

Е.Н. Карева, О.М. Олейникова, В.О. Панов, Н.Л. Шимановский, В.И. Скворцова

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва

Эстрогены и головной мозг

Представлены современные сведения о молекулярных механизмах плейотропного действия эстрогенов в головном мозге. Подробно описаны свойства классических и мембраносвязанных рецепторов эстрадиола, обеспечивающих регуляцию генной экспрессии, модуляцию нейротрансмиттерных систем и активацию сигнальных каскадов в нейрональных клетках. Приведены данные о региональном распределении подтипов рецепторов эстрадиола в головном мозге, их участии в контроле функций основных клеточных популяций, в том числе клеток-предшественников. Особое внимание уделяется участию эстрогенов в регуляции нейрогенеза, воспаления и апоптоза в центральной нервной системе; в контроле формирования и функционирования церебральных сосудов.

Ключевые слова: эстрадиол, рецепторы эстрогенов, механизмы нейротропного действия эстрадиола.

48

Половые стероиды принимают непосредственное участие в регуляции поведенческой и нейроэндокринной функций центральной нервной системы (ЦНС), в нейрогенезе и нейропротекции. Механизмы действия гестагенов и возможные перспективы их использования в клинической практике рассмотрены в предыдущем обзоре, в данной статье речь идет о другой основной группе женских половых стероидных гормонов — эстрогенах.

Механизм действия и типы рецепторов эстрогенов в ЦНС

Наряду с хорошо изученными рецепторами наиболее активного — эстрадиола (РЭ α и РЭ β), являющимися транскрипционными факторами, доказано существование рецептора эстрадиола, 7 раз пронизывающего мембрану и ассоциированного с g-белком (GPER1).

Рецепторы эстрогена (РЭ) α и β являются лиганд-активируемыми транскрипционными факторами и входят в состав III подсемейства суперсемейства ядерных рецепторов NR. РЭ α и РЭ β содержат 595 и 530 аминокислотных остатков, являются продуктами отдельных генов, расположенных у человека в хромосомах 6q251 и 14q231, соответственно. При 56% идентичности аминокислотного состава лиганд-связывающего домена РЭ α и РЭ β различаются по двум аминокислотным остаткам, формирующим карман для лиганда, но не участвующим в непосредственном связывании лиганда. При этом РЭ β харак-

теризуется меньшим объемом «кармана» для связывания лиганда, что обеспечивает возможность создания селективных фармакологических лигандов РЭ [1]. Так, фитоэстрогены (генистеин) и диарилпропионитрил являются селективными агонистами РЭ β , тогда как пропилипиразола триол (PPT) — агонистом РЭ α . Принципиальным различием двух вариантов РЭ являются разные свойства и структура входящих в их состав участков, обладающих активационной функцией. Участки с активационными функциями (AF1 и 2) ответственны за образование инициального комплекса транскрипции. Домен AF1 (в N-терминали рецептора) является конституционным, уровень его активности постоянен и не зависит от присутствия лиганда. В то же время активность AF2 (C-терминаль) прямо регулируется лигандом. РЭ β отличается от РЭ α меньшей активностью AF1 [2]. В отсутствие лиганда стероидный рецептор неактивен и прямо или опосредованно связан с различными белками (Hsp90, AP1, SP1). Связывание лиганда с рецептором приводит к конформационным изменениям последнего, в результате чего практически все вспомогательные белки диссоциируют из комплекса, и открываются участки связывания на рецепторе для корегуляторов транскрипции и димеризации. Корегуляторы объединены в несколько функциональных групп, получивших общее название — Steroid Receptor Coactivator (SRC). Белки SRC3 участвуют в проведении сигнала эстрадиола, тестостерона и цитокинов, на этом уровне происходит пересечение путей контроля транскрипции. CREB-связывающий белок (CBP)

E.N. Kareva, O.M. Oleynikova, V.O. Panov, N.L. Shimanovskiy, V.I. Skvortsova

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education
«Pirogov Russian National scientific medical university» Ministry of Healthcare and Social Development of Russia, Moscow

Estrogens and brain

Recent data upon molecular mechanisms of pleiotropic action of estrogens in human brain is presented in the article. Given detailed descriptions of properties of classical and membrane bound estradiol receptors, that maintain gene expression regulation, modulation of neurotransmitter systems and signal cascade activation in neuronal cells. Data upon regional distribution of estradiol receptor subtypes in the brain, their participation in main cell population function control (including progenitor cells) is given. Special attention is paid to estrogen participation in neurogenesis, inflammation and apoptosis regulation in central nervous system; in the control of formation and functioning of cerebral vessels.

Key words: estradiol, estrogen receptors, estradiol neurotropic action mechanisms.

и его гомолог p300 являются коактиваторами факторов транскрипции и могут быть интеграторами ядерных рецепторов с другими сигнальными путями. SRC1 и CBP прямо и синергично взаимодействуют друг с другом в увеличении активности РЭ [3]. Коактиваторы у обоих типов РЭ общие — NCOA1, NCOA2, NCOA3, CREBBP, PPARBP, P68, SRA, как и корепрессоры — NCOR1, NRIP1. Кофакторы транскрипции, как правило, обладают ферментативной активностью, их действие направлено на модернизацию нуклеосомы за счет ацетилирования, метилирования и деацетилирования гистона. После димеризации гормон-рецепторный комплекс транслоцируется в ядро, где связывается с эстроген-чувствительным элементом (ЭЧЭ) — определенной последовательностью нуклеотидов ДНК регуляторного участка генов-мишеней. Оба типа РЭ связываются с одной и той же нуклеотидной последовательностью ЭЧЭ — GGTCAnnnTGACC. Интересно, что большинство чувствительных к действию эстрогенов генов не содержат эту палиндромную последовательность в промоторе. К таким генам относятся хорошо изученные гены-мишени эстрогена, такие как гены pS2, катепсина D и рецептора прогестерона [4]. В дополнение к связыванию с классическим ЭЧЭ рецепторы эстрогена могут активировать экспрессию гена через последовательности ДНК, которые являются первичными целями для других факторов транскрипции, например AP1 и Sp1 [5]. РЭ без лиганда (E_2) может связываться с ЭЧЭ и активизировать транскрипцию зависимых генов. Однако связывание E_2 с рецептором приводит к 100-кратному усилению указанного эффекта. Некоторые факторы роста, включая ЭФР и ИПФР1, могут активировать РЭ и стимулировать транскрипцию в отсутствие E_2 за счет фосфорилирования молекулы РЭ [6, 7].

Ранее различали цитозольные и ядерные РЭ, которые, по сути, представляют собой одни и те же рецепторы, находящиеся в свободном (так как без лиганда они переходят в растворимую фракцию клетки) и связанном (лиганд-рецепторный комплекс ассоциирован с хроматином) состоянии, соответственно. Доказано наличие РЭ в мембранах клеточных органелл [8]. Свойства мембранных стероидных рецепторов и их роль в физиологии и патологии тканей-мишеней являются объектом многолетних фундаментальных исследований, проводимых на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии МБФ РГМУ [9, 10]. Эти рецепторы обеспечивают реализацию быстрых эффектов эстрадиола, среди которых на первом плане изменения мембранной проницаемости для ионов.

В плазматической мембране (ПМ) РЭ локализованы в районе кавеол. Кавеола представляет собой функциональный микродомен ПМ, который сформирован в виде впадины за счет белков — кавеолинов [11]. Известны 3 кавеолина (1, 2 и 3), которые в виде гетероолигомера формируют кавеолы в клетках глии, нейронах и эндотелиоцитах. Помимо формирующих белков (кавеолинов) в мембрану кавеолы встроены функциональные белки, которые запускают ряд сигнальных внутриклеточных путей. В частности, такими белками являются РЭ α , РЭ β и рецепторы, ассоциированные с G-белком, рецепторы с тирозинкиназной активностью, белки ионных каналов и белки, участвующие в образовании различных вторичных посредников. В дополнение к кластеризации сигнальных молекул кавеолин играет роль в транспорте различных рецепторов к мембране. Поверхностные рецепторы, продвижение которых к ПМ зависит от кавеолина: D1-дофаминовые, M₁-XP, AT₁-рецептор, рецептор глюкагоноподобного пептида 1. Таким образом, кавеолы

на мембранной поверхности разделяют сигнальные компоненты на частные комбинации, увеличивая специфичность без увеличения сложности. С другой стороны, кавеола необходима для интернализации рецепторов или других сигнальных компонентов, то есть перевода их в нефункциональное состояние. Такие эндоцитозные структуры остаются около мембраны в зоне доступности для реинтродукции.

Функциональная связь между кавеолинами и мембранными РЭ была впервые показана на нейрональных клетках примерно 10 лет назад. Обязательным шагом во встраивании РЭ в кавеолу является пальмитоилирование рецептора по Цис-447 и связывание с кавеолином 1. РЭ α в кавеоле нейронов гиппокампа инициируют два сигнальных пути. Первый (через кавеолин 1) осуществляет стимуляцию метаботропного глутаматного рецептора 1a (mGluR1a), что в свою очередь вызывает активацию Gq, PLC, IP3 и MAPK и, в конечном счете, фосфорилирование транскрипционного фактора CREB. Второй путь через кавеолин 3 — РЭ α и РЭ β активируют mGluR2/3, что ведет к стимуляции Gi/o-пути с последующим торможением L-типа Ca⁺⁺-каналов и блокады PK-A [11]. Этот механизм показан в нейронах аркуатных ядер, стриатума, ганглиев спинного мозга и астроцитах гипоталамуса. Через влияние на эти регионы эстрогены модулируют клеточные процессы, такие как контроль моторики и зависимость от наркотиков, половой цикл, ноцицепция.

Многие эффекты эстрадиола, осуществляемые через мембран-ассоциированные РЭ, блокируются чистыми антагонистами эстрогенов (ICI 164384 и ICI 182780). Однако наличие антиэстроген-нечувствительных мембранных путей проведения эстрогенного сигнала стимулировало попытки выделения, клонирования и определения субклеточной локализации отличных от NR3C мембран-связанных рецепторов эстрогенов. Предложены несколько кандидатов в мембранные рецепторы эстрогенов: ER-X, STX-связывающий белок и GPR30 (GPER1) [12]. Наиболее подробно изучен GPR30.

GPER1. Данный мембранный рецептор эстрадиола принадлежит к 1-му семейству рецепторов, ассоциированных с g-белком и семь раз пронизывающих мембрану (7TM-GPCR1). Белок данного рецептора был клонирован параллельно несколькими научными группами в 1997 году и, соответственно, получил несколько наименований — CMKRL2, GPR30 и др. В настоящее время принято официальное название рецептора по международной классификации — GPER1 (G protein-coupled estrogen receptor 1). Рецептор содержит 375 аминокислотных остатков, молекулярная масса 42248 Да. Ген GPER1 локализован в хромосоме 7p22.3. Охарактеризованы альтернативные сплайс-варианты рецептора [13]. Связывание GPER1 с эстрогеном вызывает мобилизацию внутриклеточного Ca⁺⁺, синтез фосфатидилинозитолтрифосфата, увеличение уровня цАМФ (активация PK-A) и активацию Erk1/2 (рис.). В передаче сигнала E_2 через GPER1 принимают участие β , γ и α_s субъединицы g-белка, происходят активация SRC-подобной тирозинкиназы, фосфорилирование адаптерного белка SHC, и через активацию металлопротеиназ — высвобождение гепарин-связанного ЭФР (ГС-ЭФР). Выделенный ГС-ЭФР активирует рецептор ЭФР, что приводит к стимуляции MAPK. С другой стороны, эстрадиол, как и различные фито- и ксеноэстрогены, через GPER1 стимулирует аденилатциклазу, в результате повышается уровень цАМФ, активируется PK-A, которая тормозит RAF1 и как следствие снижает активность MAPK, то есть активность MAPK

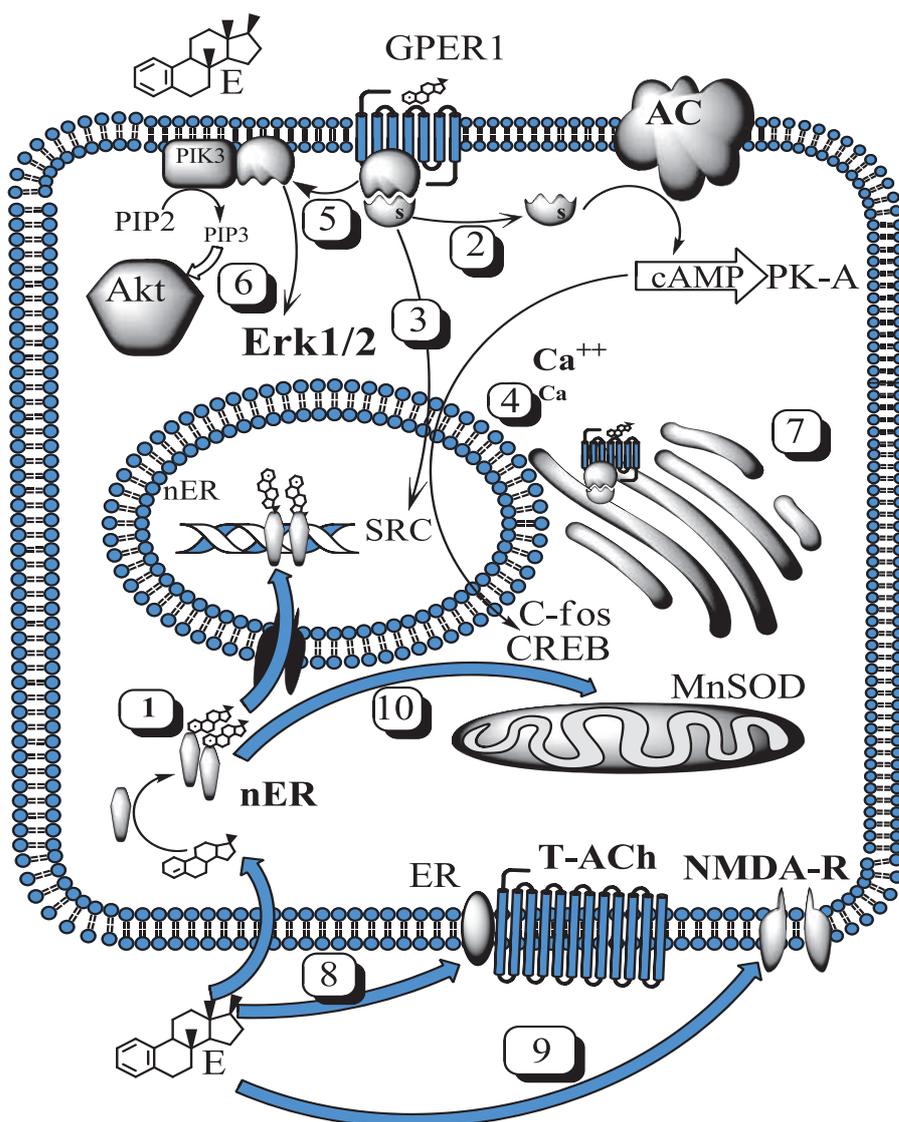


Рис. Отдельные аспекты молекулярного механизма действия эстрогенов в ЦНС

- 1 — классический путь регуляции эстрадиолом (E_2) транскрипции клетки-мишени через ядерные рецепторы (nER);
- 2 — мембранные рецепторы GPER1, ассоциированные с gs, опосредуют активацию аденилатциклазы (AC), повышение уровня цАМФ (cAMP) и активности протеинкиназы А (PK-A) [11];
- 3 — повышение уровня корегуляторов стероидных рецепторов (SRC) [12];
- 4 — повышение уровня Ca^{++} [13];
- 5 — цАМФ-зависимая экспрессия *c-fos* и *CREB* [14];
- 6 — через фосфатидилинозитольный цикл активация киназ — Akt и Erk — [11];
- 7 — GPER1-рецепторы локализованы в ЭПР и аппарате Гольджи [13];
- 8 — колокализация мембран-ассоциированного РЭα с транспортером ацетилхолина (Т-Ach) — влияние эстрогенов на обратный захват АХ [18];
- 9 — аллостерическая стимуляция глутаматных рецепторов (NMDA) [24];
- 10 — в мембранах митохондрий оба типа РЭ опосредуют стимуляцию эстрадиолом активности супероксиддисмутазы (MnSOD), каталазы и глутатионпероксидазы [60, 62].

в конечном итоге является результатом баланса стимулирующих и тормозных путей и зависит от времени и типа клетки. Специфическим антагонистом GPER1 является соединение G15, а агонистом — G1, которые с успехом используются для анализа свойств этого рецептора. Наряду с быстрыми эффектами активация GPER1 эстрогеном (и G1) вызывает и более долгосрочные транскрипционные ответы. Повышение уровня цАМФ ведет к индукции экспрессии *C-fos* в макрофагах и активации транскрипционного фактора CREB в кератиноцитах. Генами-мишенями эстрогенов через активацию GPER1 являются ген фактора роста нервов (макрофаги), циклина D_2 и *Bcl2* (кератиноциты). В клетках рака молочной железы (РМЖ) доминирует другой путь индукции экспрессии *C-fos* под действием эстрадиола — GPER1/EGFR/MAPK [14]. При связывании эстрадиола с GPER1 стимулируются две последовательные волны транскрипции — быстрая и отсроченная.

Субклеточная локализация GPER1 продолжает обсуждаться. В частности, этот белок определен в ПМ, мембранах ЭПР и аппарате Гольджи [13]. Коэкспрессия в клетке РЭ и GPER1 усложняет понимание процесса трансдукции гормонального сигнала из-за перекрестной связи двух относительно независимых путей — мембранного и ядерного.

Распределение рецепторов эстрогенов в ЦНС

Оба типа ядерных РЭ и GPER1 представлены практически во всех клетках головного мозга: в адрено-, холино-, ГАМК- и серотонинергических нейронах, а также в клетках глии, начиная от самых ранних стадий развития. Плотность РЭ выше в гипоталамусе, чем в экстрагипоталамических областях. Здесь экспрессированы оба варианта ядерных рецепторов [15]. Доля РЭβ выше, чем РЭα, в коре и гиппокампе, областях, не отвечающих за половое созревание и репродукцию [16]. Иммуногистохимия демонстрирует колокализацию РЭ α и β приблизительно в половине нейронов культур коры головного мозга и гиппокампа. Однако в преоптической области и спинном мозге наблюдается относительно небольшое двойное окрашивание. Сосуществование РЭ α и β выявлено в мускарин- и никотин-чувствительных холинергических нейронах коры головного мозга и гиппокампа.

Подробно изучена локализация РЭ в зубчатой извилине. РЭα определены в ядрах рассеянных ГАМК-ергических интернейронов, расположенных преимущественно в подгранулярной области зубчатой извилины, где рецептор экспрессируется вместе с нейропептидом Y, калбиндином-D28k и калретинином, но не холецисто-

кинином или парвальбумином [17]. Ультраструктурные исследования показали наличие РЭα на нескольких внеядерных участках в зубчатой извилине. Из РЭα, распределенных по всей зубчатой извилине, приблизительно половина принадлежат немиелинизированным аксонам и терминалям аксонов. Колокализация в аксонах РЭα с транспортером ацетилхолина наводит на мысль, что эстроген может быстро и непосредственно влиять на выделение/обратный захват ацетилхолина. Одна четверть РЭα располагается в дендритах гранулярных клеток, где эстрадиол влияет на синтез белков при синаптической модернизации. Последняя четверть РЭα определена в глие, преимущественно в астроцитах. РЭβ преимущественно распределены в перисинаптической области дендритов, астроцитах, аксонах, с наибольшими концентрациями в области *hilus* и внешнем молекулярном слое [18]. В гиппокампе гранулярные клетки, вновь образованные клетки и ГАМК-эргические интернейроны содержат цитозольные и мембраносвязанные РЭβ. Дендриты, во множестве исходящие от гранулярных клеток, содержат РЭα, РЭβ, андрогеновые и прогестинные рецепторы. Некоторые дендриты в *hilus*, по-видимому, принадлежащие мшистым клеткам, содержат РЭα и РЭβ. Все рецепторы определены в аксонах и аксональных терминалях. РЭα определены в холинергических терминалях [19], и отдельные РЭβ — в адренергических терминалях.

Эффекты эстрогенов в ЦНС

Эстрадиол и морфогенез. Эстрогены необходимы для запуска программы морфогенеза тканей в критические периоды развития. Они регулируют экспрессию тканевых факторов роста и их рецепторов, что необходимо для коммуникации между специализированными клетками и мезенхимой. В частности, эстрадиол потенцирует эффекты ЭФР, ИПФР1 и VEGF. Ростовые факторы активируют пролиферацию, дифференцировку, миграцию и метаболизм через связывание с поверхностными рецепторами, имеющими встроенную тирозинкиназную активность. Результатом стимуляции указанных путей является активации Ras/Raf/MAPK- и PI3K/AKT-путей выживания клеток. Под действием эстрадиола происходит ускорение прогрессии клеточного цикла из G- в S-фазу за счет увеличения активности циклин-зависимых киназ (CDK4 и CDK2), стимуляции экспрессии циклина D1 и снижения уровня ингибитора CDK — p27 [20]. В свою очередь, циклин D1 взаимодействует с лиганд-связывающим доменом РЭ и стимулирует его трансактивацию.

Эстрадиол и нейромедиаторы. РЭα, связанный с ПМ, может регулировать функционирование нейромедиаторных систем через систему вторичных посредников. Например, эстрадиол через данный тип рецептора осуществляет: 1) разобщение m-опиоидных рецепторов с мембранными K⁺-каналами в нейронах гипоталамуса морских свинок (ПК-А); 2) торможение высвобождения ЛГ в культуре клеток гипофиза (цАМФ, ГАМК-рецепторы); 3) стимуляцию высвобождения пролактина в культуре клеток гипофиза; 4) активацию продукции NO (eNOS, Gai, гуанилатциклаза и MAPK) [21]. Синаптическая передача также может изменяться под действием эстрадиола через Ca⁺⁺-транспортный механизм.

Эстрадиол оказывает модулирующее влияние на нейрональную возбудимость, меняя пластические свойства терминалей аксонов. В частности, введение эстрадиола

самкам крыс сопровождается увеличением плотности шипикового аппарата на латеральных ветвях апикальных дендритов CA1 пирамидальных клеток гиппокампа, населенных NMDA-рецепторами, что увеличивает уровень глутаматергической активности. При этом РЭα и РЭβ активируют разные типы метаболитных глутаматных рецепторов [22]. Под действием E₂ происходит изменение K⁺-тока через постсинаптическую мембрану нейронов амигдалы и потенцирование AMPA-рецепторов в CA1-клетках гиппокампа (РЭα) [23]. Эстрадиол обладает способностью активировать глутаматергическую трансмиссию посредством аллостерической стимуляции NMDA-рецепторов. Овариэктомия сопровождается снижением уровня NMDA-рецепторов в зубчатой извилине, в то время как заместительное введение E₂ предотвращает такое уменьшение [24]. При этом стероиды не влияют на плотность каинатных и AMPA-рецепторов.

Эстрадиол (РЭα и β) увеличивает высвобождение ГАМК в синапс [25], снижает чувствительность ванилоидного рецептора (TRPV1) в нейронах корешков спинного мозга (РЭβ) [26] и уменьшает механическую гипералгезию ноцицептивных нейронов дорзальных ганглиев крысы (GPER1) [27].

E₂ через РЭβ влияет на активность дофаминовых D₂-рецепторов и транспортеров дофамина в коре, стриатуме и гиппокампе оvariэктомизированных крыс. Эстрадиол (10⁻¹⁴–10⁻⁸ M) через РЭα, ассоциированный с ПМ и GPER1, ингибирует захват дофамина (фосфорилирование транспортера дофамина (DAT) [28] и инициирует секвестрацию DAT во внутриклеточное пространство) в клетках PC12 (клетки феохромоцитомы).

Эстрадиол тормозит обратный захват серотонина в гипоталамусе и клетках RN46A (GPER1) [29]; восстанавливает сниженный после гонадэктомии уровень mRNA-рецепторов 5-HT_{2A} в ядрах шва, лобной, цингулярной (поясной извилины), первичной обонятельной коре и прилежащем ядре (*N. accumbens*); уменьшает экспрессию гена рецептора 5-HT_{2A} в зубчатой извилине [18]. Механизм эстрадиол-индуцированной секвестрации транспортеров внутрь клетки заключается в фосфорилировании C-терминального пентапептида транспортеров (гомологичен у DAT, SERT и HA [NET]) под действием ПК-С [30]. Эстрадиол стимулирует ПК-С по негеномному механизму. Фосфорилирование маркирует протеины для убиквитинирования, отправляя их в протеосомы для деградации. Однако в данном случае процесс деградации не запускается, транспортеры остаются в резерве около мембраны [31]. Дополнительной иллюстрацией влияния эстрадиола на серотонинергическую систему является его антидепрессивная активность [32] и то, что G15 (антагонист GPER1) отменяет антидепрессивный эффект E₂ (и G1) в экспериментальной модели.

Эстрадиол и сосуды. Во многих клинических исследованиях показано, что эстроген увеличивает церебральный кровоток со всеми вытекающими последствиями. Неудивительно поэтому, что мозговой кровоток у женщин изменяется во время беременности и в течение менструального цикла. В частности, уменьшение цереброваскулярного сопротивления коррелирует с увеличением уровня эстрогена в конце фолликулярной фазы цикла [33]. С другой стороны, гипоестрогенный статус часто сопровождается спазмами сосудов, которые могут быть причиной головных болей и вносить свой вклад в ишемические атаки ЦНС [34]. Эстрадиол влияет как на эндотелиальные, так и на гладкомышечные клетки сосудов мозга.

РЭ в сосудах мозга. РЭ определяются в эндотелиальных и мышечных клетках сосудов. В пределах этих клеток рецепторы найдены в ядре, мембране (колокализация с кавеоллином 1 в эндотелии), митохондриях (колокализация с митохондриальной субъединицей белка I комплекса IV) [34]. E_2 увеличивает экспрессию РЭα в церебральных сосудах, не влияя на субклеточную локализацию рецептора. При этом РЭα и 5α-редуктаза представлены в гладкомышечном слое сосудов и эндотелии, тогда как ароматаза определяется исключительно в эндотелии. Принципиальное значение эстрогенной регуляции функции сосудов подчеркивается тем фактом, что мутация РЭα сопровождается эндотелиальной дисфункцией. Экспериментальные животные с фенотипом СС рецептора эстрогена РЭα имеют существенное увеличение риска инсульта вне зависимости от обычных факторов риска [35]. Фармакогенетические данные [36] свидетельствуют о связи полиморфизма РЭα (ESR1) с активным атеросклерозом и семейной формой мигрени (G594A экзон 8). Влияние эстрогенов на сосуды мозга в целом складывается из действия на миоциты и изменения эндотелиальной функции (жизнеспособность, антиатерогенное действие, цитокинопродукция), что в конечном итоге приводит к вазодилатации и более активному ангиогенезу, снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), подавлению воспалительного ответа и пролиферации миоцитов [37]. Определенное значение имеет и влияние эстрогенов (синтетических) на свертываемость крови.

Вазодилатация. E_2 в физиологических концентрациях влияет на эндотелий церебральных сосудов, увеличивая продукцию эндотелий-зависимых вазодилаторов, таких как окись азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации и простаглицлин [37], параллельно препятствуя действию традиционных вазоконстрикторов (даунрегуляция эндотелина 1, экспрессии АПФ в эндотелиальных клетках, рецептора 1 ангиотензина II).

Механизм активации эстрогеном eNOS включает: 1) стимуляцию экспрессии гена eNOS (РЭα); 2) активацию ФИЗ киназы-Акт, фосфорилирующую eNOS, что приводит к увеличению ее активности (мембранные РЭα); 3) увеличение экспрессии кальмодулина в церебральных артериях, который необходим для активации кальций-зависимой стимуляции eNOS. Важно, что при этом эстроген подавляет активность индуцибельной нитроксидсинтазы (iNOS) в сосудах ишемизированного мозга (противовоспалительное действие).

Быстрая вазодилатация под действием эстрогенов и некоторых селективных модуляторов рецепторов эстрадиола (СЕРМ) связана с ингибированием L-потенциал-зависимых Ca^{++} -каналов в церебральных артериях [38]. В снижение тонуса сосудов включены и простаноидные механизмы. Эстроген сдвигает баланс синтеза простаноидов к вазодилатору — простаглицлину (PGI_2). E_2 увеличивает продукцию PGI_2 через стимуляцию циклооксигеназы 1 (ЦОГ1) и PGI_2 -синтазы в церебральных сосудах [39]. При этом эффекты эстрогена на ЦОГ1 более выражены в отсутствие активности нитроксидсинтазы. Следовательно, PGI_2 может служить резервным вазодилатором во время дисфункции NOS. Как и в случае iNOS, эстроген подавляет индукцию циклооксигеназы 2-го типа и, соответственно, синтез PGE_2 в сосудах мозга крыс, вызванные ИЛ-1, липополисахаридом или ишемией (окклюзия средней мозговой артерии) [40]. Интересно, что вазодилатирующее действие эстрогена сохраняется даже на фоне действия блокаторов NOS и ЦОГ [41]. Этот «остаточный»

эффект опосредован эндотелиальным гиперполяризующим фактором (EDHF) и ингибируется блокаторами Ca^{++} -зависимого K^+ -канала.

Кроме эндотелий-опосредованной вазодилатации, эстроген оказывает ряд положительных эффектов на функцию эндотелия: а) тормозит атерогенез, подавляя миграцию миоцитов сосудистой стенки [42]; б) *in vivo* и *in vitro* повышает эффективность работы митохондрий сосудов мозга со снижением утечки свободных радикалов [43]; в) повышает жизнеспособность клеток эндотелия, подавляя апоптоз [44] и стимулируя Акт [43].

Гематоэнцефалический барьер. Работа ГЭБ, играющего ключевую роль в регуляции водной проницаемости и патогенезе отека мозга, в свою очередь контролируется стероидами. Во время беременности и в послеродовом периоде у крыс уровень аквапорина 4 увеличен в церебральных сосудах. Овариэктомия повышает проницаемость ГЭБ, а эстроген уменьшает ее, особенно отчетливо в обонятельной луковице и в гиппокампе [34]. Предполагаемые механизмы — ингибирование активности ремоделирующих ферментов межклеточного матрикса — MMP2 и MMP9. Способность E_2 уменьшать проницаемость ГЭБ с успехом использована для уменьшения побочных эффектов рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (tPA) на модели ишемического инсульта [45]. Авторы считают, что эстроген может быть использован в комбинированной терапии вместе с tPA для смягчения побочных эффектов последнего и расширения терапевтического окна в лечении ишемического инсульта. Наряду со снижением водной проницаемости ГЭБ эстрогены повышают экспрессию критического эндотелиального транспортера глюкозы GLUT1 в эндотелии микрососудов головного мозга крыс [46], что приводит к повышению транспорта глюкозы в мозге после гормонального воздействия.

Ангиогенез. Эстрогены облегчают мобилизацию клеток-предшественников эндотелиоцитов в ишемизированную ткань, усиливают неоваскуляризацию в пограничной зоне, ингибируют пролиферацию фибробластов, синтез коллагенов и экспрессию генов PAAC (РЭα и РЭβ) [37]. *In vitro* E_2 усиливает продукцию фактора роста эндотелия сосудов и фактора роста нервов в макрофагах [47], что обеспечивает васкуляризацию и иннервацию в процессе заживления повреждений мозга.

Свертывание крови. Эстрадиол влияет на свертывающую систему крови: уменьшает уровень фибриногена, антитромбина III и протеина S. В целом, значимых сдвигов не происходит. Синтетические эстрогены более агрессивны, они повышают свертываемость крови (с риском тромбобразования) из-за стимуляции синтеза факторов свертывания II, VII, IX, X, плазминогена и уменьшения количества антитромбина III в крови. Тромбоциты и мегакариоциты содержат РЭ [37], через которые эстрогены влияют на фенотип пула циркулирующих тромбоцитов.

Нейропротекторная активность эстрадиола

Эстрадиол является нейропротектором как *in vivo*, так и *in vitro*. Овариэктомия приводит к прогрессивному дефициту памяти, дегенерации холинергических нейронов и гомеостатической неустойчивости [48]. Через собственные РЭ (α и β) эстрадиол стимулирует транскрипцию и в конечном итоге повышает выживаемость клеток мозга. Кроме того, эстроген индуцирует экспрессию множества генов, продукты которых обеспе-

чивают citoархитектонику клетки — нейрофиламенты, микротубулин-ассоциированные протеины и т.д.

Опубликованы результаты 161 исследования (PubMed, Embase and Web of Science) 1304 экспериментальных особей, целью которых была оценка эффективности применения эстрадиола до и после экспериментальной ишемии мозга. Было показано, что эстрадиол дозозависимо уменьшает объем постишемического повреждения мозга при его введении до или в течение 4 ч после наступления ишемии; эстрогены уменьшают объем повреждения у молодых самок и овариэктомированных самок, не оказывая влияния на интактных половозрелых самок [49]. Защитная доза эстрогена прямо зависит от времени введения препарата. Эстрадиол в дозе 100 мг/кг при введении в первые 3 ч после повреждения эффективно защищает кору (зона повреждения сокращается более чем на 50%), тогда как при увеличении времени задержки терапии до 6 ч эффективны лишь более высокие дозы (500 и 1000 мг/кг). В опытах на новорожденных грызунах показано, что однократное введение эстрадиола не влияет на повреждение мозга, тогда как трехкратное его введение имеет достоверный нейропротекторный эффект [50].

Эстрогены проявляют защитные эффекты в моделях токсического и ишемического повреждения ЦНС: при глутаматной эксайтотоксичности (мембранные, РЭ α , снижение уровня mGluR1 [50]); при аутоиммунном энцефаломиелите (GPER1) [51]; при рассеянном склерозе [52]; при каинатной, метамфетаминовой, алкогольной и глюкокортикоидной токсичности [53]; при коллициновом повреждении мозга, гипоксическом повреждении развивающихся олигодендроцитов (РЭ α и РЭ β) [54]. Так, высокий уровень экзогенных и эндогенных эстрогенов может задерживать развитие симптомов рассеянного склероза [52]. Примечательно, что само ишемическое повреждение нервной ткани является мощным стимулом к синтезу РЭ α в ткани мозга вне зависимости от пола [55], что поддерживает идею о защитной эндогенной роли эстрадиола, с одной стороны, а с другой — обеспечивает чувствительность ткани к возможному эстрогенному вмешательству.

Есть и другие данные. Эстрадиол нарушает нейропротекторное действие превентивного введения изофлурана, увеличивая поражение коры, хвостатого ядра и ограда преимущественно через РЭ β [56]. К тому же, 2-метоксиэстрадиол, метаболит эстрадиола, вызывает существенную нейрональную потерю в *hilus* через 96 ч после его введения животным [18]. Следовательно, избыточная экспрессия РЭ β и метаболизм 17 β -эстрадиола в 2-метоксиэстрадиол могут противостоять нейропротекторным свойствам эстрадиола.

Выявленная нейропротекторная активность эстрадиола является результатом плейотропного действия гормона на клеточные популяции ЦНС, реализуемого через геномные и внегеномные механизмы, которые преимущественно складываются: из влияния на выживаемость нейронов, функцию митохондрий; собственной антиоксидантной активности; противовоспалительного действия; стимуляции нейрогенеза; влияния на нейромедиаторы.

Жизнеспособность нейронов. Механизмы индукции эстрогеном выживаемости клеток универсальны. Связанные с мембраной РЭ прямо взаимодействуют с внутриклеточной тирозинкиназой c-Src и другими цитоплазматическими сигнальными и адаптерными молекулами, такими как Shc, PI3K, MNAR, Stat5 и p130 Cas. Хотя иерархия этих компонентов неизвестна, ясно, что c-Src играет основную роль в эстроген-стимулированном

росте клеток, который необходим и для других факторов роста и их рецепторов, например ЭФР и ИПФР1 [57]. Транскрипционные факторы Stat представляют собой один из путей интеграции ядерных и цитозольных эстрогенных сигналов. Stat5 фосфорилируется в цитоплазме в ответ на E $_2$ или ЭФР и затем транслоцируется в ядро, где стимулирует транскрипцию генов-мишеней.

Митохондрии регулируют энергетический баланс нейрона, который необходим не только для выживания, но и, что более важно, для реализации специализированных физиологических функций клетки. Нейроны требуют большого количества АТФ для поддержания ионных градиентов плазмалеммы, которые обеспечивают быстрое распространение нервных импульсов. Ионные транспортные системы, а именно Na $^+$ /K $^+$ -АТФазы и Ca $^{2+}$ -АТФазы, потребляют около 60–80% всех энергозатрат ЦНС [58]. Окислительно-восстановительные процессы митохондриальной электронной транспортной цепи являются конститутивными источниками в клетке супероксидрадикала — побочного продукта окислительного фосфорилирования. Многие компоненты митохондриальной биоэнергетической сети уязвимы к окислительному стрессу. Хроническое накопление активных форм кислорода, которое ведет к инактивации ключевых ферментов и накоплению мутаций митохондриальной ДНК, рассматривается как возможный патогенетический механизм развития возраст-ассоциированных заболеваний ЦНС [59]. В мембранах митохондрий определены оба типа РЭ, при этом митохондриальная ДНК имеет палиндром ЭЧЭ [60], поэтому митохондрии являются полноценной мишенью действия эстрогенов. Защитное действие эстрогена на митохондрии включает: влияние на митохондриальную жизнеспособность и функционирование, апоптоз и гомеостаз кальция.

E $_2$ *in vivo* значительно увеличивает митохондриальное дыхание [61]. E $_2$ через РЭ β усиливает экспрессию протеинов митохондриальной транспортной цепи, включая цитохром С и субъединицы комплекса IV, стимулируя активность последнего и цитратсинтазы в гиппокампе [62]. Тем самым эстроген повышает эффективность производства энергии в нейроне. В дополнение к окислительным ферментам другие митохондриальные белки, регулирующие дыхание и синтез АТФ, могут находиться под контролем половых стероидов. В частности, транспорт оснований, необходимых для окислительного фосфорилирования (пируват, жирные кислоты и фосфат), зависит от P $_4$ и E $_2$ (через транскрипционный контроль и аллостерическую модуляцию). К тому же, некоторые авторы считают, что E $_2$ может прямо связываться и изменять активность АТФаз [63]. В частности, E $_2$ *in vitro* связывается со структурной субъединицей митохондриальной АТФазы — олигомицин-чувствительным белком, ткане- и дозозависимо влияя на активность фермента.

Помимо прямого геномного эффекта через классические рецепторы E $_2$ влияет на функцию митохондрий, модулируя активность протеинов семейства коактиваторов I PPAR γ (рецепторов пролифераторов пероксисом гамма), которые являются регуляторами экспрессии митохондриальных белков [64]. На этом уровне пересекаются пути передачи сигналов эстрогенов с путями реализации активности нестероидных противовоспалительных препаратов и гипогликемических средств.

E $_2$ не только повышает эффективность транспорта электронов в дыхательной цепи, но и уменьшают утечку свободных радикалов, что сопровождается снижением уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мито-

хондриях. Надо отметить, что гормон не влияет на число митохондрий.

E_2 в физиологических концентрациях повышает активность антиокислительных ферментов — супероксиддисмутазы (MnSOD), каталазы и глутатионпероксидазы [62]. Суммарно E_2 подавляет митохондриальный оксидативный стресс, как через ингибирование продукции, так и через стимуляцию инактивации активных форм кислорода. Такое действие стероида может влиять на проявление и прогрессирование возраст-ассоциированных неврологических заболеваний вне зависимости от пола. Кроме того, сам E_2 проявляет антиоксидантные свойства.

Рецептор-независимый антиоксидантный эффект эстрадиола объясняется способностью молекулы выполнять функцию ловушки свободных радикалов и хелатирования окислительно-активных ионов металлов [3]. За счет наличия фенольной группы эстрадиол, как и все фенольные антиоксиданты, осуществляет перенос атома водорода с блокадой свободнорадикальной реакции. *In vivo* феноксильный радикал регенерирует за счет взаимодействия с аскорбиновой кислотой или глутатионредуктазой. Для эстрогенов (его аналогов и производных) показана положительная корреляция между ингибированием железо-индуцированного ПОЛ и *in vitro* нейропротективной активностью (глутаматный и йодатный инсульт) [62]. Подавление эстрогеном хронического окислительного стресса защищает нейрон от митохондриальной дисфункции и тормозит клеточное старение.

Нейропротективное действие эстрадиола включает также влияние на кальциевый гомеостаз митохондрий [65], активацию антиапоптотических путей и увеличение жизнеспособности митохондрий.

Стимуляция нейрогенеза. Нейрогенез у взрослых особей активно происходит в зубчатой извилине гиппокампа и субвентрикулярной зоне. У человека мультипотентные клетки-предшественники выявлены в миндалевидном теле, лобной и височной коре, субкортикальном белом веществе, гиппокампе и паравентрикулярной зоне [66]. Наряду с сообщениями о стимуляции клеточной пролиферации в этих районах мозга в результате патологических процессов (ишемия, припадки или неврологические заболевания), большинство авторов отмечают наличие новых пролиферирующих нейронов и в физиологических условиях. Число новых клеток в зубчатой извилине зависит от уровня эстрогена: оно максимально в проэструс, резко уменьшается после овариэктомии и восстанавливается при введении эстрогена. Эстрадиол значительно увеличивает плотность новых нейронов в задних корковых и задних средних ядрах миндалевидного тела, увеличивает выживание новых нейронов в зубчатой извилине у кастрированных самцов грызунов, при этом делящиеся нейроны в миндалине содержат РЭ и высокий уровень ароматазы [66]. В комбинации с поли-L-орнитин/фибронектином E_2 ускоряет дифференцировку и выживаемость дофаминергических нейронов по геномному и мембранному механизмам [67].

Деление и дифференцировка нейронов находятся под контролем нескольких известных нейротрофных факторов прямого (факторы роста) и опосредованного (эстрадиол, ацетилхолин, серотонин, прогестерон, галанин и др.) действия. Гены факторов роста (фактор роста нервов, нейротрофный фактор мозгового происхождения BDNF, нейротрофины 3 и 4, ИПФР1 и его рецепторы) являются потенциальными мишенями для эстрадиола [68]. Факторы роста прямо поддерживают витальные функции нейронов. В пробырке BDNF увели-

чивает число и выживание новых нейронов, полученных из субвентрикулярной зоны (SVZ). *In vivo* введение BDNF в желудочки мозга увеличивает число новых клеток в обонятельной луковице, полосатом теле и гипоталамусе крыс [69]. Астроциты и эндотелиальные клетки секретируют BDNF. Наконец, BDNF стимулирует деятельность серотонина, а ингибиторы обратного захвата серотонина увеличивают экспрессию BDNF, следовательно, BDNF и серотонин могут действовать синергично в регуляции пролиферации нейронов. Другой фактор роста — цилиарный нейротрофный фактор (CNTF) усиливает клеточную пролиферацию в аркуатных, вентромедиальных и дорзомедиальных ядрах гипоталамуса [70]. Эстрадиол в свою очередь влияет на экспрессию факторов роста и их рецепторов: повышает экспрессию BDNF и p75 нейротрофинового рецептора в клетках гиппокампа CA1 [71], стимулирует синтез BDNF и фактора роста нервов в гиппокампе и лобной коре у овариэктомированных крыс. РЭВ отвечают за нейропротекторный эффект эстрадиола при акустической травме через активацию синтеза BDNF [72]. Доказан общий взаимно потенцирующий эффект эстрадиола и ИПФР1 в нейрогенезе [53], к тому же эстроген увеличивает экспрессию mRNA ИПФР в мозге.

Еще одна доказанная система, имеющая непосредственное отношение к нейрогенезу, — холинергическая. Селективное нейротоксическое повреждение переднего мозга в результате действия антагониста транспортера холина (192 IgG-сапонина) сопровождается уменьшением пролиферации нейронов зубчатой извилины. Наоборот, системное введение непрямого холиномиметика — физостигмина активирует нейрогенез, в том числе в области извилины. Нейрогенный эффект ацетилхолина вовлекает Н-ХР, содержащие β 2-субъединицы, m2, m3 и m4 типы М-ХР [73]. Овариэктомия повышает, а эстроген восстанавливает до нормы уровень m4-ХР в зубчатой извилине [18]. E_2 восстанавливает активность обратного захвата холина и работы холинацетилтрансферазы (ХАТ) в гиппокампе и лобной коре у крыс [53], сниженных в результате овариэктомии.

Эстрадиол контролирует синтез еще одного регулятора нейрогенеза — нейропрогестерона [19], синтез которого происходит преимущественно в астроцитах и требует взаимодействия мембраносвязанного РЭа с метаболитным глутаматным рецептором 1а.

РЭ выявляются часто в клетках вместе с рецепторами для нейропептида галанина. Галанин локализован с ХАТ в нейронах переднего мозга и с ацетилхолином в большинстве нейронов ядра перегородки и ядра диагональной группы Вгоса крысы. Во время старения количество галанин-положительных клеток прогрессивно уменьшается [53]. Фактор роста нервов и галанин вместе управляют выживанием и функцией холинергических нейронов. Снижение продукции галанина частично объясняет возрастное снижение пространственной памяти. В условиях ишемического повреждения мозга галанин действует как трофический фактор и как ингибитор выделения возбуждающих аминокислот [53]. Эстрадиол регулирует экспрессию гена галанина в нейронах GnRH.

Старение организма сопровождается уменьшением образования новых гранулярных нейронов в гиппокампе, что можно предотвратить снижением уровня кортикостерона у старых крыс с восстановлением нейрогенеза. Следовательно, нейронная популяция клеток-предшественников не затронута возрастом, а нейрогенез ингибирован высоким уровнем кортикостероида [53]. Эстрадиол, в свою очередь, способен предотвратить глюкокортикоидную нейротоксичность.

Число вновь образованных клеток в мозге взрослых в норме значительно — около 10–20% общей нейрональной популяции [74]. Если так много новых нейронов появляется в мозге во взрослом возрасте, возникает вопрос, как они интегрируются в нейрональную сеть и включаются в поведенческие и физиологические процессы. Новые нейроны мозга взрослого обладают всеми свойствами зрелых нейронов, включая экспрессию фенотип-специфических маркеров, наличие аксонов, везикул, синапсов и электрической проводимости [70]. Половые стероиды оказывают беспрецедентное влияние на формирование синапсов зрелого гиппокампа. Например, заместительное введение эстрогена вызывает увеличение числа синапсов у клеток в 50–100% в CA1-регионе гиппокампа, дендритов в *hilus*-области зубчатой извилины и дендритов CA3-области гиппокампа с прилегающей областью зубчатой извилины [75]. При этом авторы предполагают, что экспрессия PЭα положительно, а PЭβ отрицательно коррелируют с активностью формирования синапса.

Одним из механизмов стимуляции эстрадиолом прорастания нервных волокон в гиппокампе может быть стимуляция экспрессии ApoE в смешанной культуре глии, который абсолютно необходим для формирования липидного бислоя вновь образующихся мембран. В культуре срезов гиппокампа мышей эстрадиол (100 пМ) активирует прорастание мшистых волокон в молекулярный слой зубчатой извилины на 75% параллельно с индукцией ApoE. Такое действие эстрадиола блокируется тамоксифеном.

Апоптоз. В зоне повреждения при церебральной ишемии представлены некротический и апоптотический варианты гибели клеток. Fas/FasL-путь апоптоза играет важнейшую роль в патогенезе ишемического инсульта [76]. Fas (CD95/APO-1)-рецептор принадлежит к суперсемейству рецепторов некротического фактора опухоли, для которых характерно наличие «домена смерти». При активации (например, в результате ишемии) цитоплазматический адаптерный белок FADD связывается с доменом смерти Fas, в результате чего рекрутируется и активируется каспаза 8 с последующей активацией каспазы 3. Эти три молекулы формируют смерть-индуцирующий сигнальный комплекс (DISC), который ускоряет апоптоз. Экспрессия Fas и Fas-лиганда повышается при церебральной ишемии в мозге у развивающихся и взрослых мышей. Антитела к Fas-лиганду уменьшают объем повреждения после инсульта. Ишемия повышает уровень ароматазы и StAR (белок транспорта холестерина к внутренней митохондриальной мембране) в нейронах зубчатой извилины. Ингибитор ароматазы — Летрозол дозозависимо уменьшает пролиферацию и апоптоз клеток зубчатой извилины. Возбуждение нейронов гиппокампа NMDA стимулирует синтез эстрадиола [18]. На модели окклюзии центральной церебральной артерии (2 ч) у овариэктомированных самок мышей показано, что эстрадиол значительно уменьшает зону повреждения [76] и подавляет экспрессию Fas и FADD через 3, 6 и 12 ч реперфузии, ингибирует активность каспазы 8 и 3 в кортикальных нейронах.

Другие авторы показали, что эстроген способен ингибировать апоптоз через стимуляцию антиапоптотических протеинов в постишемической ткани. В частности, эстроген стимулирует продукцию Bcl2, Bcl-x и Bcl-xL (промоторы их генов содержат ЭЧЭ), а также синтез эндогенных ингибиторов каспаз, и подавляет экспрессию проапоптотических белков (BAX) в клетках гиппокампа [66]. В быстрый эстрогенный эффект вовлечены каскады

MAPK и CREB, повышение внутриклеточного Ca⁺⁺, который в свою очередь стимулирует внеклеточно регулируемые киназы (Erk) и цАМФ-сигнальные пути [66]. Действительно, длительное введение эстрогена в физиологических дозах предотвращает апоптоз и сокращает вызванную ишемией зону повреждения нейронов гиппокампа района CA1 [53]. Эстрадиол защищает мозг от экспериментального инсульта как в физиологических, так и в фармакологических дозах. Однако механизмы могут различаться в зависимости от дозы. Физиологические дозы эстрадиола (при введении в течение нескольких дней до церебральной ишемии) уменьшают повреждение мозга через действие на классические рецепторы, подавляя нейрональный апоптоз и проявляя другие геномные эффекты. В фармакологических дозах эстрадиол демонстрирует быстрый нейропротекторный эффект, который проявляется при введении через 3 ч после окклюзии сосудов (на модели инсульта у грызунов), но механизмы связаны с быстрыми мембран-ассоциированными негеномными эффектами эстрадиола (действие на ионные каналы и пути сигнальной передачи, приводящие в итоге к вазодилатации, противовоспалительному и антиоксидательному эффектам).

Таким образом, эстрадиол увеличивает выживание нейронов, их регенерацию, контролирует рост аксонов и дендритов, усиливает синаптическую передачу. Косвенным подтверждением тому могут служить данные ретроспективных исследований, которые выявили корреляцию между дозой и продолжительностью заместительной терапии эстрогенами с благоприятным воздействием на память.

Нейропротекция и сосуды. Эстрогены проявляют ангио- и нейропротекторный эффекты, улучшая кровоток в течение и после ишемического повреждения. E₂ подавляет формирование экспериментальных мозговых аневризм [77]. Эстроген/PЭα стимулирует ангиогенез в ишемизированном мозге, в частности через увеличение экспрессии ангиопоэтина 1 [78]. Эстроген также повышает в артериях мозга уровень протективных белков теплового шока [79]. Стероиды влияют и на воспалительные процессы в мозговых кровеносных сосудах. Например, E₂ тормозит экспрессию молекул адгезии эндотелиоцитов мозговых капилляров [80], что ведет к уменьшению прилипания лейкоцитов в *pial venules*.

Воспаление. Влияние эстрогенов на параметры воспаления зависит от дозы, пути введения и метаболизма эстрадиола, а также возраста и аллергологического анамнеза пациентки. Если у животных эстроген надежно подавляет воспаление, и данный эффект утрачивается лишь у старых животных, то у человека данные неоднозначны. Так, эстрогены могут вызывать провоспалительный эффект у пациенток с хроническим аутоиммунным заболеванием. Более того, пероральные эстрогены у человека преимущественно оказывают провоспалительное действие. Это объясняется тем, что при первичном прохождении через печень образуются метаболиты с провоспалительными свойствами. Изменение пути введения на трансдермальное позволит избежать появления высоких концентраций сульфатов эстрогенов. Метаболизм эстрогенов происходит не только в печени, но и непосредственно в стенке сосудов [37], поэтому полиморфизм генов сульфатаз и сульфотрансфераз также отражается на эстрогенном действии.

В иммунокомпетентных клетках представлены рецепторы половых стероидов и ферменты метаболизма стероидов. Эстрадиол уменьшает количество пре-B-клеток (PЭα), влияя на дифференцировку, пролиферацию

и выживаемость ранних пре-В-предшественников [67]. E_2 сдвигает дифференцировку Т-клеток от Th1 к Th2 и ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов [81]. С другой стороны, сами воспалительные цитокины могут регулировать экспрессию ферментов метаболизма эстрогенов в эндотелиоцитах. РЭ α и РЭ β предотвращают связывание NF- κ B с промотором гена ИЛ-6 и конкурируют за корегулятор транскрипции SRC2, ингибируя экспрессию ФНО α . Многие внутриклеточные каскады, которые запускаются через Toll-рецепторы и интерлейкины, пересекаются с путями трансдукции сигнала эстрогенов, поэтому эстрогены способны конкурировать за общие звенья внутриклеточной передачи, оказывая противовоспалительное действие. Эстрогены могут влиять на воспаление и через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [37], стимулируя выделение кортиколиберина в гипоталамусе и кортикостероидов в надпочечниках, в целом оказывая антистрессовое действие.

Увеличение продукции провоспалительных цитокинов у женщин в менопаузе вносит свой вклад в манифестацию воспалительных заболеваний (остеопороз, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания). Заместительная гормональная терапия снижает уровень цитокинов у пациенток в постменопаузе, останавливая прогрессирование остеопороза. Защитный эффект в развитии сосудистых патологий (деменция) достоверно показан только у «молодых» женщин (перименопауза) [82]. Это связано с тем, что длительная гипостроения (более 5 лет) сопровождается утратой РЭ и атеросклеротическим повреждением сосудов.

Противовоспалительное действие E_2 проявляется в подавлении индукции ЦОГ2 в церебральных сосудах под действием ИЛ-1 β и блокаде миграции клеток микроглии в очаг воспаления [39]. Эстрадиол предотвращает не только активацию микроглии, но и мобилизацию периферических мононуклеаров в структуры мозга при внутрижелудочковой инъекции липополисахарида. Действие эстрадиола на резидентные и внешние мононуклеары опосредуется классическим рецептором РЭ α , активация которого вызывает уменьшение экспрессии нейровоспалительных медиаторов — индуцибельной NOS, простагландин E_2 , металлопротеиназы 9, лизосомальных ферментов, рецептора C3-комплемента, и предотвращает морфологические воспалительные изменения микроглии [83]. Эстрадиол снижает продукцию супероксидного аниона кислорода клетками микроглии [84] и их фагоцитарную активность через РЭ и МАРК-пути, уменьшает уровень NF- κ B в этих клетках.

Эстрадиол проявляет защитный эффект в модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ). В частности, он предупреждает развитие ЭАЭ у мышей через РЭ α микроглии и эндотелиоцитов, но не иммунокомпетентных клеток [85]. В то же время показано, что E_2 в физиологических и в фармакологических дозах осуществляет сдвиг цитокин-продукции в сторону Th2. Такой эффект выявлен в экспериментальном клиническом испытании эстриола при лечении рассеянного склероза. Пероральный прием эстриола вызывает существенное улучшение состояния таких пациентов, что сопровождается уменьшением продукции ФНО и активацией синтезов ИЛ-5 и ИЛ-10 в стимулированных мононуклеарных клетках периферической крови. Данный эффект реализуется эстрогеном через РЭ α , экспрессированные в различных типах клеток иммунной системы, включая Т-клетки, макрофаги и микроглию. В промоторе генов TNF α и интерферона γ имеется

ЭЧЭ, т.е. эстрадиол напрямую влияет на транскрипцию генов данных цитокинов. Кроме того, E_2 тормозит ЛПС-стимулированный воспалительный ответ микроглии [83], резидентных макрофагов мозга через активацию РЭ α , но не РЭ β .

Противовоспалительное действие E_2 включает блокаду мобильности Т-клеток в ЦНС. Данный эффект реализуется на нескольких уровнях: 1) действие стероида на эндотелий церебральных сосудов (ГЭБ), в результате чего ингибируется адгезия Т-клеток (блок экспрессии молекул адгезии VCAM1; 2) регуляция продукции эндотелиальными клетками ГЭБ хемокинов (CCL19, CCL21) [86]. Указанные хемокины включены в инициацию и поддержание хронического воспаления в ткани ЦНС при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите, так как промотируют постоянную адгезию Т-клеток на эндотелии и обеспечивают диапедез эффекторных Т-лимфоцитов в белое вещество спинного мозга; 3) ингибция продукции хемокинов иммунокомпетентными резидентами ЦНС (микроглия) в паренхимально-периваскулярное пространство.

Эффекты стероидов при сопутствующей патологии.

Очевидно, что гормональные эффекты могут меняться при старении или болезни, например при диабете. Большинство защитных эффектов эстрогена были изучены на кровеносных сосудах мозга здоровых молодых животных. Выяснилось, что определенные церебрально-сосудистые эффекты половых гормонов могут быть уменьшены или даже полностью изменены у старых животных или у женщин в периоде постменопаузы [87], а также при атеросклерозе и диабете. Например, у крыс с экспериментальным диабетом эстроген потенцирует адгезию лейкоцитов и повышает проницаемость венул после временной ишемии переднего мозга. Этот результат противоречит данным о противовоспалительном влиянии эстрогена у здоровых животных.

Заключение

Эстрогены — группа плейотропных стероидных гормонов, обладающих разнообразными механизмами действия в различных физиологических системах. За прошедшие 30 лет биомедицинская наука выяснила, что эндогенные эстрогены и их рецепторы играют важнейшую роль и вне репродуктивной системы. В ЦНС эстрогены способны защищать мозг за счет нескольких различных молекулярных механизмов: 1) уменьшая выраженность некроза, 2) увеличивая нейрогенез, 3) повышая нейротрофную поддержку и 4) подавляя провоспалительные сигналы. Стероиды повышают функциональную и метаболическую активность нейронов, поддерживают эффективную и сбалансированную биоэнергетику и смягчают эндогенные окислительные повреждения. Эстрогены, благодаря своей нейропротекторной активности, являются кандидатами для клинического использования при нейродегенеративных заболеваниях и острых повреждениях головного мозга (инсульт и травма) не только у женщин, но и при лечении мужчин. Сам эстрадиол использовать в хроническом режиме в качестве нейропротектора не представляется возможным, так как выражены его эндокринные эффекты на печень, матку, молочные железы и т.д., но производные эстрадиола могут иметь менее выраженную эндокринную составляющую в своем действии, что, возможно, позволит в будущем непосредственно применять их в клинической неврологии. Выяснение механизмов, лежащих в основе

нейропротекторного действия эстрогенов, открывает возможности для создания новых препаратов и развития новых терапевтических методов профилактики/лечения возрастных и нейродегенеративных заболеваний.

Нейростероиды и их производные играют важную роль не только в тонкой «настройке» функций структур ЦНС (влияние на высвобождение, захват и метаболизм нейромедиаторов — дофамина, ГАМК и т.д.) и обеспечении нормальной работы ЦНС (за счет повышения активности митохондрий нейронов, увеличения мозгового кровотока со снижением сопротивления в сосудах; изменения проницаемости ГЭБ с увеличением транспорта глюкозы), но и обладают прямым нейропротекторным и репаративным действием. Именно поэтому рецепторы нейростероидов имеются практически во всех структурах ЦНС. Чаще всего в ЦНС эндогенные стероиды проявляют скорее противовоспалительную, чем провоспалительную активность, что, скорее всего, связано с их антиоксидантным

действием (снижение перекисного окисления липидов) с соответствующим увеличением выживаемости нейронов при оксидантном стрессе. Активирующее действие этих гормонов на пролиферацию глии играет двоякую роль: с одной стороны, необходимо для репарации нейрональной ткани, с другой — может способствовать замещению нейронов на стромальные элементы. Исследования в этой области должны быть продолжены, но уже сейчас очевидно, что при ведении неврологических больных необходимо учитывать изменение уровня нейростероидов, особенно при выборе стратегии и тактики лечения нарушений кровообращения головного мозга по ишемическому типу у больных на фоне заместительной гормональной терапии и/или пациенток в менопаузе.

Работа выполнена в рамках программы развития НИУ ГОУ ВПО РГМУ 2010–2019, ПНР (2-й этап), персонализированная медицина.

REFERENCES

- Heldring N., Pike A., Andersson S. et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev.* 2007; 87 (3): 905–931.
- Delaunay F., Pettersson K., Tujague M., Gustafsson J.A. Functional differences between the amino-terminal domains of estrogen receptors alpha and beta. *Mol Pharmacol.* 2000; 58 (3): 584–590.
- Prokai L., Simpkins J.W. Structure — non-genomic neuroprotection relationship of estrogens and estrogen-derived compounds. *Pharmacol. Ther.* 2007; 114 (1): 1–12.
- Dahlman-Wright K., Cavaillès V., Fuqua S.A. et al. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev.* 2006; 58 (4): 773–781.
- Safe S. Transcriptional activation of genes by 17 beta-estradiol through estrogen receptor-Sp1 interactions. *Vitam Horm.* 2001; 62: 231–252.
- Choudhry M.A., Bland K.I., Chaudry I.H. Trauma and immune response — effect of gender differences. *Injury.* 2007; 38 (12): 1382–1391.
- Sergeev P.V., Denisov Yu.P., Sulejmanov S.Sh. O nalichii sistem svyazyvaniya `estrogenov v plazmatischeskih membranah kletok matki krys. *Farmakol. i toksikol.* 1981; 4: 429–432.
- Rozen V.B. Osnovy `endokrinologii. M.: MGU. 1994. 384 s.
- Sergeev P.V., Shimanovskij N.L., Petrov V.I. Receptory fiziologicheski aktivnyh veshchestv. M.-Volgograd. 1999.
- Kan A.M., Matyushin A.I. Vliyaniye polovnykh steroidov na aktivnost' lizosomal'nykh fermentov serdca. *Probl. `endokrinol.* 1991. C. 53–54.
- Luoma J.I., Boulware M.I., Mermelstein P.G. Caveolin proteins and estrogen signaling in the brain. *Mol Cell Endocrinol.* 2008; 290 (1–2): 8–13.
- Micevych P., Kuo J., Christensen A. Physiology of Membrane Estrogen Receptor Signaling in Reproduction. *J Neuroendocrinol.* 2009; 21 (4): 249–256.
- Maggiolini M., Picard D. The unfolding stories of GPR30, a new membrane-bound estrogen receptor. *Endocrinol.* 2010; 204: 105–114.
- Pandey D.P., Lappano R., Albanito L. et al. Estrogenic GPR30 signalling induces proliferation and migration of breast cancer cells through CTGF. *EMBO J.* 2009; 28 (5): 523–532.
- Shughrue P.J., Scrimo P.J., Merchenthaler I. Evidence for the colocalization of estrogen receptor-beta mRNA and estrogen receptor-alpha immunoreactivity in neurons of the rat forebrain. *Endocrinology.* 1998; 139: 5267–5270.
- Milner T.A., Ayoola K., Drake C.T. et al. Ultrastructural localization of estrogen receptor beta immunoreactivity in the rat hippocampal formation. *J Comp Neurol.* 2005; 491: 81–95.
- Perlman W.R., Tomaskovic-Crook E., Montague D.M. et al. Alteration in estrogen receptor alpha mRNA levels in frontal cortex and hippocampus of patients with major mental illness. *Biol. Psychiatry.* 2005; 58 (10): 812–824.
- Hajszan T., Milner T.A., Leranath C. Sex steroids and the dentate gyrus. *Progr Brain Res.* 2007; 163: 399–416.
- Micevych P., Sinchak K. Estradiol regulation of progesterone synthesis in the brain. *Mol Cell Endocrinol.* 2008; 290 (1–2): 44–50.
- Ramachandran S., Kwon K.Y., Shin S.J. et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor p27 Kip1 controls growth and cell cycle progression in human uterine leiomyoma. *Korean. Med. Sci.* 2008; 23 (4): 667–673.
- Chambliss K.L., Yuhanna I.S., Mineo C. et al. Estrogen receptor alpha and endothelial nitric oxide synthase are organized into a functional signaling module in caveolae. *Circ Res.* 2000; 87 (11): 44–52.
- Mermelstein P.G. Membrane-localised oestrogen receptor alpha and beta influence neuronal activity through activation of metabotropic glutamate receptors. *Neuroendocrinol.* 2009; 21 (4): 257–262.
- Morissette M., Le Saux M., D'Astous M. et al. Contribution of estrogen receptors alpha and beta to the effects of estradiol in the brain. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2008; 108 (3–5): 327–338.
- Cyr M., Thibault C., Morissette M. et al. Estrogen-like activity of tamoxifen and raloxifene on NMDA receptor binding and expression of its subunits in rat brain. *Neuropsychopharmacology.* 2001; 25 (2): 242–257.
- Hudgens E.D., Ji L., Clifford D. et al. The gad2 promoter is a transcriptional target of estrogen receptor α (ER α) and ER β : A unifying hypothesis to explain diverse effects of estradiol. *Neurosci.* 2009; 29 (27): 8790–8797.
- Xu S., Cheng Y., Keast J.R., Osborne P.B. 17 β -Estradiol Activates Estrogen Receptor β -Signalling and Inhibits Transient Receptor Potential Vanilloid Receptor 1 Activation by Capsaicin in Adult Rat Nociceptor Neurons. *Endocrinology.* 2008; 149 (11): 5540–5548.
- Kuhn J., Dina O.A., Goswami C. et al. GPR30 estrogen receptor agonists induce mechanical hyperalgesia in the rat. *Eur J Neurosci.* 2008; 27 (7): 1700–9.
- Alyea R.A., Watson C.S. Nongenomic mechanisms of physiological estrogen-mediated dopamine efflux. *BMC Neurosci.* 2009; 10: 59. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2202/10/59>
- Xu H., Qin S., Carrasco G.A. et al. Extra-nuclear estrogen receptor GPR30 regulates serotonin function in rat hypothalamus. *Neurosci.* 2009; 158: 1599–1607.
- Holton K.L., Loder M.K., Melikian H.E. Nonclassical, distinct endocytic signals dictate constitutive and PKC-regulated

- neurotransmitter transporter internalization. *Nat Neurosci.* 2005; 8: 881–888.
31. Watson C.S., Alyea R.A., Hawkins B.E. et al. Estradiol effects on the dopamine transporter — protein levels, subcellular location, and function. *J Mol Signal.* 2006; 1: 5.
 32. Dennis M.K., Burai R., Ramesh C. et al. In vivo effects of a GPR30 antagonist. *Nat. Chem. Biol.* 2009; 5: 421–427.
 33. Krejza J., Mariak Z., Nowacka A. et al. Influence of 17-beta-estradiol on cerebrovascular impedance during menstrual cycle in women. *J Neurol Sci.* 2004; 221: 61–67.
 34. Krause D.N., Sue P., Duckles, Dale A. Pelligrino influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol.* 2006; 101: 1252–1261.
 35. Shearman A.M., Cooper J.A., Kotwinski P.J. et al. Estrogen receptor alpha gene variation and the risk of stroke. *Stroke.* 2005; 36 (10): 2281–2.
 36. Johnson M.P., Fernandez F., Colson N.J., Griffiths L.R. A pharmacogenomic evaluation of migraine therapy. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2007; 8 (12): 1821–1835.
 37. Miller V.M., Duckles S.P. Vascular Actions of Estrogens: Functional Implications. *Pharmacol. Rev.* 2008; 60 (2): 210–241.
 38. Tsang S.Y., Yao X., Essin K. et al. Raloxifene relaxes rat cerebral arteries in vitro and inhibits L-type voltage-sensitive Ca²⁺ channels. *Stroke.* 2004; 35: 1709–1714.
 39. Ospina J.A., Duckles S.P., Krause D.N. 17b-Estradiol decreases vascular tone in cerebral arteries by shifting COX-dependent vasoconstriction to vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285: 241–250.
 40. Sunday L., Ospina J., Krause D.N., Duckles S.P. Estrogen modifies cerebral vascular inflammation. *Stroke.* 2004; 35: 249.
 41. Gonzales R.J., Ansar S., Duckles S.P., Krause D.N. Androgenic/estrogenic balance in the male rat cerebral circulation: metabolic enzymes and sex steroid receptors. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27 (11): 1841–1852.
 42. Chrissobolis S., Budzyn K., Marley P.D., Sobey C.G. Evidence that estrogen suppresses rho-kinase function in the cerebral circulation in vivo. *Stroke.* 2004; 35: 2200–2205.
 43. Stirone C., Duckles S.P., Krause D.N., Procaccio V. Estrogen increases mitochondrial efficiency and reduces oxidative stress in cerebral blood vessels. *Mol Pharmacol.* 2005; 68: 959–965.
 44. Simpkins J.W., Wang J., Wang X. et al. Mitochondria play a central role in estrogen-induced neuroprotection. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2005; 4: 69–83.
 45. Liu R., Liu Q., He S. et al. Combination Therapy of 17-beta-Estradiol and Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Experimental Ischemic Stroke. *J. Pharmacol.* 2010; 332 (3): 1006–1012.
 46. Shi J., Simpkins J.W. 17b-Estradiol modulation of glucose transporter 1 expression in blood-brain barrier. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1997; 272: 1016–1022.
 47. Kanda N., Watanabe S. 17b-Estradiol enhances the production of nerve growth factor in THP-1- or peripheral blood monocyte-derived macrophages. *J Invest Dermatol.* 2003; 121: 771–780.
 48. Sato T., Teramoto T., Tanaka K. et al. Effects of ovariectomy and calcium deficiency on learning and memory of eight-arm radial maze in middle-aged female rats. *Behav Brain Res.* 2003; 142: 207–216.
 49. Gibson C.L., Gray L.J., Murphy S.P., Bath P.M. Estrogens and experimental ischemic stroke: a systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006; 26 (9suppl): 1103–13.
 50. Nunez J., Zhengang Y., Yuhui J. et al. 17b-Estradiol Protects the Neonatal Brain from Hypoxia-Ischemia. *Exp Neurol.* 2007; 208 (2): 269–276.
 51. Wang C., Dehghani B., Magrisso I.J. et al. GPR30 contributes to estrogen-induced thymic atrophy. *Mol. Endocrinol.* 2008; 22: 636–648.
 52. Alonso A., Jick S.S., Olek M.J. et al. Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2005; 62 (9): 1362.
 53. Smith R.G., Betancourt L., Sun Y. Molecular Endocrinology and Physiology of the Aging Central Nervous System Endocrine Reviews. 2005; 26 (2): 203–250.
 54. Gerstner B., Sifringer M., Dzielko M. et al. Estradiol attenuates hyperoxia-induced cell death in the developing white matter. *Ann. Neurol.* 2007; 61: 562–573.
 55. Westberry J.M., Prewitt A.K., Wilson M.E. Epigenetic regulation of the estrogen receptor alpha promoter in the cerebral cortex following ischemia in male and female rats. *Neuroscience.* 2008; 152 (4): 982–989.
 56. Wang L. et al. Murphy Estradiol attenuates neuroprotective benefits of isoflurane preconditioning in ischemic mouse brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008; 28 (11): 1824–1834.
 57. Fox E.M., Andrade J., Shupnik M.A. Novel actions of estrogen to promote proliferation. *Steroids.* 2009; 74 (7): 622–627.
 58. Nicholls D.G., Budd S.L. Mitochondria and neuronal survival. *Physiol Rev.* 2000; 80: 315–360.
 59. Wallace D.C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Ann Rev Genet.* 2005; 39: 359–407.
 60. Chen J.Q., Yager J.D. Estrogen's effects on mitochondrial gene expression: mechanisms and potential contributions to estrogen carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1028: 258–272.
 61. Irwin R.W., Yao J., Hamilton R.T. et al. Progesterone and Estrogen Regulate Oxidative Metabolism in Brain Mitochondria. *Endocrinology.* 2008; 149 (6): 3167–3175.
 62. Razmara A. et al. Estrogen Suppresses Brain Mitochondrial Oxidative Stress in Female and Male Rats. *Brain Res.* 2007; 1176: 71–81.
 63. Zheng J., Ramirez V.D. Purification and identification of an estrogen binding protein from rat brain: oligomycin sensitivity-conferring protein (OSCP), a subunit of mitochondrial F0F1-ATP synthase/ATPase. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999; 68: 65–75.
 64. St-Pierre J. et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell.* 2006; 127: 397–408.
 65. Nilsen J. et al. Estrogen protects neuronal cells from amyloid beta-induced apoptosis via regulation of mitochondrial proteins and function. *BMC Neurosci.* 2006; 7: 74.
 66. Fowler C.D. Estrogen and adult neurogenesis in the amygdala and hypothalamus. *Brain Res Rev.* 2008; 57 (2): 342–351.
 67. Ray R., Novotny N.M., Crisostomo P.R. et al. Sex Steroids and Stem Cell Function. *Mol. Med.* 2008; 14 (7–8): 493–501.
 68. Jezierski M.K., Sohrabji F. Region- and peptide-specific regulation of the neurotrophins by estrogen. *Mol Brain Res.* 2000; 85: 75–84.
 69. Pencea V., Bingaman K.D., Wiegand S.J., Luskin M.B. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci.* 2001; 21: 6706–671.
 70. Kokoeva M.V., Yin H., Flier J.S. Neurogenesis in the hypothalamus of adult mice: Potential role in energy balance. *Science.* 2005; 310: 679–683.
 71. Jover T., Tanaka H., Calderone A. et al. Estrogen protects against global ischemia-induced neuronal death and prevents activation of apoptotic signaling cascades in the hippocampal CA1. *J Neurosci.* 2002; 22: 2115–24.
 72. Meltser I., Tahera Y., Simpson E. et al. Estrogen receptor β protects against acoustic trauma in mice. *J. Clin. Invest.* 2008; 118 (4): 1563–1570.
 73. Mohapel P., Leanza G., Kokaia M., Lindvall O. Forebrain acetylcholine regulates adult hippocampal neurogenesis and learning. *Neurobiol. Aging.* 2005; 26 (6): 939–946.
 74. Jacobs B.L., Praag H., Gage F.H. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry.* 2000; 5: 262–269.

75. Szymczak S., Kalita K., Jaworski J. et al. Increased estrogen receptor beta expression correlates with decreased spine formation in the rat hippocampus. *Hippocampus*. 2006; 16 (5): 453–463.
76. Liu L., Kim J.Y., Koike M.A. et al. FasL shedding is reduced by hypothermia in experimental stroke. *J. Neurochem*. 2008; 106 (2): 541–550.
77. Jamous M.A., Nagahiro S., Kitazato K.T. et al. Role of estrogen deficiency in the formation and progression of cerebral aneurysms. Part II: experimental study of the effects of hormone replacement therapy in rats. *J Neurosurg*. 2005; 103: 1052–1057.
78. Ardelt A.A., McCullough L.D., Korach K.S. et al. Estradiol regulates angiopoietin-1 mRNA expression through estrogen receptor-alpha in a rodent experimental stroke model. *Stroke*. 2005; 36: 337–341.
79. Lu A., Ran R.Q., Clark J. et al. 17-beta-estradiol induces heat shock proteins in brain arteries and potentiates ischemic heat shock protein induction in glia and neurons. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002; 22: 183–195.
80. Dietrich J.B. Endothelial cells of the blood-brain barrier: a target for glucocorticoids and estrogens? *Front Biosci*. 2004; 9: 684–693.
81. Voumvourakis K.I., Kitsos T.S., Stamboulis E. Gender hormones: role in the pathogenesis of central nervous system disease and demyelination. *Curr Neurovasc Res*. 2008; 5 (4): 224–35.
82. Cvaro A., Tatomer D., Tee M.K. et al. Selective estrogen receptor-beta agonists repress transcription of proinflammatory genes. *Immunol*. 2008; 180: 630–636.
83. Vegeto E., Belcredito S., Eterri S. et al. Estrogen receptor-alpha mediates the brain anti-inflammatory activity of estradiol. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 9614–9619.
84. Ghisletti S., Meda C., Maggi A., Vegeto E. 17 beta-estradiol inhibits inflammatory gene expression by controlling NF-kappa B intracellular localization. *Mol Cell Biol*. 2005; 25: 2957–2968.
85. Garidou L., Laffont S., Douin-Echinard V. et al. Estrogen Receptor alpha Signaling in Inflammatory Leukocytes Is Dispensable for 17beta-Estradiol-Mediated Inhibition of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*. 2004; 173: 2435–2442.
86. Alt C., Laschinger M., Engelhardt B. Functional expression of the lymphoid chemokines CCL19 (ELC) and CCL 21 (SLC) at the blood-brain barrier suggests their involvement in G-protein-dependent lymphocyte recruitment into the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur. J. Immunol*. 2002; 32: 2133.
87. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 321–333.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Карева Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел.: (916) 579-55-93

E-mail: elenakareva@mail.ru

Олейникова Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ФУВ лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117049, Москва, Ленинский проспект, д. 8, кор. 8

Тел.: (499) 764-50-02

E-mail: oleynikova@mail.ru

Панов Вадим Олегович, кандидат медицинских наук, главный научный сотрудник НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117415, Москва, ул. Лобачевского, д. 42, кор. 6

Тел.: (495) 432-97-34

E-mail: nabirf@gmail.com

Шимановский Николай Львович, член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

Адрес: 119121, ул. Б. Пироговская, д. 9а

Тел.: (499) 246-60-05

E-mail: shiman@rsmu.ru

Скворцова Вероника Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117415, Москва, ул. Лобачевского, д. 42, кор. 6

Тел.: (495) 432-97-34

E-mail: nabirf@gmail.com