойств и вероятности развития непредсказуемых эффектов. Выход видят в использовании нового класса веществ, обладающих агонистически-антагонистической активностью — так называемых селективных модуляторов эстрогенных рецепторов (SERMs) [40, 68, 71].

Не только у животных, но и у людей показаны защитные возможности ЭГ при церебральной ишемической патологии с когнитивными нарушениями. Замечательно, что в среднем возрасте (до 40 лет) у женщин, по сравнению с мужчинами, гораздо реже встречаются инсульты, однако, спустя десятилетие после наступления менопаузы, различия по этому показателю стираются. Будучи использованы на фоне ишемического либо травматического повреждения мозга, ЭГ заметно ускоряют восстановительный процесс. По некоторым сведениям, введение очень больших (до 1000 мг/кг) доз 17- β -эстрадиола даже при 6-часовой задержке с началом лечения почти вдвое уменьшало инфарктную зону после инсульта. Такого рода факты вполне оправданно позволяют ставить вопрос о необходимости проведения заместительной гормональной терапии для первичной или вторичной профилактики сосудистых заболеваний головного мозга и инсультов у женщин [64, 104].

Высказана и аргументирована оригинальная точка зрения, по которой в репаративных процессах мозга заинтересованы как экзогенные ЭГ, так и те, что образуются непосредственно в самой мозговой ткани при

участи фермента ароматазы, обеспечивающей превращение тестостерона в эстрадиол [93].

Нейрохимические механизмы ноотропной активности ЭГ

Как показал проведенный нами ранее анализ литературного материала тех лет, отчетливое влияние ЭГ на процессы высшей нервной деятельности связано с мобилизацией различных нейромедиаторных систем головного мозга и в первую очередь дофаминергических механизмов [3]. За последние годы получено значительное число новых фактов, которые свидетельствуют о наличии у ЭГ не только синаптотропной активности. Они также предупреждают нейродегенеративные процессы в мозговой ткани, усиливают нейрогенез, обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. И каждый из указанных эффектов способен вносить ощутимый вклад в ноотропное действие ЭГ.

Синаптотропные свойства. ЭГ активно вмешиваются в разные типы синаптической передачи. Это, как и другие их свойства, реализуется преимущественно через специфические рецепторы α - и β -типа, идентифицированные среди прочего в различных мозговых структурах, тесно связанных с познавательной деятельностью (кора большого мозга, гиппокамп, полосатое тело и др.). Эстрогенные рецепторы обоих видов имеют классическую локализацию — в ядерном аппарате нейронов и внегеномное — мембранное расположение. Существенно, что включение вторых ведет к чрезвычайно быстрой (в течение минут) модуляции нейрональной активности и что экспрессия обоих типов рецепторов тесно сопряжена с деятельностью яичников, ибо овариэктомия резко снижает ее выраженность [11, 52].

Наряду с другими эффектами ЭГ обнаруживают способность оптимизировать работу центральных холинергических механизмов, которым в прошлом и теперь отводят едва ли не ведущее место в организации памяти и обучения [6, 13, 54]. Об очевидной заинтересованности ЭГ в регуляции холинергических процессов, по современным данным, свидетельствуют ослабление ими мнестических нарушений, обусловленных недостаточностью холинергической передачи, ее модуляция при овариальной гипо- и гиперфункции. Так, ЭГ уменьшают выраженность скополаминовой амнезии на модели условного избегательного поведения у крыс, улучшают их обучаемость в водном лабиринте после нейротоксического повреждения холинергических нейронов основания переднего мозга, восстанавливают зрительное внимание у обезьян, нарушенное м-холиноблокатором [14, 47, 97].

С другой стороны, после овариэктомии и у пожилых самок крыс существенно падает активность холин-ацетилтрансферазы в ростральных мозговых образованиях, в том числе содержание фермента понижено в нейронах базального крупноклеточного ядра, которое обеспечивает их иннервацию [32, 46]. Согласно резу-

льтатам микродиализных определений, длительное введение эстрадиола увеличивало стимулированное калием высвобождение ацетилхолина из гиппокампа животных [41].

Улучшением холинергической передачи синаптотропные свойства ЭГ не ограничиваются. Они модулируют также функцию дофаминергических, в частности, нигростриатных синапсов. Известно, что познавательная деятельность представляет собой сложный интегративный феномен, в формирование которого, помимо неокортекса, вовлечен ряд ведущих подкорковых образований мозга. К их числу в первую очередь принадлежат гиппокамп и полосатое тело (стриатум), во многом обладающие тождественными функциями. Стриатум, в значительной мере управляемый дофаминергическими нейронами черной субстанции, участвует в организации не только движений, но также мнестических процессов, восприятия и внимания. Гибель нигральных нейронов и, как следствие, стриатная гиперактивность — источник возрастной нейродегенеративной патологии в виде паркинсонизма с типичными для него моторными и когнитивными нарушениями [5].

Между тем, по эпидемиологическим данным, болезнь Паркинсона чаще регистрируется и тяжелее протекает у мужчин, по сравнению с женщинами, и причину среди прочего не без основания видят в дофаминергических свойствах ЭГ [84, 87]. В самом деле, при моделировании паркинсонизма у мышей или крыс внутримозговым введением селективных нейротоксинов, подобных 6-оксидофамину, МФТП (метил-фенилтетрагидропиридин) либо его метаболиту МФП наблюдается гибель дофаминергических нейронов черной субстанции с падением уровня стриатного дофамина. При этом хроническое предварительное введение 17- β -эстрадиола ослабляло указанные нарушения. Исходно самки оказываются устойчивее самцов к подобным нейротоксическим воздействиям. В то же время избирательный антагонист эстрогенных рецепторов ICI 162, 780 устранял защитное действие ЭГ [72, 81, 86].

Есть и другие доказательства своеобразия и более высокой устойчивости дофаминергических механизмов у женских особей. Стимуляция медиального пучка переднего мозга значительно повышала уровень дофамина в полосатом теле самок крыс, чем самцов. Последние одновременно оказывались более чувствительными к действию дофаминоблокаторов SCH 23390 и квинпинола [69, 88, 99]. Причиной гендерных различий может быть более высокая плотность дофаминовых рецепторов у самок, либо дофаминергических терминалей, коль скоро число тех и других резко снижается при кастрации, а также более надежное функционирование транспортера дофамина [25, 43]. В то же время надо отметить, что в случае метамфетаминовой интоксикации, приводящей к избыточному накоплению стриатного медиатора и повреждению нейронов полосатого тела, ЭГ оказывали за-

щитное действие, предотвращая выброс чрезмерных количеств дофамина за счет ингибирования его переносчика [36].

Через вмешательство в холинергическую и дофаминергическую передачу ЭГ успешно контролируют синаптическую пластичность. Ее улучшение, играющее важную роль в фармакологическом ноотропном эффекте, дополняется их влиянием на функцию медиаторных аминокислот в виде модуляции эффекта глутамата и усиления функции тормозных ГАМК-ергических механизмов.

Известно, что избыточное накопление в межнейронном пространстве глутамата служит одной из причин гибели нервных клеток. “Глутаматный удар”, запуская каскад внутриклеточных процессов, который завершается повышенным освобождением ионизированного кальция, неизбежно приводит к нейрональному повреждению [см.15]. ЭГ могут защищать клетки от нейротоксического воздействия, например, за счет повышения захвата аминокислоты астроцитами. Введение 17- β -эстрадиола, но не его метаболитов овариэктомированным крысам предупреждало также перерождение гиппокампальных нейронов, вызываемое другой возбуждающей аминокислотой — каиновой. Сходные возможности показаны и у соединения из группы SERMs — ралоксифена [74]. Глиальные клеточные элементы, выделенные из коры большого мозга лиц, страдающих болезнью Альцгеймера, гораздо хуже захватывали глутамат, чем клетки из мозга недементных людей. Лечение ЭГ дозозависимо усиливало захват аминокислоты астроцитами путем активации ее транспортеров (GLT-1 и GLAST) [59].

В то же время в мозге самок крыс после кастрации падала плотность глутаматных рецепторов NMDA-типа, а у овариэктомированных мышей конкурентный антагонист этих рецепторов CPP слабее нарушал пространственное обучение в водном лабиринте и долговременную потенциацию в срезах гиппокампа. Ралоксифен стимулировал рост нейронов в гиппокампальном поле CA1, подавленный CPP [50, 74]. Иными словами, и недостаточность ЭГ тоже может оборачиваться нейромедиаторным дефектом с ослаблением синаптической роли глутамата, в том числе из-за снижения плотности глутаматных рецепторов.

Нейропротекции ЭГ могут способствовать и через усиление тормозной ГАМК-ергической передачи. Гормонально обусловленное накопление ГАМК в ростральных мозговых структурах, вероятно, объясняет более высокую устойчивость к хроническому стрессу самок крыс и менее выраженные у них нарушения пространственной памяти, по сравнению с самцами. Первых отличал более высокий уровень ГАМК и моноаминов (норадреналина и серотонина) в поле CA3 гиппокампа. В сочетании с эстрадиолом каиновая кислота менее отчетливо подавляла тормозные ответы гиппокампальных нейронов на раздражение перфорантного пути, очевидно, из-за более высокого содер-

жания в мозговой ткани тормозных ГАМК_B-рецепторов. На фоне действия ЭГ выше оказывается также число аксо-соматических ГАМК-ергических синапсов [62, 76, 96]. Видимо, через модуляцию ГАМК-бензодиазепиновых рецепторных комплексов ЭГ усиливают влияние диазепама на условное избегание самок крыс, увеличивают связывание бензодиазепиновых анксиолитиков и мусцимола в различных ядрах головного мозга [35].

Предупреждение гибели нейронов. Наряду с синаптотропными свойствами механизм оптимизирующего действия эстрогенов на познавательные процессы включает также прямую защиту церебральных нейронов от повреждения и усиление клеточной регенерации.

Как отмечалось, распространенным клиническим вариантом возрастной нейродегенеративной патологии служит болезнь Альцгеймера с типичными для нее дементными проявлениями. И главную причину гибели нервных клеток видят в накоплении ими токсического β -амилоидного белка. При моделировании данного заболевания у животных внутримозговым введением его аналога пептида Абега наблюдается нейродегенерация зрелых нейронов гиппокампа и холинергических элементов перегородки. Такие нарушения предотвращались системным применением ЭГ либо при добавлении эстрадиола в инкубационную среду с клеточной культурой. Эстрогенной нейропротекции сопутствовало образование динамичной микротубулярной системы в нейронах. Реализуется защитный эффект, вероятно, через мембранные α -эстрогенные рецепторы. По крайней мере его ограничивают антагонист этих рецепторов ICI 182, 780 и специфические антитела против лиганд-связывающего домена α -рецептора. Немалую роль при этом играют глиальные элементы (астроциты) [33, 65, 89]. Интересно, что длительное (несколько недель) транскутанное введение 17- β -эстрадиола постменопаузным женщинам с признаками болезни Альцгеймера достоверно по отношению к плацебо снижало у них плазменную концентрацию предшественников β -амилоидного пептида [21].

Ограничение амилоидной нейроинтоксикации дополняется способностью ЭГ сдерживать апоптоз или “программируемую смерть” нервных клеток. Он прогрессирует при ишемическом или травматическом повреждении головного мозга и существенно ослабляется в случае профилактического использования ЭГ [53, 101]. В основе их антиапоптозного действия может лежать несколько моментов, и один из наиболее важных — индукция экспрессии некоторых специфических белков, подавляющих апоптоз. К их числу принадлежит пептид Bcl-2, который нейтрализует обусловленный глутаматом избыток цитозольных ионов кальция, и мультифункциональный антиапоптозный и антиоксидантный белок тиоредоксин [28, 51, 73]. ЭГ

ограничивали также типичное для апоптоза фрагментирование ДНК в нейронах коры ишемизированных крыс, ограничивая активность каспаз. Это целая группа ферментов из числа интерлейкин-конвертирующих протеаз, индуцируемых при травме мозга или болезни Альцгеймера и участвующих на заключительном этапе апоптоза. Одновременно гормоны стимулируют протеинкиназу С, обладающую антиапоптозными свойствами. Фармакологическое ингибирование последней негативно сказывается на нейропротективном эффекте 17- β -эстрадиола [31, 82].

Усиление нейрогенерации. ЭГ активно участвуют в регенеративных процессах нервной ткани, причем не только в развивающемся, но и в зрелом мозге. О том свидетельствует резкое ограничение пролиферации клеток в субгранулярном слое зубчатой извилины гиппокампа после кастрации молодых и взрослых самок крыс, тогда как высокие дозы эстрадиола нормализовали пролиферацию нейронов уже спустя через несколько часов после инъекции [22, 75].

Согласно современным представлениям, восстановление клеточного состава поврежденных мозговых структур возможно, прежде всего, за счет стволовых клеток, происходящих из субэндимального слоя, который выстилает стенки желудочков мозга. Не только ЭГ, но и прогестерон, *in vivo* и *in vitro* усиливали пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток, таким способом прямо модулируя нейрогенез в мозге эмбрионов и взрослых животных [26, 44].

Особое значение в происхождении нейропротективного эффекта ЭГ придается также их синергичному взаимодействию с нейроростовыми факторами или нейротрофинами [49, 53]. Целое семейство этих, секретлируемых нейронами полипептидов, обладает набором уникальных свойств: они стимулируют рост аксонов в направлении клеток-мишеней, ветвление дендритов и развитие их шипикового аппарата, усиление синаптической передачи. К ним принадлежат нейротрофический фактор роста нервов (NGF), фактор, выделенный из мозга (BDNF) и ряд других, в реализации действия которых участвуют специфические тирозинкиназные рецепторы (Trk), встроенные в постсинаптическую мембрану нейронов [см.7].

Среди эстроген-зависимых нейротрофинов в последнее время все чаще привлекает внимание так называемый инсулиноподобный ростовой фактор (IGF-1). Его содержание в мозговой ткани уменьшается с возрастом, по мере снижения плазменной концентрации ЭГ либо при овариэтомии. В сочетании с ним ЭГ гораздо успешнее, чем при изолированном применении, усиливали нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа. Показано, что эстрадиол широко взаимодействует с IGF-1 в обеспечении не только нейропротекции, но также нейрональной дифференцировки и синаптической пластичности [20, 77, 80].

Необходимо подчеркнуть, что от ЭГ зависит содержание и эффективность как различных нейротрофи-

нов, так и их специфических Trk рецепторов. Количество последних четко флюктуирует в соответствии с фазой эстрального цикла, существенно падает у овариэктомированных самок и восстанавливается экзогенными ЭГ [45, 63].

Чрезвычайно важным представляется стимулирующее влияние ЭГ на развитие шипикового аппарата клеток. Его плотность на дендритах во многом обуславливает способность нейронов к эффективному восприятию поступающей в мозг информации. Темпы новообразования шипиков — морфофункциональный критерий синаптической пластичности, своего рода показатель когнитивных возможностей нервной клетки. Не без помощи нейротрофинов ЭГ увеличивают синаптогенез и рост числа шипиков, причем достаточно интенсивно в нейронах мозговых структур, тесно связанных с процессами памяти и обучения. Это подтверждается многими фактами последних лет.

Так, хроническое введение ЭГ овариэктомированным крысам увеличивало число шипиков на апикальных дендритах пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа, и такая стимуляция синаптогенеза совпадала с облегчением здесь долговременной потенциации (клеточная модель обучения). Кастрация молодых самок крыс либо старение животных, а также инкубирование нервных клеток в среде с низким содержанием ЭГ совпадают с регрессией шипикового аппарата и самих дендритов [94, 100]. По данным морфологических и радиоиммуноцитохимических определений, под влиянием ЭГ во всех зонах дорсального гиппокампа происходило усиленное созревание содержащих шипики дендритов. При этом возрастала иммунореактивность специфического постсинаптического белка спинофилина, выделяемого из шипиков, и пресинаптических белков синтаксина и синаптофизина, что коррелировало с улучшением когнитивных функций как у грызунов, так и у приматов [19, 29, 58].

Индуклируемый ЭГ рост числа дендритных шипиков и повышение плотности аксошиповиковых синапсов в пирамидах CA1 гиппокампа молодых, но не старых крыс, зависит от мобилизации α -эстрогенных рецепторов. Свойственная им иммунореактивность приходится в основном на цитоплазму головок шипиков, в меньшей степени она связана с синаптическими пузырьками пресинаптических терминалей. По мере старения самок животных падают число α -рецепторов и ответ на экзогенный эстрадиол. Отсюда резонно предполагают, что понижение плотности таких рецепторов в шипиках — вероятный источник возрастного ухудшения гиппокампальной пластичности, а потому и нарушения когнитивных функций у пожилых женщин [17, 18].

Помимо непосредственного усиления нейрогенеза, ЭГ могут и другими путями обеспечивать защиту нейронов от повреждения. В частности, подобно традиционным ноотропным средствам, они способны ограничивать проявления оксидантного стресса. Антиокси-

дантные свойства ЭГ четко продемонстрированы в культуре гиппокампальных нейронов с повышенным содержанием глутамата и в случае оценки зоны ишемического инфаркта при окклюзии сонных артерий у овариэктомированных самок крыс. Такая защита имеет нерцепторную природу и определяется присутствием фенольного А-кольца в структуре стероидов [42, 79, 103].

Еще один фактор нейропротективного эффекта ЭГ связан с возможностью ограничения ими воспалительных процессов в мозговой ткани, в том числе через ослабление активности провоспалительных цитокинов. В частности, снижение уровня плазменных ЭГ совпадает с повышением продукции в мозге фактора некроза опухолей (TNF- α), активно участвующего в развитии нейродегенеративных и ишемических повреждений мозга. В то же время введение эстрадиола, напротив, ослабляло экспрессию TNF, вызванную эндотоксином, а также обусловленную данным цитокином гибель нервных клеток в культуре ткани. Защитный эффект ЭГ коррелировал с содержанием α -эстрогенных рецепторов. Последние ответственны также за способность эстрадиола предупреждать активацию микроглии и пополнение периферических моноцитов в ответ на инъекции липополисахарида. Нейропротективное действие ЭГ отсутствует у генетических линий мышей, лишенных α - но не β -эстрогенных рецепторов [55, 60, 95].

Подводя итог представленным сведениям, можно констатировать, что ЭГ яичников обнаруживают центральные свойства, типичные для классических ноотропов. Они защищают мозговую ткань от ишемических, травматических, нейродегенеративных повреждений и тем самым ослабляют когнитивные расстройства, сопровождающие органическую умственную недостаточность различного генеза. В основе их клеточного действия лежат присущие и другим ноотропам механизмы: нормализация синаптического притока к нейронам, предупреждение их гибели и усиление репаративных процессов.

Однако, признавая очевидность изложенных фактов, следует воздержаться от прямолинейного подхода и скоропалительно рекомендовать ЭГ в клиническую практику в качестве надежных ноотропных препаратов. Проблема, как уже отмечалось, среди прочего состоит в существовании у ЭГ онкогенных свойств. В этой связи, на наш взгляд, выходом из положения являлось бы более подробное изучение и применение в качестве психоневрологических средств эстрогенов с агонистически-антагонистической активностью типа SERMs (тамоксифен, ралоксифен), а также естественных или синтетических фитоэстрогенов [34, 106].

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Пробл. хронобиол.*, **1**(4), 158 – 166 (1990).
2. Э. Б. Арушанян, О. А. Байда (Мастягина), С. С. Мастягин и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(4), 17 – 19 (2003).
3. Э. Б. Арушанян, Г. К. Боровкова, *Пробл. эндокринолог.*, **34**(4), 81 – 88 (1988).
4. Э. Б. Арушанян, Г. К. Боровкова, *Физиол. человека*, **19**(1), 119 – 123 (1993).
5. Э. Б. Арушанян, В. А. Отеллин, *Хвостатое ядро*, Наука, Ленинград (1976).
6. Ю. С. Бородкин, П. Д. Шабанов, *Нейрохимические механизмы извлечения следов памяти*, Наука, Ленинград (1986).
7. О. С. Виноградова, *Ж. высш. нервн. деят.*, **50**(5), 743 – 774 (2000).
8. Н. В. Вольф, О. М. Разумникова, А. О. Брызгалов, *Ж. высш. нервн. деят.*, **53**(5), 552 – 559 (2003).
9. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(4), 3 – 9 (1998).
10. Н. Н. Данилова, *Психофизиология*, Аспент Пресс, Москва (1998).
11. Е. Н. Караева, *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(4), 71 – 78 (2003).
12. Д. Кимура, *В мире науки*, (11 – 12), 73 – 80 (1992).
13. Р. И. Круликов, *Нейрохимические механизмы обучения и памяти*, Наука, Москва (1981).
14. Т. В. Мухина, Н. Н. Лермонтова, Г. И. Ванькин и др., *Ж. высш. нервн. деят.*, **53**(2), 208 – 214 (2003).
15. К. С. Раевский, *Бюл. exper. биол.*, **123**(5), 484 – 490 (1997).
16. А. Г. Резников, *Половые гормоны и дифференциация мозга*, Наукова Думка, Киев (1982).
17. M. M. Adams, S. E. Fink, R. A. Shah, et al., *J. Neurosci.*, **22**, 3608 – 3614 (2002).
18. M. M. Adams and J. H. Morrison, *Cerebr. Cortex*, **13**, 1271 – 1275 (2003).
19. S. K. Amateau and M. M. McCarthy, *J. Neurosci.*, **22**, 8586 – 8596 (2002).
20. I. Azcoitia, L. L. DonCarlos, and L. M. Garcia-Segura, *Neurotox. Res.*, **4**, 235 – 245 (2002).
21. L. D. Baker, K. Sambamurti, S. Craft, et al., *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, **11**, 239 – 244 (2003).
22. M. Banasr, M. Hery, and J. M. Brezun, *Eur. J. Neurosci.*, **14**, 1417 – 1424 (2001).
23. R. Bi, M. R. Foy, and R. F. Thompson, *Neurobiol. Aging*, **24**, 977 – 983 (2003).
24. V. Bisagno, R. Bowman, and V. Luine, *Endocrine*, **21**, 33 – 41 (2003).
25. R. Bosse and T. Di Paolo, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **16**, 199 – 212 (1996).
26. K. Brannvall, L. Korhonen, and D. Lindholm, *Mol. Cell. Neurosci.*, **21**, 512 – 520 (2002).
27. J. D. Bremner, R. Soufer, G. McCarthy, et al., *Psychopharmacol. Bull.*, **35**, 55 – 78 (2001).
28. C. Chiueh, S. Lee, T. Andoh, et al., *Endocrine*, **21**, 27 – 31 (2003).
29. J. M. Choi, R. D. Romero, W. Brake, et al., *Endocrinology*, **144**, 4734 – 4738 (2003).
30. J. Compton, T. van Amelsvoort, and D. Murphy, *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.*, **16**, 357 – 370 (2002).
31. M. Cordey, U. Gundimeda, and R. Gopalakrishna, *J. Neurochem.*, **84**, 1340 – 1348 (2003).
32. A. Das, M. Dikshit, S. R. Srivastava, et al., *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, **80**, 907 – 914 (2002).
33. K. M. Dhandapani and D. W. Brann, *BMC Neurosci.*, **3**, 6 – 7 (2002).
34. K. M. Dhandapani and D. W. Brann, *Endocrine*, **21**, 51 – 66 (2003).
35. G. Diaz-Veliz, S. Butron, M. S. Benavides, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **66**, 887 – 892 (2000).
36. D. E. Dluzen and J. L. McDermod, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **965**, 136 – 156 (2002).
37. D. B. Dubal, M. L. Kashon, L. C. Pettigrew, et al., *J. Cerebr. Blood Flow Metabol.*, **18**, 1253 – 1258 (1998).
38. G. Emilien, K. Beyreuther, and C. L. Masters, *Arch. Neurol.*, **57**, 454 – 459 (2000).

39. G. Fernandez, S. Weis, B. Stoffel-Wagner, et al., *J. Neurosci.*, **23**, 3790 – 3795 (2003).
40. H. M. Flitt, *Arch. Intern. Med.*, **162**, 1934 – 1942 (2002).
41. R. Gabor, R. Nagle, and D. A. Johnson, *Brain Res.*, **962**, 244 – 247 (2003).
42. S. Gandy, *Neurochem. Res.*, **28**, 1003 – 1008 (2003).
43. S. Gelinas and M. G. Martinoli, *J. Neurosci. Res.*, **70**, 90 – 96 (2002).
44. C. Giachino, M. Galbiati, A. Fasolo, et al., *J. Neurobiol.*, **58**, 493 – 502 (2004).
45. R. B. Gibbs, *Novartis Found. Symp.*, **230**, 94 – 107 (2000).
46. R. B. Gibbs, *J. Neuroendocrinol.*, **15**, 477 – 485 (2003).
47. R. B. Gibbs, A. M. Burke, and D. A. Johnson, *Horm. Behav.*, **34**, 112 – 125 (1998).
48. S. Gilman, *Perspect. Biol. Med.*, **40**, 230 – 245 (1997).
49. A. C. Granholm, *Expert. Opin. Invest. Drugs*, **9**, 685 – 694 (2000).
50. I. Gurevicine, J. Puolivari, R. Pussinen, et al., *Neurobiol. Learn. Mem.*, **79**, 72 – 80 (2003).
51. C. Harms, M. Lautenschlager, A. Bergk, et al., *J. Neurosci.*, **21**, 2600 – 2609 (2001).
52. S. Jesmin, Y. Hattori, I. Sakuma, et al., *J. Cerebr. Blood Flow Metabol.*, **23**, 181 – 189 (2003).
53. M. Kajta and C. Beyer, *Endocrine*, **21**, 3 – 9 (2003).
54. M. D. Kopelman, *Brit. J. Psychiat.*, **150**, 428 – 442 (1987).
55. C. L. Koski, S. Hila, and G. E. Hoffman, *Endocrinology*, **145**, 95 – 103 (2004).
56. J. H. Kramer, K. Yaffe, and J. Lengenfelder, *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, **9**, 97 – 102 (2003).
57. A. Lacreuse, M. E. Wilson, and J. G. Herndon, *Neurobiol. Aging*, **23**, 589 – 600 (2002).
58. C. Li, W. G. Naker, R. D. Romeo, et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **101**, 2185 – 2190 (2004).
59. Z. Liang, J. Valla, S. Selidvash-Hockley, et al., *J. Neurochem.*, **80**, 807 – 814 (2002).
60. S. L. Liao, W. Y. Chen, and C. J. Chen, *Neurosci. Lett.*, **330**, 159 – 162 (2002).
61. L. Linzmayer, H. V. Semlitsch, B. Saletu, et al., *Arzneimittelforsch.*, **51**, 338 – 345 (2001).
62. V. Luine, *Stress*, **5**, 205 – 216 (2002).
63. J. B. McCarthy, A. L. Barker-Gibb, S. E. Alves, et al., *Glia*, **38**, 36 – 44, (2002).
64. L. D. McCullough and P. D. Hurn, *Trends Endocrinol. Metabol.*, **14**, 228 – 235 (2003).
65. R. Marin, B. Guerra, A. Morales, et al., *J. Neurochem.*, **85**, 1180 – 1189 (2003).
66. I. Merchenthaler, T. L. Dellovade, and P. J. Sheghrue, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1007**, 89 – 100 (2003).
67. K. J. Miller, J. C. Conney, N. L. Rasgoh, et al., *J. Amer. Geriatr. Soc.*, **50**, 1826 – 1830 (2002).
68. J. L. Mitchell, *Curr. Womens Health Rep.*, **2**, 382 – 389 (2002).
69. S. Monleon, A. Uzquiza, A. M. Carmen, et al., *Behav. Brain Res.*, **136**, 483 – 488 (2002).
70. S. Monleon, Vinader-Caerols, and A. Parra, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **60**, 489 – 497 (1998).
71. S. Murphy, McCullough, and M. Littleton-Kearney, *Endocrine*, **21**, 17 – 26 (2003).
72. H. E. Murray, A. V. Pillai, and S. R. McArthur, *Neuroscience*, **116**, 213 – 222 (2003).
73. J. Nilsen and R. Diaz Brinton, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **100**, 2842 – 2847 (2003).
74. K. O'Neill, S. Chen, and R. D. Britton, *Exp. Neurol.*, **185**, 63 – 80 (2004).
75. B. K. Ormerod, T. T. Lee, and L. A. Galea, *J. Neurobiol.*, **55**, 247 – 260 (2003).
76. A. Parducz, A. Zsarnoviszky, and F. Nafrolin, *Neuroscience*, **117**, 791 – 794 (2003).
77. M. Perez-Martin, I. Azcoitia, J. L. Trejo, et al., **18**, 923 – 930 (2003).
78. O. Picazo, I. Azcoitia, and L. M. Garcia Segura, *Brain Res.*, **990**, 20 – 27 (2003).
79. L. Prokai, K. Prokai-Tetra, P. Perjesi, et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **100**, 1171 – 1176 (2003).
80. A. Quesada and P. E. Micevych, *J. Neurochem.*, **75**, 107 – 116 (2004).
81. A. D. Ramirez, X. Liu, and F. S. Menniti, *Neuroendocrinology*, **77**, 223 – 231 (2003).
82. S. W. Rau, D. B. Dubal, and M. Buttner, *J. Neurosci.*, **23**, 11420 – 11426 (2003).
83. L. Rosenberg and S. Park, *Psychoneuroendocrinology*, **27**, 835 – 841.
84. R. Saunders-Pullman, *Endocrine*, **21**, 81 – 87 (2003).
85. A. V. Savonenko and A. L. Marcowska, *Neuroscience*, **119**, 821 – 830 (2003).
86. H. Sawada, M. Ibi, T. Kihara, et al., *Neuropharmacology*, **42**, 1056 – 1064 (2002).
87. H. Sawada and S. Shimohama, *Endocrine*, **21**, 77 – 79 (2003).
88. C. W. Schindler and G. N. Carmona, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **72**, 857 – 863 (2002).
89. R. D. Shah, K. L. Anderson, and M. Rapoport, *Mol. Cell Neurosci.*, **24**, 503 – 516 (2003).
90. B. B. Sherwin, *Endocrinol. Rev.*, **24**, 133 – 151 (2003).
91. T. J. Shors and B. Leuner, *J. Affect. Disord.*, **74**, 85 – 96 (2003).
92. P. J. Shugrue, I. Merchenthaler, **116**, 851 – 861 (2003).
93. A. Sierra and I. Azcoitia, *L. Garcia Segura*, **21**, 43 – 51 (2003).
94. A. Skibinska and M. Kossut, *Neurol. Neurochir. Pol.*, **37**, 39 – 50 (2003).
95. E. Vegeto, S. Belcredito, S. Etteri, et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **100**, 9614 – 9619 (2003).
96. L. Velisek and J. Veliskova, *Epilepsia*, **43**, 146 – 151 (2003).
97. M. L. Voytko, *Behav. Neurosci.*, **116**, 187 – 197 (2002).
98. A. K. Wagner, L. A. Willard, A. E. Kline, et al., *Brain Res.*, **998**, 113 – 121 (2004).
99. Q. D. Walker, M. B. Rooney, and R. M. Wightman, *Neuroscience*, **95**, 1061 – 1070 (2000).
100. J. C. Weeks, *Progr. Neurobiol.*, **70**, 421 – 442 (2003).
101. P. M. Wise, *Trends Endocrinol. Metab.*, **13**, 229 – 230 (2002).
102. O. T. Wolf, *Ann. Endocrinol.*, **64**, 158 – 161 (2003).
103. S. Xia, Z. Y. Cai, L. L. Thio, et al., *Neurobiol. Dis.*, **9**, 282 – 293 (2002).
104. S. H. Yang, R. Liu, S. S. Wu, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1007**, 101 – 107 (2003).
105. J. S. Yonker, E. Eriksson, and L. G. Nilsson, *Brain Cogn.*, **52**, 231 – 238 (2003).
106. L. Zhao, S. Chen, and R. D. Brinton, *Exp. Biol. Med.*, **228**, 823 – 835 (2003).

Поступила 22.06.04

NOOTROPE ACTIVITY OF OVARIAN ESTROGENS

E. B. Arushanyan

Pharmacology Department, Stavropol State Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355017 Russia