

ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

И.А. Иловайская, Д.С. Михайлова

Кафедра детской эндокринологии с курсами эндокринологии и диабетологии
ФППО ММА им. И.М. Сеченова
(зав.кафедрой – проф. М.В. Шестакова)

Эстрогены в организме женщины контролируют развитие половых органов, участвуют в становлении функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и обеспечивают репродуктивную функцию. Кроме того, они выполняют такие «нерепродуктивные» функции, как обеспечение развития и дифференцировки клеток мозга на различных этапах онтогенеза, влияние на нейроэндокринную регуляцию обменных процессов и регенераторных и пластических процессов в центральной нервной системе (ЦНС), обеспечение формирования поведенческих, психологических и половых реакций. Эстрогены оказывают важное защитное действие на ЦНС: замедляют процессы апоптоза клеток ЦНС и повышают их выживаемость в условиях гипоксии, гипогликемии и интоксикации. Половые стероиды участвуют в формировании когнитивных функций, уменьшают клинические проявления депрессии и других психических расстройств. Понимание влияния эстрогенов на развитие и функционирование ЦНС в различные периоды жизни женщин чрезвычайно важно для выбора тактики лечения различных дисгормональных нарушений у женщин и определения показаний и противопоказаний к применению гормональных или антигормональных препаратов.

В медицинской поисковой системе PubMed в ответ на запрос с ключевым словом «эстроген» появляются более 177 000 ссылок на различные публикации, начиная с 1934 г., причем 54% этих публикаций приходится на последнее десятилетие. Только обзорных статей на эту тему опубликовано 19 700 (из них 57% за 1998–2008 гг., 796 обзоров — за 2008 г.). За последние 10 лет количество публикаций, посвященных эстрогенам, существенно превышает число статей по такой актуальной современной теме, как остеопороз, и сравнимо с численностью работ, обсуждающих тему инсультов. Таким образом, эстрогены являются одним из наиболее популярных объектов изучения.

Классическими функциями половых стероидов в человеческом организме являются контроль над развитием половых органов, участие в становлении функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и обеспечение репродуктивной функции. Однако эстрогены оказывают еще и множество других важных эффектов, непосредственно не связанных с воспроизводством потомства; к таким

эффектам относятся влияние половых стероидов на ЦНС.

Рецепторы к эстрогенам (ЭР) и (ЭР) широко представлены в ЦНС. ЭР преобладают в вентромедиальных и аркуатных ядрах гипоталамуса и гипофизе, более высокая экспрессия ЭР была выявлена в преоптическом, супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, ядрах концевой полоски, миндалевидных телах, корковых структурах, дорсальном шве и мозжечке [1, 2]. В астроглии были выявлены оба подтипа ЭР, в микроглии — только ЭР . Экспрессия ЭР обнаружена в нейронах гипоталамуса, продуцирующих гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), окситоцин и пролактин. На клетках аденогипофиза ЭР присутствуют в большом количестве на лактотрофах и в меньшей степени — на тиреотрофах, гонадотрофах и соматотрофах; ЭР обнаружены в небольшом количестве на соматотрофах, лактотрофах и гонадотрофах [3].

ЭР обнаруживаются как на ядрах, так и на цитоплазматических мембранах клеток-мишеней, и считается, что «геномные» эффекты более важны для формирования поведенческих реакций, в то время как «внегеномные» эффекты ответственны за состояние нейронов головного мозга [4]. Существует предположение, что активация ЭР в большей степени имеет значение для репродуктивной функции, в то время как ЭР в основном опосредуют внерепродуктивные эффекты эстрогенов [2]. 17-Эстрадиол связывается преимущественно с ЭР , в то время как фитоэстрогены — с ЭР [1, 2].

Помимо клеток ЦНС, ЭР (преимущественно ЭР) имеются на плазматических мембранах и митохондриях гладких мышечных и эндотелиальных клеток сосудов мозга [5], что обуславливает влияние эстрогенов на кровообращение головного мозга. Концентрация сосудистых ЭР прямо зависит от уровня циркулирующих эстрогенов [5].

Концентрация ЭР (но не ЭР) на ГнРГ-продуцирующих нейронах и на клетках аденогипофиза зависит от фазы менструального цикла [6], чем, возможно, объясняются не только особенности работы импульсного генератора ГнРГ, но и изменение поведенческих и эмоциональных реакций в разные фазы цикла. Например, отсутствие ЭР приводит к нарушению



полового и материнского поведения на фоне чрезвычайного повышения агрессивности, в то время как отсутствие ЭР не мешает формированию нормального «женского» поведения [7]. Таким образом, снижение концентрации ЭР в поздней лютеиновой фазе может быть одной из причин психоэмоциональных проявлений предменструального синдрома.

В настоящее время известны 3 вида взаимодействия между подтипами ЭР: антагонистические, синергические и последовательные. Примером антагонистических реакций может быть то, что селективные агонисты ЭР дают анксиогенный эффект и усиливают гормональный ответ на стресс [8], в то время как селективные агонисты ЭР оказывают выраженный анксиолитический эффект, одним из механизмов которого является подавление стрессорного выброса адренокортикотропного гормона и кортикостерона [9]. Синергическое действие различные подвиды ЭР оказывают на секрецию окситоцина [10]. Последовательное действие ЭР проявляется в том, что активация ЭР в некоторых отделах головного мозга зависит от интенсивности экспрессии ЭР [11]. Таким образом, многообразие эффектов эстрогенов обусловлено не только свойствами самих гормонов, но и особенностями локализации и плотности распространения эстрогеновых рецепторов, соотношением α - и β -подтипов, а также видом их взаимодействия.

Более того, у обоих типов ЭР в разных отделах головного мозга существуют различные сплайс-варианты, которые, возможно, имеют клиническое значение. Например, в маммилярных телах гипоталамуса основным сплайс-вариантом ЭР является изоформа с делецией 7-го экзона; концентрация этой изоформы заметно снижается после 60 лет и при болезни Альцгеймера, в то время как в гиппокампе в основном присутствует изоформа ЭР с делецией 4-го экзона, содержание которой не меняется с увеличением возраста [12]. Статистически значимое снижение одного из сплайс-вариантов ЭР (ЭР wt) было выявлено в шведской популяции у пациенток с синдромом хронической усталости по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста [13].

Эстрогены обуславливают развитие и дифференцировку клеток мозга на различных этапах онтогенеза: в процессе эмбриогенеза оказывают селективное воздействие на рост и дифференцировку аксонов и дендритов с помощью регуляции обширной матрицы генов, кодирующих синтез белков цитоскелета, регулируют развитие и миграцию нейронов [14, 15] в растущем головном мозге и у взрослого человека, контролируют объем ядер и число нейронов, морфологию дендритов [16, 17].

Эстрогены обеспечивают адекватную синаптическую организацию в определенных участках головного мозга [16, 17]: в вентромедиальном гипоталамическом и в миндалевидном ядрах, отвечающих за формирование репродуктивного поведения, в аркуатном гипоталамическом ядре и в преоптической области, влияющих на гипофизарную секрецию; они также улучшают формирование контактов между нейронами в гиппокампе и коре головного мозга [18], что приводит к улучшению вербальной памяти (однако не влияет на пространственную память и концентрацию внимания) [19]. Эстрадиол активирует генерацию электрически-

го импульса в нейронах определенных участков мозга, что также может положительно влиять на некоторые виды памяти [16, 19, 20].

Кроме того, эстрогены контролируют рост, развитие и активность клеток астроглии и микроглии [21, 22]. Активация клеток микроглии приводит к повышению секреции провоспалительных факторов, которые участвуют в прогрессивном нейрональном повреждении, эстрадиол подавляет активность клеток микроглии, опосредуя таким образом протективные механизмы [23]. Помимо этого, эстрогены снижают экспрессию NO-синтетазы и концентрацию NO в микроглии, модулируя дополнительный противовоспалительный эффект, что уменьшает степень повреждения нейронов в условиях ишемии [24].

Эстрогены улучшают кровообращение в головном мозге [3]: эстрадиол активизирует продукцию вазодилатирующих факторов, включая NO, и простаглицлин. Кроме того, в эндотелиальных клетках сосудов мозга эстрогены активизируют энергетические процессы и снижают митохондриальную продукцию свободных радикалов, что обеспечивает мощное противовоспалительное влияние на церебральный кровоток.

Одним из механизмов нейропротективного действия эстрогенов является уменьшение образования β -амилоида, накопление в клетках ЦНС которого является одной из причин развития нейродегенеративных процессов и формирования болезни Альцгеймера [25]. Недавно было обнаружено, что в нервной ткани присутствует особый нейропротективный фактор — seladin-1 (SElective Alzheimer's Disease INdicator-1 — селективный индикатор болезни Альцгеймера 1) [26]. Seladin-1 является мощным ингибитором каспазы-3 — ключевого медиатора апоптоза нервных клеток; повышение активности каспазы-3 сопровождается ускорением синтеза β -амилоида и резким укорочением длительности жизненного цикла нервных клеток [27]. Эстрогены повышают экспрессию и активность seladin-1, а затем seladin-1 опосредует эстроген-зависимое снижение накопления β -амилоида и другие нейропротективные эффекты [28].

Эстрогены обладают способностью уменьшать последствия свободнорадикального окисления, который оказывает выраженное нейротоксическое действие и является еще одной немаловажной причиной развития болезни Альцгеймера [29]. В условиях свободнорадикального окисления эстрадиол индуцирует быструю элиминацию свободных радикалов, лимитирует повреждение митохондриальных белков и ДНК, а также повышает внутриклеточный транспорт электролитов [30]. В то же время в условиях свободнорадикального окисления усиливается зависимое от гидропероксида гидроксигирование эстрадиола до метаболитов, которые могут запустить в этих же клетках каскад токсического окислительно-восстановительного цикла и нивелировать антиоксидативные/антиапоптотические эффекты эстрогенов [30]. Стойкое преобладание распада эстрогенов наблюдается во время развившихся нейродегенеративных заболеваний, что может быть одним из объяснений отсутствия эффекта от проводимой гормональной терапии [31].

Содержание эстрадиола в мозговой ткани выше, чем в крови и жировой ткани [18], что свидетельствует

ет о важности присутствия эстрогенов для нормальной активности клеток ЦНС. Высокие концентрации эстрогенов в ЦНС поддерживаются за счет не только циркулирующих гормонов, но и локального синтеза эстрадиола с помощью ароматазы, присутствующей в головном мозге в большом количестве [22]. Это делает ткани головного мозга менее зависимыми от системных концентраций эстрогенов, а также помогает быстро повысить содержание эстрогенов в клетках головного мозга в нужный момент, например, в состоянии стресса. Нейроанатомические исследования с использованием методов иммуногистохимии и гибридации *in situ* позволили выявить, что ароматаза присутствует в нейронах концевой полоски, гиппокампа, корковых структур, в части нейронов вентромедиального и преоптического ядер гипоталамуса, миндалевидных тел и других отделах мозга [22]. Ароматаза также находится в неокортикальных и сенсорных регионах головного мозга, и, возможно, ее активность необходима для процессов познания, памяти и сенсорного восприятия. Активность ароматазы повышается в случае повреждения мозга (например, после токсического воздействия); фермент катализирует реакцию синтеза эстрогенов в нервной ткани, которые участвуют в восстановлении поврежденных клеток, уменьшают степень повреждающего действия гипоксии и гипогликемии на нервную ткань. Клетки астроглии, в обычных условиях не продуцирующие данный фермент, способны к синтезу ароматазы в условиях токсического повреждения головного мозга [22]. В последнее время появились данные о том, что в некоторых отделах головного мозга синтез эстрогенов при помощи ароматазы происходит не только из тестостерона, но и *de novo* из холестерина, а это предполагает более важную нейропротективную функцию ароматазы. Развитие болезни Альцгеймера ассоциировано с уменьшением активности ароматазы в гипоталамусе [32].

Помимо прямого эффекта, воздействие эстрогенов на ЦНС опосредуется с помощью активации серотониновой, ацетилхолиновой, норадреналиновой, дофаминовой, ГАМКергической и опиоидной нейротрансмиссивных систем [16,18], в связи с чем наблюдаются положительное влияние эстрогенов на когнитивные функции [20, 33]. В частности, эстрогены, действуя на холинергическую систему, повышают активность ацетилхолинтрансферазы и, соответственно, усиливают синтез ацетилхолина, который играет большую роль в процессах памяти [7].

Эстрогены снижают степень проявления депрессии, которая развивается на фоне функционального центрального дефицита серотонина, норадреналина и дофамина в специфических синаптических участках, особенно в лимбической системе (миндалевидное ядро, гиппокамп, гипоталамус) [34]. При равных условиях, таких, как возраст пациенток, возраст начала депрессии, выраженность симптомов заболевания и доза антидепрессантов, через 6 нед лечения депрессии у женщин в перименопаузе отмечались более выраженное снижение депрессии и повышение показателей когнитивных функций по сравнению с таковыми у женщин в постменопаузе, и результаты лечения статистически значимо коррелировали с концентрацией эстрадиола в крови [33].

При возрастном снижении концентрации половых стероидов происходят многочисленные нейроэндокринные изменения в различных регионах головного мозга, что проявляется в снижении его объема, уменьшении размера нейронов и количества дендритов, ускорении процессов деградации и апоптоза клеток ЦНС, нарушении адекватной работы нейротрансмиссивных систем [20]. Клинически это проявляется как поведенческие, вазомоторные, пищевые и психологические нарушения в перименопаузе, снижение настроения и когнитивных функций у женщин старше 60–65 лет без болезни Альцгеймера. В клинике Мейо была проведена оценка состояния познавательных функций у женщин, перенесших в возрасте моложе 50 лет одно- или двустороннюю овариэктомию за период с 1950 по 1987 г. [35]. У женщин как после односторонней, так и двусторонней овариэктомии было отмечено повышение частоты развития деменции, причем после двусторонней овариэктомии частота развития этого заболевания обратно коррелировала с возрастом выполнения операции.

Несмотря на то, что участие эстрогенов в формировании когнитивных функций не вызывает сомнений, в настоящее время не получено убедительных данных, свидетельствующих об улучшении когнитивных функций на фоне терапии эстрогенами. Был проведен мета-анализ 16 доступных в литературе рандомизированных двойных слепых исследований с участием 10 114 женщин в возрасте преимущественно старше 60 лет, которые получали в постменопаузе монотерапию эстрогенами или комбинированную эстроген-гестагенную терапию не менее 2 нед [36]. Результаты этого исследования показали, что оба вида гормональной терапии не предотвращали возрастное снижение когнитивных функций через 4–5 лет. На фоне комбинированной терапии в некоторых подгруппах было отмечено некоторое ухудшение вербальной памяти и улучшение фигурального мышления. Необходимо определить, какие еще факторы могут определять влияние эстрогенов на когнитивные функции: возраст моложе 60 лет, тип менопаузы (хирургическая или естественная), вид лечения (монотерапия эстрогенами или комбинированная терапия), путь введения препаратов (трансдермальный, пероральный, внутримышечный), доза эстрогенов. В настоящее время в США проводится посвященное этим вопросам крупное рандомизированное двойное слепое исследование, результаты которого планируется опубликовать в 2010 г. Возможно, мы получим ответы на некоторые из этих вопросов.

Понимание влияния половых стероидных гормонов на развитие и функционирование ЦНС в различные периоды жизни женщин чрезвычайно важно для выбора тактики лечения различных дисгормональных нарушений у женщин и определения показаний и противопоказаний к назначению гормональных или антигормональных препаратов. В настоящее время назначение ЗГТ, селективных модуляторов эстрогенных рецепторов или ингибиторов ароматазы проводится без учета возможного влияния этих препаратов на ЦНС. Однако, вероятно, дальнейшие исследования откроют новые возможности или ограничения различных видов лечения, что позволит улучшить состояние ЦНС у наших пациентов.



Литература

1. Bodo C., Rissman E.F. New roles for estrogen receptor beta in behavior and neuroendocrinology. *Front Neuroendocrinol* 2006; 27 (2): 217–232.
2. Matthews J., Gustafsson J.A. Estrogen Signaling: A Subtle Balance Between ER and ER β . *Molecular Interventions* 2003; 3: 281–292.
3. Gonzalez M., Reyes R., Damas C. et al. Oestrogen receptor alpha and beta in female rat pituitary cells: an immunochemical study. *Gen Comp Endocrinol* 2008; 155 (3): 857–868.
4. Boulware M.I., Mermelstein P.G. The influence of estradiol on nervous system function. *Drug News Perspect* 2005; 18 (10): 631–637.
5. Duckles S.P., Krause D.N. Cerebrovascular effects of oestrogen: multiplicity of action. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34 (8): 801–808.
6. Hu L., Gustafson R.L., Feng H. et al. Converse regulatory functions of estrogen receptor-alpha and -beta subtypes expressed in hypothalamic gonadotropin-releasing hormone neurons. *Mol Endocrinol* 2008; 22 (10): 2250–2259.
7. Pfaff D.W., Vasudevan N., Kia H.K. et al. Estrogens, brain and behavior: studies in fundamental neurobiology and observations related to women's health. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 74 (5): 365–373.
8. Weiser M.J., Foradori C.D., Handa R.J. Estrogen receptor beta in the brain: from form to function. *Brain Res Rev* 2008; 57 (2): 309–320.
9. Miller W.J., Suzuki S., Miller L.K. et al. Estrogen receptor (ER)beta isoforms rather than ERalpha regulate corticotropin-releasing hormone promoter activity through an alternate pathway. *J Neurosci* 2004; 24 (47): 10 628–10 635.
10. Sladek C.D., Somponpun S.J. Estrogen receptors: their roles in regulation of vasopressin release for maintenance of fluid and electrolyte homeostasis. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29 (1): 114–127.
11. Nomura M., Korach K.S., Pfaff D.W., Ogawa S. Estrogen receptor beta (ERbeta) protein levels in neurons depend on estrogen receptor alpha (ERalpha) gene expression and on its ligand in a brain region-specific manner. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 110 (1): 7–14.
12. Ishunina T.A., Swaab D.F. Estrogen receptor-alpha splice variants in the human brain. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24 (2): 93–98.
13. Grans H., Nilsson M., Dahlman-Wright K., Evengard B. Reduced levels of oestrogen receptor {beta} mRNA in Swedish patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2007; 60 (2): 195–198.
14. Beyer C. Estrogen and the developing mammalian brain. *Anat Embryol* 1999; 199 (5): 379–390.
15. Ivanova T., Karolczak M., Beyer C. Estradiol stimulates GDNF expression in developing hypothalamic neurons. *Endocrinology* 2002; 143 (8): 3175–3178.
16. Федотова Ю.О., Сапронов Н.С. Эффекты эстрогенов в центральной нервной системе. *Успехи физиол наук* 2007; 38 (2): 46–62.
17. Toran-Allerand C.D., Singh M., Setalo G. Jr. Novel mechanisms of estrogen action in the brain: new players in an old story. *Front Neuroendocrinol* 1999; 20 (2): 97–121.
18. Galea L.A., Uban K.A., Epp J.R. et al. Endocrine regulation of cognition and neuroplasticity: Our pursuit to unveil the complex interaction between hormones, the brain, and behavior. *Can J Exp Psychol* 2008; 62 (4): 247–260.
19. Mitsiades N., Correa D., Gross C.P. et al. Cognitive effects of hormonal therapy in older adults. *Semin Oncol* 2008; 35 (6): 569–581.
20. Sherwin B.B., Henry J.F. Brain aging modulates the neuroprotective effects of estrogen on selective aspects of cognition in women: a critical review. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29 (1): 88–113.
21. Mor G., Nilsen J., Horvath T. et al. Estrogen and microglia: a regulatory system that affects the brain. *J Neurobiol* 1999; 40 (4): 484–496.
22. Roselli C.E. Brain aromatase: roles in reproduction and neuroprotection. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 106 (1–5): 143–150.
23. Bruce-Keller A.J., Keeling J.L., Keller J.N. et al. Antiinflammatory effects of estrogen on microglia activation. *Endocrinology* 2000; 141 3646–3456.
24. Verthelyi D. Female's heightened immune status: estrogen, T cells, and inducible nitric oxide synthase in the balance. *Endocrinology* 2006; 147 (2): 659–661.
25. Xu H., Gouras G.K., Greenfield J.P. et al. Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer beta-amyloid peptides. *Nat Med* 1998; 4 (4): 447–451.
26. Benvenuti S., Luciani P., Vannelli G.B. et al. Estrogen and selective estrogen receptor modulators exert neuroprotective effects and stimulate the expression of selective Alzheimer's disease indicator-1, a recently discovered antiapoptotic gene, in human neuroblast long-term cell cultures. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 906 (3): 1775–1782.
27. Peri A., Serio M. Estrogen receptor-mediated neuroprotection: The role of the Alzheimer's disease-related gene seladin-1. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4 (4): 817–824.
28. Luciani P., Deledda C., Rosati F. et al. Seladin-1 is a fundamental mediator of the neuroprotective effects of estrogen in human neuroblast long-term cell cultures. *Endocrinology* 2008; 149 (9): 4256–4266.
29. Behl C. Alzheimer's disease and oxidative stress: implications for novel therapeutic approaches. *Prog Neurobiol* 1999; 57 (3): 301–323.
30. Nilsen J. Estradiol and neurodegenerative oxidative stress. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29 (4): 463–475.
31. Lethaby A., Hogervorst E., Richards M. et al. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: 3122.
32. Ishunina T.A., van Beurden D., van der Meulen G. et al. Diminished aromatase immunoreactivity in the hypothalamus, but not in the basal forebrain nuclei in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 173–194.
33. Pae C.U., Mandelli L., Han C. et al. Do estradiol levels influence on the cognitive function during antidepressant treatments in post-menopausal women with major depressive disorder? A comparison with pre-menopausal women. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29 (4): 500–506.
34. Pandaranandaka J., Poonyachoti S., Kalandakanond-Thongsong S. Differential effects of exogenous and endogenous estrogen on anxiety as measured by elevated T-maze in relation to the serotonergic system. *Behav Brain Res* 2009 Mar 2;198(1):142–8. Epub 2008 Nov 12
35. Compton J., van Amelsvoort T., Murphy D. Mood, cognition and Alzheimer's disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16 (3): 357–370.
36. Sohrabji F. Premenopausal oophorectomy and the risk for dementia. *Womens Health* 2008; 4 (2): 127–131.

Поступила 20.03.2008