

ОБЗОРЫ

РОЛЬ НЕЙРОСТЕРОИДОВ МОЗГА В ЕГО МОРФО- ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ И РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ ПОВЕДЕНИЯ, ОБУЧЕНИЯ И ПАМЯТИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

В.А. Сашков¹

Институт возрастной физиологии РАО, г. Москва

Рассмотрены механизмы влияния стероидных гормонов на морфологию нервной ткани, процессы синаптической пластичности и высшие функции мозга в процессе развития. Приводятся данные, свидетельствующие о возможности образования стероидных гормонов клеточными элементами мозга. Анализ результатов экспериментальных исследований на животных и клинических наблюдений у человека также свидетельствует о важной роли кортикостероидов и половых гормонов в организации адаптивного поведения, условнорефлекторной деятельности и механизмов памяти в процессе развития.

Ключевые слова: головной мозг, нервная ткань, стероидные гормоны.

The influence of steroid hormones on nervous tissue morphology, synaptic plasticity processes and brain functions in ontogenesis was studied. The evidence testifies to possible formation of steroid hormones by the cellular elements of the brain. The analysis of experiments on animals and clinical observation of humans also testifies to the important role of corticosteroids and sexual hormones in the organization of adaptive behavior, condition-reflex activity and mechanisms of memory in the course of development.

Key words: brain, nervous tissue, steroid hormones

Нейроактивная роль стероидных гормонов в основном связана с их влиянием на структуру и функции центральной нервной системы, формирование психического статуса, эмоций, поведения, обучения и памяти [7]. Периферические стероидные гормоны оказывают действие на ткани мозга через собственные внутриклеточные рецепторы, играют важную роль в синаптической передаче в мозге, принимая участие в формировании его структуры и функций в течение раннего развития, во взрослой жизни и в процессе старения [45]. Чувствительность мозга к стероидным гормонам гонадного и надпочечникового происхождения начинается в течение зародышевой жизни и проявляется в изменении процессов миелинизации, нейронного роста, и дифференцирования нервных клеток [11].

Однако в настоящее время не исключается возможность образования стероидных гормонов и клеточными элементами самого мозга с их последующим вовлечением в реализацию процессов высшей нервной деятельности и поведения [70]. Подтверждение этих предположений требует постановки экспериментальных исследований на лабораторных животных с учетом динамики уровней нейросте-

Контакты: ¹ В.А. Сашков

роидов в плазме крови и различных структурах мозга в процессе развития. Очевидным остается одно – стероидные гормоны в мозге могут действовать как нейротрофические факторы, а колебание их уровня глубоко изменяет деятельность головного мозга и отдельных его структур, приводя к нарушениям высших психических функций. В связи с этим целью настоящего обзора является обобщение и систематизация современных данных литературы и результатов экспериментальных исследований о механизмах действия, рецепции, нейросекреции и роли стероидных гормонов в морфо-функциональной организации мозга и реализации его функций в процессе развития.

Онтогенетическое развитие рецепторов стероидных гормонов в мозге и их нейропротективное участие в реализации функций мозга

Стероидные гормоны, продуцируемые периферийными эндокринными железами, оказывают действие на ткани мозга через собственные рецепторы в нервных клетках, что подтверждает представление о мозге как мишени для действия этих гормонов. В настоящее время известно, что рецепторы для эстрогенов, тестостерона и кортикостероидов в избытке присутствуют в нейронах гиппокампа, гипоталамуса, коры и в глиальных клетках мозга [11]. Нейроактивные стероиды связываются и модулируют не только различные типы мембранных рецепторов, но также способны связываться с внутриклеточными рецепторами и регулировать экспрессию генов по этому пути [23]. Это подтверждает концепцию непрерывности действия стероидов на клетки мозга от внешней поверхности до ядерных событий. При этом закрепление кортикостероидов, эстрогенов и андрогенов на поверхности плазматической мембраны указывает на наличие специфических мембранных участков для каждого типа стероидов, а внутриклеточные рецепторы могут действовать как факторы транскрипции в регулировании генов [61]. Действия нейроактивных стероидов, опосредованные внутриклеточными рецепторами имеют длительную продолжительность, тогда как закрепление гормонов на поверхности мембраны вызывает их быстрые эффекты. Вместе, и быстрые, и отсроченные эффекты стероидных гормонов изменяют электрические свойства мембран нейронов, несущих рецепторы для нейроактивных стероидов.

Кортикостероиды могут проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться в мозге двумя типами внутриклеточных рецепторов – для глюкокортикоидов и минералокортикоидов [48]. Рецепторы минералокортикоидов оказывают действие через увеличение клеточной возбудимости, тогда как глюкокортикоидные рецепторы могут оказывать тормозящее влияние на нейронную активность, а опосредованный стероидами контроль возбудимости нейронов необходим для обработки информации в мозге. Рецепторы кортикостероидов оказывают глубокие эффекты на функцию гиппокампа и миндалина, структур, вовлеченных в формирование настроения, памяти и осуществление контроля функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой [18]. Они вовлечены в пролиферацию, дифференцировку и гибель нейронов гиппокампа, модуляцию его нейронной активности, и гиппокампальное регулирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Эти данные указывают на вовлечение кортикосте-

роидных рецепторов в осуществление процессов тонкого регулирования адаптивных реакций на клеточном и системном уровне. Возрастное уменьшение плотности и активности кортикостероидных рецепторов отражается на изменении гиппокампальной структуры и функции, изменении когнитивных функций и поведения [70]. Это указывает на то, что гомеостаз рецепторов для кортикостероидов в мозге необходим для оптимальной организации процессов поведения, обучения и памяти [21]. Предполагается, что изменение активности рецепторов к глюкокортикоидам и минералокортикоидам в нейронах гиппокампа и миндалина может являться маркером когнитивных нарушений, поведенческой дезадаптации и мозгового старения.

Рецепторы для андрогенов в мозге присутствует уже в пренатальном периоде развития. Они локализованы главным образом в гипоталамических нейронах, однако их присутствие выявлено также и во многих других областях нервной системы [32]. Иммунореактивность рецепторов тестостерона максимальна в some астроциты, имеющей сильно окрашиваемые ядра. Использование двойного иммунного окрашивания позволило выявить соллокализацию рецепторов андрогенов и эстрогенов на многих нейронах, но и сосуществование рецепторов андрогенов с холинорецепторами глиальных клеток [37].

Рецепторы эстрогенов также присутствуют во многих структурах мозга [49], включая гипоталамус, миндалину, гиппокамп, кору мозга и клетки глии, уже в течение раннего развития, во взрослой жизни и в процессе старения. Существует два подтипа рецепторов эстрогенов (б и в). Их плотность и распределение в мозге дифференцированно определяется возрастом, полом и уровнем эстрогенов в мозге, определяя различия в опосредованных рецепторами функциях мозга. Эстрогены в мозге оказывают свое действие не только через внутриклеточные рецепторы [15], но также через плазматические клеточные рецепторы [15]. Некоторые из механизмов, лежащих в основе эффектов эстрогенов в мозге независимы от классических ядерных рецепторов и вовлекают мембранные рецепторы и модуляцию функции рецепторов нейромедиаторов. Другие нейропротективные эффекты эстрогенов зависят от классических ядерных рецепторов, через которые эстрогены изменяют экспрессию эстроген-чувствительных генов, играющих роль в апоптозе, аксональной регенерации и процессах нейрогенеза. Помимо ядерных и плазматических рецепторов эстрогенов, они присутствуют также в цитоплазме и способны к изменению процессов фосфорилиции в клетке через прямые взаимодействия с протеинкиназами [26]. Предполагается, что негеномное действие эстрогенов заключается в связывании эстрадиола с его рецепторами в цитоплазме с последующим перемещением в ядро. После прибытия в ядро, рецептор выступает как фактор транскрипции, располагается на соответствующем участке ДНК, и начинает расшифровку, которая завершается синтезом нового белка. Много этапов в процессах закрепления рецептора, перемещения, транскрипции, переводе, нуждаются в гормональной активации, в силу чего эти процессы протекают медленно и длительны по продолжительности. Физиологические эффекты эстрадиола с быстрым периодом действия (миллисекунды или секунды) является признаком мембранных эффектов эстрадиола. Они вовлекают прямую моду-

ляцию белковых рецепторов, нейромедиаторов, ион-зависимых кальциевых каналов и рецепторов G-белка. При этом происходит активирование аденилатциклазы, увеличение содержания внутриклеточного кальция, активация фосфолипазы С, стимулирование синтеза оксида азота, чтобы произвести оксид азота, и активирование внеклеточных регулируемых киназ. Однако в период времени, который считается маркером «быстрых» эффектов эстрадиола, не происходит транскрипции, а имеет место физиологическое фосфорилирование. Очевидно, что в действии рецепторов эстрогенов для фосфорилирования цАМФ требуется присутствие обоих типов рецепторов эстрогенов.

Развитие системы рецепторов к андрогенам и эстрогенам в мозге происходит в течение пренатального периода, что связано с половым дифференцированием центральной нервной системы под влиянием половых стероидов [49]. Рецепторы эстрогенов появляются на 21 день эмбриогенеза, их количество увеличивается в течение последних двух дней пренатального периода и достигают наибольшего количества к 6 дню после рождения. Это повышение количества рецепторов к эстрогенам в течение первой недели постнатальной жизни совпадает с началом критического периода для полового дифференцирования мозга и может представлять собой фактор, ограничивающий скорость этого процесса. Преобладающие рецепторы для эстрогенов в мозге выявлены в гипоталамусе, гиппокампе, миндалине и коре головного мозга [44]. Развитие корковых рецепторов эстрогенов задерживается по сравнению с их уровнем в гипоталамусе и миндалине, однако их количество в данных структурах мозга сравнивается к 6 дню после рождения [44]. Наличие повышенного уровня рецепторов эстрогенов в гиппокампе в течение пренатального позволяет предполагать, что он является потенциальным субстратом для опосредованных эстрогенами организационных событий в мозге. Уровень рецепторов эстрогенов в гипоталамусе достигает пика на 8–15 день постнатального онтогенеза [43]. В миндалине, концентрация рецепторов остается относительно постоянной с повышением на 10 день после рождения, а уровень рецепторов в коре увеличивается между 3 и 10 днями, затем уменьшается и остается низким, начиная 15 дня постнатальной жизни [43].

Влияние стероидных гормонов на морфологическую организацию нейронов и глиальных клеток мозга в процессе развития

Колебание уровня стероидных гормонов в процессе развития сопровождается изменениями в дендритной и синаптической организации мозга, структурными изменениями морфологии глиальных клеток и процессов миелинизации в мозге [10].

Глюкокортикоидные гормоны контролируют процессы, связанные с созреванием мозговых структур, которые начинаются еще до рождения и продолжаются в постнатальном периоде развития [20]. Повышение уровня глюкокортикоидов в течение эмбрионального периода развития задерживает процессы пролиферации клеток мозга, процессы аксонального роста, миелинизации и синаптогенеза [63]. Любые изменения баланса глюкокортикоидов как в пренатальном, так и в раннем постнатальном онтогенезе, способны оказывать морфогенетическое влияние на функции мозга, сохраняющиеся на протяжении всей жизни индивидуума [63]. Так,

однократное введение дексаметазона сопровождается активацией антиапоптозных механизмов и снижением экспрессии проапоптозного белка в гиппокампе [2]. Вместе с тем, хроническое введение дексаметазона приводит к усилению процессов апоптоза не только в гиппокампе, но и в коре мозга [2]. Эта реорганизация отражает функциональные изменения данных структур мозга и может внести вклад в модуляцию глюкокортикоидными гормонами процессов обучения и памяти.

Половые стероиды также оказывают мощное влияние на морфо-функциональное созревание мозга. Они могут действовать как нейротрофические факторы, стимулируя аксональный и дендритный рост, формирование новых синапсов [45]. Неонатальная кастрация самцов и неонатальная андрогенизация самок вызывают выраженные изменения структуры и функции нейронов, которые сохраняются в период пубертата и на ранних этапах половой зрелости [2]. В дополнение к эффектам на нейроны мозга, половые стероиды могут модулировать морфологию глиальных клеток, их дифференцирование и процессы миелинизации в мозге [27]. Взаимоотношения нейроактивных стероидов и глиальных клеток могут иметь значение для развития мозга после рождения. Это подтверждается данными о том, что снижение циркулирующего уровня тестостерона у новорожденных крысят сопровождается изменениями в созревании и дифференцировки астроцитов гипоталамуса, а введение тестостерона нивелирует эти эффекты [27]. Введение тестостерона сопровождается также увеличением объема мозговых астроцитов и активированием Na-K насоса, играющего роль в регулировании объема клетки [24]. Приведенные данные указывают, на важную роль андрогенов в критические периоды развития и во взрослой жизни в морфофункциональной организации мозга с последующей модуляцией его нейроэндокринных и поведенческих функций [45].

Эстрогены также модулируют процессы развития, созревания и функции центральной нервной системы [50]. Они регулируют экспрессию нейротрофических факторов, влияя на морфологию нервных клеток. Эстрогены могут предупреждать гибель нейронов, регулируя экспрессию антиапоптозных молекул в мозге [74]. Эти эффекты эстрогенов выявлены не только в классическом для них органе-мишени – гипоталамусе, но и в других областях мозга. Кроме того, овариоэктомия взрослых самок крыс сопровождается значительным уменьшением плотности дендритов в пирамидальных нейронах гиппокампа, а экзогенное введение эстрадиола предотвращает эти морфологические изменения [60]. Плотность дендритов в пирамидальных нейронах гиппокампа также изменяется в течение эстрального цикла у взрослых крыс, подтверждая представления о роли эстрогенов в поддержании нормальной структуры гиппокампа [73]. Эстрогены также модулируют нейро-глиальные взаимоотношения в гипоталамусе у взрослых самок крыс, и эти процессы определяются изменениями в распознавании и адгезии стероидов на мембранах клеток. Глиальные клетки многих структур мозга – гипоталамуса, гиппокампа и неокортекса – имеют рецепторы к эстрогенам и вовлекаются в процессы регулирования нейроэндокринных функций. Выявлено прогрессивное дифференцирование астроцитов от сглаженной эпителиоидной морфологии до биполярных, лучевых и звёздчатых форм в ответ на действие эстрадиола [27]. Этот эффект зависит от рецепции эстрадиола на поверхности

клетки и проявляется изменением формы астроцитов и модификацией плотности ГАМК-эргических синапсов. Указанные перестройки в морфологии астроцитов коррелируют с уровнем эстрогенов и испытывают изменения в течение эстрального цикла самок крыс. При этом выраженные взаимоотношения глиальных клеток с уровнем эстрогенов в мозге обнаружены не только в пренатальной жизни у самцов и самок крыс, но и на протяжении всей последующей взрослой жизни.

Роль нейроактивных стероидов в синаптической организации мозга в онтогенезе

В течение последних десяти лет стало общеизвестно, что стероидные гормоны в процессе развития оказывают значительное влияние на синаптическую организацию мозга. Их содержание в мозге является одним из определяющих факторов активности его основных нейромедиаторных систем: ГАМК-эргической, холинергической, дофаминергической, норадренергической и серотонинергической [68]. В эмбриональном и неонатальном периоде развития нейроактивные стероиды модулируют процессы формирования синапсов в мозге, а у взрослых животных оказывают влияние на синаптическую передачу и нейросекрецию гипоталамуса и экстрагипоталамических структур [68, 70].

Глюкокортикоиды в раннем онтогенезе оказывают влияние на моноаминергические системы мозга. Это подтверждается повышенной иммунореактивностью рецепторов глюкокортикоидов в дофаминергических, норадренергических и серотонинергических нейронах мозга [34]. Программирующие эффекты глюкокортикоидных гормонов в мозге обусловлены их влиянием на экспрессию ключевых генов синтеза моноаминов, определяющих активность нейромедиаторных систем. В раннем постнатальном онтогенезе глюкокортикоиды подавляют активность серотонинергической системы, что сопровождается уменьшением обмена медиатора в гиппокампе и неокортексе [1]. Высокий уровень глюкокортикоидов приводит к увеличению выпуска ацетилхолина и уменьшению поглощения дофамина синапсосомами мозга. Кроме того, установлено, что дофаминергическая передача в неокортексе регулируется глюкокортикоидами и снижение их уровня при адrenaлэктомии сопровождается ухудшением памяти [53]. Приведенные данные свидетельствуют, что эндогенный кортикостерон необходим для поддержания дофаминергической передачи в коре мозга, а механизмом этих изменений является увеличение внеклеточной концентрации дофамина путем непосредственного воздействия на дофаминергические нейроны, содержащие рецепторы глюкокортикоидов. Эти данные указывают на участие глюкокортикоидов в модуляции нейронной активности моноаминергических мозга. Поэтому в зависимости от сроков онтогенеза глюкокортикоидные гормоны могут определять приспособительное значение гормональных влияний на развитие мозга.

Половые стероиды также действуют на мозг как нейротрофические факторы, стимулируя процессы формирования новых синапсов [50]. В пубертате и во взрослой жизни они оказывают мощное влияние на формирование синапсов в гипоталамусе, гиппокампе и лобной коре [45]. Исследования с гонадэктомией и экзогенным введением тестостерон-пропионата самцам и самкам крыс позволили

выявить изменение моноаминного метаболизма в гипоталамусе, гиппокампе и коре мозга [16]. Связанное с гонадэктомией увеличение активности моноаминэргических нейронов у самцов и самок крыс было уменьшено в большей степени физиологическими концентрациями эстрадиола, чем тестостерона. Кроме того, хроническое введение тестостерона может изменять ГАМК-эргическую передачу в мозге, показывая, что модуляция андрогенами рецепторов ГАМК может являться одним из механизмов их действия в мозге [16]. Приведенные данные свидетельствуют, что обеспечение нормальной синаптической организации мозга является зависимым от андрогенов процессом.

Эффекты эстрогенов на серотонинэргические, холинергические, дофаминэргические, и норадренергические нейроны мозга сопровождаются модулированием эмоциональных состояний, двигательной активности, процессов обучения и памяти [14]. Эстрогены модулируют синаптическую пластичность нейронов во многих областях мозга, вовлекаются в процессы формирования синапсов в гиппокампе и гипоталамусе, а снижение системного уровня эстрадиола может вызывать потерю синаптических связей [73]. Процессы синаптогенеза в мозге испытывают колебания на протяжении эстрального цикла [73]. При этом плотность синапсов в гиппокампе снижается в течение проэструса, а высокий уровень эстрадиола коррелирует с высокой плотностью синапсов. Самцы крыс имеют менее выраженные изменения в формировании синапсов в ответ на эстрадиол, а механизмом этих изменений может являться вовлечение эстрогенов в транскрипцию генов и регуляцию кальциевого гомеостаза в нейронах мозга и клеточных элементах глии [55]. Гормональные эффекты нейрональных и глиальных изменений могут быть также связаны с реконструированием ГАМК-эргических синапсов, что определяется распознаванием или адгезией эстрадиола на нейронных и глиальных мембранах [29]. Кроме того, эстрадиол оказывает быстрые эффекты на рецепторы нейромедиаторов в мозге и может влиять на выпуск нейромедиаторов в области синапсов.

Уровень серотонина и дофамина в мозге испытывает колебания в течение эстрального цикла, а овариоэктомия нарушает деятельность моноаминэргических систем мозга, что отражается на настроении, поведении, процессах обучения и памяти [42]. Реакция дофаминэргической системы на эндогенный эстрадиол более выражена у самок по сравнению с самцами, а экзогенное введение эстрадиола увеличивает возбудимость нейронов в ответ на дофамин [8].

В целом приведенные данные указывают на важную роль нейроактивных стероидов в осуществлении процессов синаптической передачи в мозге, вовлечение половых стероидов и глюкокортикоидов в процессы синаптогенеза и регуляцию плотности синапсов в гипоталамусе, гиппокампе и коре мозга.

Возможность синтеза нейростероидов и их предшественников в мозге в процессе развития организма

В течение последнего десятилетия стало известно, что мозг, подобно гонадам и надпочечникам, является стероидогенным органом [17, 72]. Ферменты, необходимые для синтеза нейростероидов в мозге выявлены как в эмбриональном периоде развития, так и во взрослом состоянии [64]. Они присутствуют в нейро-

нах и клеточных элементах глии [17]. Накопленные фактические и экспериментальные данные позволяют относить к стероидогенным элементам мозга олигодендроциты, Шванновские клетки, пирамидальные нейроны гиппокампа и мозжечковые клетки Пуркинье [9–11, 70]. Нейростероиды вовлекаются в регуляцию роста нейронов, процессы миелинизации, регенерации и синаптогенеза в центральной нервной системе [72], могут иметь специфическое значение в лечении эпилепсии, болезни Альцгеймера, Паркинсона и других нейродегенеративных состояний [72].

В центральной нервной системе нейростероиды синтезируются из холестерина и накапливаются в клетках мозга независимо от секреции стероидогенными железами [9–11]. Так, гиппокампальные пирамидальные нейроны имеют все необходимые механизмы для синтеза прегненолона, дегидроэпиандростерона, тестостерона, дегидротестостерона и эстрадиола [54]. Эти нейростероиды синтезируются из эндогенного холестерина с участие специфического фермента цитохром–450. Уровень активности фермента в 300–1000 раз ниже такового в эндокринных органах, а биосинтез нейростероидов происходит из холестерина через стадию прегненолона и дегидроэпиандростерона, которые могут служить предшественниками других стероидов – тестостерона, его метаболитов и эстрадиола [54].

Последующее преобразование тестостерона в эстрадиол осуществляются ферментом ароматазой во многих мозговых образованиях, включая гипоталамус, гиппокамп, миндалину и кору больших полушарий [48, 62]. Эти процессы также осуществляются в нейронах и клетках глии. Ароматическая активность гипоталамуса (и невральнй синтез эстрогенов) имеет четкие половые особенности в течение пренатального развития – имеет более высокие значения у самцов по сравнению с самками [34]. При этом уровень активности ароматазы в течение раннего развития может определять половую дифференцировку мозга и особенности полового поведения во взрослой жизни.

Эндогенные метаболиты андрогенов и эстрогенов могут также «de novo» синтезироваться в мозге [46], обеспечивая оптимальную нейрохимическую среду, модулирующую процессы обучения и половое дифференцирование мозга [49]. При этом биосинтез эстрогенов в мозге отличается от такового в гонадах [67]. Во-первых, процессы ароматизации тестостерона в эстрогены в мозге осуществляются паракринным способом и общее количество синтезируемых эстрогенов может быть небольшим, проявляя биологическое влияние на ткани мозга локально. Во-вторых, продукция эстрогенов в мозге зависит от внешних источников андрогенных предшественников. Следовательно, присутствие тестостерона и андростендиона, так же как и дегидроэпиандростерона и прегненолона становится чрезвычайно важным в обеспечении необходимого субстрата для биосинтеза эстрогенов в мозге [67].

Возможность синтеза глюкокортикоидов клеточными элементами мозга до настоящего времени остается открытым вопросом. Известно лишь, что они поступают в мозг, проникая через гемато-энцефалический барьер, оказывая влияние на собственные рецепторы в мозге [40]. При этом синтез нейростероидов в мозге увеличивается экзогенным введением дексаметазона.

Механизм действия нейроактивных стероидов на ткани мозга в осуществлении процессов высшей нервной деятельности

В начале 70-х годов была сформулирована двухэтапная модель действия стероидных гормонов [5]. Согласно этой концепции, путем простой диффузии они проникают в компетентную клетку и связываются родственными внутриклеточными рецепторами [28]. Образовавшийся гормон-рецепторный комплекс активируется, приобретая способность транслоцироваться в ядро и инициирует экспрессию генов. Это подтверждается присутствием чувствительных участков для рецепторов стероидных гормонов непосредственно на ДНК [12]. Акцепторные участки хроматина связываются с побывшим или образовавшимся в ядре гормон-рецепторным комплексом, что играет важную роль в стероидном управлении процессами транскрипцией в клетке. Такая каскадная модель объясняет процессы регуляции экспрессии генов от транскрипции и образования мРНК до белкового синтеза [6]. Аппарат белкового синтеза в мозге вовлекается в формирование памяти по следующей схеме «Стероидные гормоны – ДНК – РНК – Белок», а устойчивые сдвиги метаболизма нервных клеток выражаются в качественном и количественном изменении РНК, уровень которого значительно повышается при выработке условных рефлексов [6].

Плазматической мембране в указанной схеме отводится пассивная роль в осуществлении гормонального сигнала. Однако в последнее время обнаружены участки для связывания стероидов на поверхности клетки [57]. Экспериментальные данные указывают, что мембранотропные эффекты стероидных гормонов, пусковые механизмы которых локализуются на поверхности плазматической мембраны, опосредуются системой вторичных внутриклеточных медиаторов. Взаимодействие стероидных гормонов с плазматической мембраной клеток-мишеней изменяет внутриклеточный уровень цАМФ и ионов кальция [5]. Это сопровождается изменением возбудимости нейронов через взаимодействие с ионными каналами и рецепторами нейромедиаторов на поверхности мембраны компетентной к действию стероидных гормонов клетки [5]. Данные влияния могут лежать в основе долговременных и краткосрочных изменений нейронной ультраструктуры и синаптической передачи в мозге или комбинацией этих эффектов [50].

Существование рецепторов стероидных гормонов, локализованных в цитоплазме клетки и на поверхности клеточной мембраны, обуславливают принципиальную возможность разделения регуляторных функций стероидных гормонов на разных уровнях клеточной организации. Так, внутриклеточные рецепторы опосредуют геномные эффекты стероидных гормонов, которые отсрочены во времени, но имеют более продолжительный период действия [50]. Они проявляются во влиянии на синтез мРНК, индуцирование запрограммированной клеточной гибели (апоптоз), стимуляцию и ингибирование синтеза тканеспецифических белков, рецепторов и гормонов [5]. Негеномные, мембранно-опосредованные эффекты реализуются относительно быстро, но имеют относительно короткий период действия [50]. Они включают влияние стероидных гормонов на обмен вторичных посредников; ионную проницаемость плазматической мембраны; трансмембранный перенос аминокислот [56].

Специфический механизм действия кортикостероидов заключается в повышении базального уровня цАМФ, а также их способности потенцировать действие других соединений, активизирующих аденилатциклазу. Полученные данные позволяют предположить, что они непосредственно взаимодействуют с G-белками плазматической мембраны [5]. Это служит дополнительным уровнем регуляции процесса трансмембранной передачи сигнала. Повышение внутриклеточного уровня цАМФ запускает каскад последовательных биохимических реакций, в которых ключевое место отводится специфическим цАМФ-чувствительным протеинкиназам (А-киназы). В качестве субстрата А-протеинкиназ могут рассматриваться цитозольные рецепторы стероидных гормонов. Активация цитозольных гормон-рецепторных комплексов и последующая транслокация в ядро являются цАМФ-зависимыми процессами [36]. Вследствие этого увеличение концентрации цАМФ, индуцируемое кортикостероидами на уровне плазматической мембраны, приводит к изменению их собственной внутриклеточной рецепции по механизму гомоспецифической регуляции. В данном случае мембранные рецепторы выполняют модулирующую роль, подготавливая клетку к «восприятию» гормонального сигнала. Обе рецепторные системы кортикостероидов – мембранные и внутриклеточные – взаимосвязаны между собой и имеют общий механизм регуляции [5]. В целом же эффекты кортикостероидов на специфические для них ткани и органы-мишени зависят от их доступа на рецепторы, клеточного распределения, плотности и активации рецепторов, образовании гормон-рецепторного комплекса и его последующее вовлечение в процессы транскрипции генов.

Взаимодействие половых гормонов с их рецепторами в мозге запускает ряд клеточных событий, ведущих к непосредственной или косвенной активации генов, регулирующих белковый синтез [30]. Помимо собственных геномных эффектов, половые стероиды оказывают существенное влияние на Na-K ионный насос плазматической мембраны клетки – тестостерон стимулирует, а эстрадиол оказывает ингибирующее действие на его функционирование [24]. Тестостерон, может проявлять свои эффекты и после его ароматизации в эстрадиол [63]. Эти факты соответствуют гипотезе, согласно которой действие андрогенов на развивающуюся кору головного мозга и гиппокамп может вовлекать местные опосредованные эстрогенами эффекты, подобные ответственным за дифференцирование гипоталамических механизмов, контролирующим репродуктивную функцию, синтез и секрецию гипоталамических релизинг-гормонов и гонадотропинов гипофиза [30].

Действие эстрогенов в тканях-мишенях также может быть разделено на 1) геномное, опосредуемое внутриклеточными рецепторами эстрогенов и их влиянием на экспрессию генов; 2) основанное на взаимоотношении рецепторов эстрогенов с вторичными посредниками и ионными каналами [31].

Классический механизм действия эстрогенов заключается в том, что они проникают через плазматическую мембрану, связываясь с собственными внутриклеточными рецепторами [51]. Активизированный гормон-рецепторный комплекс перемещается в ядро, оказывая влияние на регулирование транскрипции генов, играющих роль в процессах апоптоза, аксональной регенерации и синаптогенеза.

Эти данные подтверждаются изменениями в нейронной и глиальной морфологии, дифференцированием клеточных элементов мозга и уменьшением апоптозных процессов в ответ на воздействие эстрадиола. Не исключается альтернативная возможность геномного действия эстрадиола на глутаматных рецепторах в мозге [51].

Описанный выше геномный механизм действия эстрогенов недостаточен для объяснения их эффектов на ткани мозга [51]. Некоторые из механизмов, лежащих в основе действия эстрогенов в мозге независимы от классических ядерных рецепторов и осуществляются через мембранные рецепторы, модулирующие функции рецепторов нейромедиаторов [15]. Плазматические рецепторы вовлекаются в осуществление каскадов фосфорилиции через прямые взаимодействия с протеинкиназами. Это сопровождается активированием аденилатциклазы, протеинкиназы-С и увеличением концентрации внутриклеточного кальция [33]. Плазматические рецепторы эстрогенов вовлекаются в модуляцию активности G-белка, изменяя возбудимость нейронов. Так, эстрадиол увеличивает возбуждающие постсинаптические потенциалы в гиппокампе и вызывает гиперполяризацию нейронов в миндалине [50]. Вызванная эстрогенами деполяризация гипоталамических нейронов вовлекает цАМФ и уменьшает калиевую проводимость [52].

Значение стероидных гормонов в организации адаптивного поведения, реализации процессов обучения и механизмов памяти

В настоящее время не вызывает сомнения факт вовлечения нейроактивных стероидов в регуляцию поведения, осуществление процессов обучения и памяти, возникновение депрессии и реакций напряжения [23].

Глюкокортикоиды вовлекаются в формирование адаптивного поведения, реализацию когнитивных функций и механизмов памяти [19, 20, 36]. Экзогенное введение кортикостерона уменьшает величину возбуждающего постсинаптического потенциала нейронов гиппокампа и сопровождается ухудшением пространственному обучению крыс. Экспериментальные данные указывают, что активация рецепторов глюкокортикоидов в гиппокампе и миндалине играет важную роль в посредничестве их эффектов в хранении памяти. Так, внутригиппокампальное введение агонистов глюкокортикоидов перед обучением в водном лабиринте Морриса приводит к задержке условного рефлекса [19]. У пожилых людей с хронически высоким уровнем кортизола, уменьшается объем гиппокампа и выявлен дефицит зависимых от гиппокампа задач памяти [25]. Высокий уровень кортикостероидов сопровождается также потерей клеток в гиппокампе, а степень гиппокампальной атрофии коррелирует как со степенью повышения кортизола, так и с его основным уровнем. Повышение уровня глюкокортикоидов с возрастом сопровождается снижением порога возбуждения нейронов гиппокампа, что вызывает нарушение процессов консолидации памяти у стареющих крыс [59]. Ухудшение же памяти на фоне низкого уровня кортикостероидов при адреналэктомии может являться результатом сниженной дофаминергической передачи в коре мозга. Эти нарушения предотвращаются экзогенным введением кортикостерона, свидетельствуя, что эндогенные глюкокортикоиды необходимы

для осуществления процессов обучения и памяти, протекающих при участии коры мозга [36].

Половые стероиды также влияют на процессы обучения, поведения, механизмы кратковременной и долгосрочной памяти и вербальные способности человека [13, 71]. Недостаток андрогенов и эстрогенов при гонадоэктоми у крыс обоего пола однотипно влияет на формирование условных рефлексов, нарушая процесс запоминания и воспроизведения приобретенного ранее навыка [4]. При этом частичный недостаток половых гормонов у крыс обоего пола при гемиэкстирпации половых желез вызывает изменения в поведенческих реакциях животных в тесте «открытое поле», а их дефицит при тотальной гонадоэктоми сопровождается еще и нарушениями процессов выработки и хранения условнорефлекторного навыка [4].

Экспериментальные данные указывают на взаимосвязь уровня половых гормонов у самцов и самок крыс с половыми особенностями в обучении и организации адаптивного поведения. Так, самцы крыс превосходят самок при обучении в лабиринте. Эти данные подтверждаются уменьшением половых различий в реализации высших функций мозга у стареющих животных, имеющих снижение системной секреции и эстрогенов, и андрогенов. Гормональные изменения при старении и различных эндокринных нарушениях оказывает существенное влияние на когнитивные функции мозга, а восстановление уровня половых стероидов в организме приводит к полному нивелированию этих эффектов [13].

Психосоматические проявления дефицита тестостерона у мужчин характеризуются плохим настроением, снижением физической и интеллектуальной активности, раздражительностью и повышенной утомляемостью [58]. Прием анаболических стероидов, напротив, является причиной раздражительности, импульсивной агрессии, и депрессивных состояний. Эффекты андрогенов в мозге проявляются как в пренатальной, так и в постнатальной жизни, и определяются разнообразием геномных и негеномных механизмов их действия на возбудимые ткани [49]. Так, кастрация новорожденных самцов крыс снижает их пространственно-навигационные навыки во взрослой жизни [66]. При дефиците андрогенов у взрослых самцов крыс затрудняется процесс формирования условных рефлексов, навык характеризуется своей нестабильностью, непрочностью, а иногда может происходить и его полное выпадение. Экзогенное введение тестостерона приводило к улучшению выполнения визуально-пространственных навыков у кастрированных самцов.

Кроме того, высокий уровень эндогенного тестостерона определяет уровень агрессии и доминантное поведение у грызунов и приматов [32]. Акт конкуренции за доминирующий статус у мужчин определяется тестостероном двумя путями: сначала уровень тестостерона повышается в качестве упреждающей реакции при соперничестве, а затем его содержание возрастает у победителей и снижается у проигравших. Системный уровень тестостерона является наиболее высоким у самцов, показывающих более высокую частоту и интенсивность агрессивного поведения [32]. Эти данные убедительно свидетельствуют о взаимосвязи уровня тестостерона с проявлением доминантного поведения у животных.

Эстрогены также оказывают значительное влияние на поведение, настроение, процессы обучения и памяти [15, 35]. Климактерический период у женщин сопровождается ухудшением памяти, снижением способности концентрировать внимание, повышенной эмоциональностью и сильной депрессией на фоне снижения системного уровня эстрогенов [41, 50]. Заместительная терапия эстрадиолом снижает степень выраженности этих познавательных дисфункций и уменьшает возможность проявления различных нейродегенеративных состояний [31]. Предполагается, что женские половые гормоны обеспечивают оптимальную нейрохимическую среду, модулируя процессы обучения и памяти [59].

Дефицит эстрогенов влияет процессы формирования и воспроизведения условных рефлексов у крыс [55]. Однако нарушение условнорефлекторной деятельности при овариоэктомии не сопровождается существенным изменением поведенческих реакций [4]. Авторы предполагают, что негативный эффект овариэктомии на процессы активного и пассивного обучения не связан с влиянием дефицита эстрогенов на поведенческие реакции животного, поскольку в тесте «открытое поле» не выявлено каких-либо значительных отклонений в поведении кастрированных крыс-самок за исключением уменьшения груминга [4]. Повышение двигательной и исследовательской активности, а также снижение груминга при высоком уровне эстрадиола в организме сопровождается снижением способности к обучению в лучевом лабиринте и улучшением процесса активного обучения у крыс [4]. Повышенный уровень эстрадиола у крыс-самок замедляет угасание выработанного ранее навыка и улучшает его сохранение, а его экзогенное введение овариоэктомированным самкам крыс облегчает формирование и последующее воспроизведение условного рефлекса в лучевом лабиринте и не усматривает корреляции между увеличением общей поведенческой активности при введении эстрадиола и ускорением процесса обучения, указывая, что это – не связанные между собой эффекты эстрадиола [4]. Предполагается, что изменение уровня эстрогенов может трансформировать стратегию поведения крыс для получения награды – самки крыс с повышенным уровнем эстрогенов предпочитают стратегии, основанные на визуальных стимулах, тогда как животные с низким уровнем эстрогенов предпочитают стратегии, основанные на предшествующем эффективном опыте.

Вовлечение эстрогенов в организацию адаптивного поведения и осуществление когнитивных функций организма подтверждается и изменениями в приобретении условных рефлексов и выполнении поведенческих реакций в течение эстрального цикла самок крыс [22]. При этом данные литературы о направленности этих изменений крайне противоречивы. Так, формирование условной реакции избегания облегчается в течение диэструса, ухудшается в проэструсе и фактически не проявляется в эструсе и метаэструсе [22]. Однако T.J. Shors утверждает [65], что самки крыс в проэструсе обучаются классическим рефлексам лучше чем, в любой другой стадии цикла. Двигательная активность минимально изменяется на протяжении цикла – увеличивается в метаэструсе и уменьшается в эструсе. Эти поведенческие изменения, возможно, могут быть связаны как с системным уровнем эстрогенов в течение эстрального цикла, так и с его взаимодействием с катехоламинергической системой мозга.

Таким образом, можно констатировать о существовании функциональной взаимосвязи между уровнем нейроактивных стероидов в мозге, его морфо-функциональным созреванием и организацией процессов высшей нервной деятельности. Стероидные гормоны оказывают существенное влияние на морфологию клеток мозга, процессы синаптической пластичности и когнитивные функции мозга. Изменение их содержания и соотношения в мозге может привести к нарушению условнорефлекторной деятельности и выработки адекватной стратегии поведения. Анализ современных данных литературы свидетельствует, что нейроактивные стероиды, как периферийные, так и образованные непосредственно в мозге, оказывают существенное влияние на поведение, процессы обучения и памяти в процессе развития организма. При этом их уровень на ранних этапах онтогенеза может являться не только модулирующим, но и определяющим фактором реализации высших функций мозга во взрослой жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калинина Т.С., Дыгало Н.Н. Экспрессия ключевых генов синтеза моноаминов мозга под действием глюкокортикоидов в пренатальном онтогенезе. // *Мат. XX съезда физиол. общества им. И.П. Павлова М.* –2007. –С. 43.
2. Меньшанов П.Н., Дыгало Н.Н. Эффекты дексаметазона на экспрессию белков апоптоза в неонатальном мозге крыс. // *Мат. XX съезда физиол. общества им. И.П. Павлова М.* –2007. –С. 332.
3. Мыслицкий В.Ф. Половая дифференциация некоторых структур лимбической системы головного мозга крыс в онтогенезе. // *Автореф. д-ра биол. наук.* – М. –1990. –32 с.
4. Сапронов Н.С., Федотова Ю.О., Гончаров Н.П. Половые гормоны и поведенческие реакции. // *Вестник РАМН.* –2001. –№12. –С. 29–34.
5. Сергеев П.В., Духанин А.С. Механизмы преобразования гормонального сигнала стероида в биологический ответ клетки-мишени. // *Фармакол. и токсикол.* –1988. –№4. –С. 4–12.
6. Тимкин В.Н., Кузьмин С.М., Мезенцев А.Н., Данилова Р.А. Кинетические изменения я-РНК гиппокампа, мозжечка и коры головного мозга крыс в процессе обучения. // *Журн. высш. нервн. деят.* –1970. –Т. XX. –Вып. 1. –С. 185–190.
7. Alkayed N.J., Murphy S.J., Traystman R.J., Hurn P.D. Neuroprotective Effects of Female Gonadal Steroids in Reproductively Senescent Female Rats. // *J. of the American Heart Association.* –2000. –V. 31. –P. 161–168.
8. Arnault E., Dufy B., Pestre M., Vincent J.D. Effects of estrogens on the responses of caudate neurons to microiontophoretically applied dopamine. // *Neurosci. Lett.* –1981. –V. 21. –P. 325–331.
9. Baulieu E.E. Neurosteroids: a new function in the brain. // *Biol. Cell.* –1991. –V. 71. –N. 1–2. –P. 3–10.
10. Baulieu E.E., Robel P. Neurosteroids: a new brain function? // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* –1990. –V. 37. –N. 3. –P. 395–403.
11. Baulieu E.E. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. // *Recent. Prog. Horm. Res.* –1997. –V. 52. –P. 1–32.

12. Beato M., Chalepakis G., Schauer M., Slater E.P. DNA regulatory elements for steroid hormones. // *J. Steroid Biochem.* –1989. –V. 32. –N. 5. –P. 737–747.
13. Beer T.M., Bland L.B., Bussiere J.R., Neiss M.B., Wersinger E.M., Garzotto M., Ryan C.W., Janowsky J.S. Testosterone Loss and Estradiol Administration Modify Memory in Men. // *The Journal of Urology.* –2006. –V. 175. –N. 1. –P. 130–135.
14. Beyer C. Estrogen and the developing mammalian brain. // *Anat. Embryol.* –1999. –V. 199. –N. 5. –P. 379–390.
15. Beyer C., Pawlak J., Karolczak M. Membrane receptors for oestrogen in the brain. // *J. Neurochem.* –2003. –V. 83. –N. 3. –P. 545–550.
16. Bitar M.S., Ota M., Linnoila M., Shapiro B.H. Modification of gonadectomy-induced increases in brain monoamine metabolism by steroid hormones in male and female rats. // *Psychoneuroendocrinology.* –1991. –V. 16. –N. 6. –P. 547–557.
17. Compagnone N.A., Mellon S.H. Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators. // *Front. Neuroendocrinol.* –2000. –V. 21. –N. 1. –P. 1–56.
18. Datson N.A., van der Perk J., de Kloet E.R., Vreugdenhil E. Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression. // *Eur. J. Neurosci.* –2001. –V. 14. –N. 4. –P. 675–689.
19. De Kloet E.R. Hormones, Brain and Stress. // *Endocrine Regulations.* –2003. –V. –37. –P. 51–68.
20. De Kloet E.R., Rosenfield P., Van Eekelen A.M., Sutanto W., Levin S. Stress, glucocorticoids and development. // *Prog. Brain Res.* 1988. –V. 73. –P. 101–120.
21. De Kloet E.R., Rots N.Y., Cools A.R. Brain-corticosteroid hormone dialogue: slow and persistent. // *Cell. Mol.* –1996. –V. 16. –P. 345–356.
22. Diaz-Veliz G., Soto V., Dussaubat N., Mora S. Influence of the estrous cycle, ovariectomy and estradiol replacement upon the acquisition of conditioned avoidance responses in rats. // *Physiol. Behav.* –1989. –V. 46. –N. 3. –P. 397–401.
23. Dubrovsky B.O. Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* –2005. –V. 29. –N. 2. –P. 169–192.
24. Fraser C.L., Swanson R.A. Female sex hormones inhibit volume regulation in rat brain astrocyte culture. // *Cell. Physiology.* –1994. –V. 267. –N. 4. –P. 909–914.
25. Gallagher M., Landfield P.W., McEwen B., Meaney M.J., Rapp P.R., Sapolsky R., West M.J. Hippocampal neurodegeneration in aging. // *Science.* –1996. –V. 274. –P. 484–485.
26. Garcia-Segura L.M., Azcoitia I., DonCarlos L.L. Neuroprotection by estradiol. // *Prog. Neurobiol.* –2001. –V. 63. –N. 1. –P. 29–60.
27. Garcia-Segura L.M., Chowen J.A., Duecas M., Torres-Aleman I., Naftolin F. Gonadal steroids as promoters of neuro-glial plasticity. // *Psychoneuroendocrinology.* –1994. –V. 19. –N. 5–7. –P. 445–453.
28. Garcia-Segura L.M., Chowen J.A., Pórducz A., Naftolin F. Gonadal hormones as promoters of structural synaptic plasticity: cellular mechanisms. // *Prog. Neurobiol.* –1994. –V. 44. –N. 3. –P. 279–307.
29. Garcia-Segura L.M., Duecas M., Busiguina S., Naftolin F., Chowen J.A. Gonadal hormone regulation of neuronal-glia interactions in the developing neuroendocri-

ne hypothalamus. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* –1995. –V. 53. –N. 1–6. –P. 293–298.

30. Genazzani A.R., Gastaldi M., Bidzinska B., Mercuri N., Genazzani A.D., Nappi R.E., Segre A., Petraglia F. The brain as a target organ of gonadal steroids. // *Psychoneuroendocrinology.* –1992. –V. 17. –N. 4. –P. 385–390.

31. Genazzani A.R., Pluchino N., Luisi S., Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. // *Human Reproduction Update.* –2007. –V. 13. –N. 2. –P. 175–187.

32. Giammanco M., Tabacchi G., Giammanco S., Di Majo D., La Guardia M. // Testosterone and aggressiveness. –*Med. Sci. Monit.* –2005. –V. 11. –N. 4. –P. 136–145.

33. Green P.S., Simpkins J.W. Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action. // *Int. J. Dev. Neurosci.* –2000. –V. 18. –N. 4–5. –P. 347–358.

34. Harfstrand A., Fuxe K., Cintra A., Agnati L.F., Zini I., Wikstrom A-C., Okret S., Yu Z-Y., Goldstein M., Steinbusch H., Verhofstad A., Gustafsson J-A. Glucocorticoid Receptor Immunoreactivity in Monoaminergic Neurons of Rat Brain. // *PNAS.* –1986. –V. 83. –N. 24. –P. 9779–9783.

35. Hendricks S.E. Role of estrogens and progestins in the development of female sexual behavior potential. // *Sexual differentiation.* –1992. –P. 129–155.

36. Hibberd C., Yau J.L.W., Seckl J.R. Glucocorticoids and the ageing hippocampus. // *J. Anat.* –2000. –V. 197. –P. 553–562.

37. Hцsli E., Jurasin K., Rцhl W., Lцthy R., Hцsli L. Colocalization of androgen, estrogen and cholinergic receptors on cultured astrocytes of rat central nervous system. // *Int. J. Dev. Neurosci.* –2001. –V. 19. –N. 1. –P. 11–9.

38. Janowsky J.S. The role of androgens in cognition and brain aging in men. // *Neuroscience.* –2006. –V. 138. –N. 3. –P. 1015–1020.

39. Jorge J.C., Velцzquez K.T., Ramos-Ortolaza D.L., Lorenzini I., Marrero J., Maldonado-Vlaar C.S. A Testosterone Metabolite Is Rewarding to Ovariectomized Female Rats. // *Behavioral Neuroscience.* –2005. –V. 119. –N. 5. –P. 1222–1226.

40. Jung-Testas I., Hu Z.Y., Baulieu E.E., Robel P.J. Steroid synthesis in rat brain cell cultures. // *Steroid Biochem.* –1989. –V. 34. –N. 1–6. –P. 511–519.

41. Klaiber E.L., Broverman D.M., Vogel W., Peterson L.G., Snyder M.B. Relationships of serum estradiol levels, menopausal duration, and mood during hormonal replacement therapy. // *Psychoneuroendocrinology.* –1997. –V. 22. –P. 549–558.

42. Kueng W., Wirz-Justice A., Menzi R., Chappuis-Arndt E. Regional brain variations of tryptophan, monoamines, monoamine oxidase activity, plasma free and total tryptophan during the estrous cycle of the rat. // *Neuroendocrinology.* –1976. –V. 21. –P. 289–296.

43. MacLusky N.J., Chaptal C., McEwen B.S. The development of estrogen receptor systems in the rat brain and pituitary: postnatal development. // *Brain Res.* –1979. –V. 178. –N. 1. –P. 143–160.

44. MacLusky N.J., Lieberburg I., McEwen B.S. The development of estrogen receptor systems in the rat brain: perinatal development. // *Brain Res.* –1979. –V. 178. –N. 1. –P. 129–142.

45. Matsumoto A. Synaptogenic action of sex steroids in developing and adult neuroendocrine brain. // *Psychoneuroendocrinology.* –1991. –V. 16. –N. 1–3. –P. 25–40.

46. McEwen B. Gonadal Steroids and Brain Development. // *Biology of reproduction*. –1980. –V. 22. –P. 43–48.
47. McEwen B., Biegon A., Davis P., Krey L., Luine V., McGinnis M., Paden C., Parsons B., Rainbow T. Steroid hormones humoral signals which alter brain cell properties and functions. // *Recent. Prog. Horm. Res.* –1982. –V. 38. –P. 41–92.
48. McEwen B.C., Kloet E.R., Rostene W. Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. // *Physiol. Rev.* –1986. –V. 66. –P. 1121–1188.
49. McEwen B.S. Estrogens, brain cell function and behavior. // *Biological Regulation and Development*. –1980. –New York. –234 p.
50. McEwen B.S., Alves S.E. Estrogen Actions in the Central Nervous System. // *Endocrine Reviews*. –1999. –V. 20. –N. 3. –P. 279–307.
51. Meharvan S., Dykens J.A., Simpkins J.W. Novel Mechanisms for Estrogen-Induced Neuroprotection. // *Experimental Biology and Medicine*. –2006. –V. 231. –P. 514–521.
52. Minami T., Oomura Y., Nabekura J., Fukuda A. 17 β -Estradiol depolarization of hypothalamic neurons is mediated by cyclic AMP. // *Brain Res.* –1990. –V. 519. –P. 301–307.
53. Mizoguchi K., Ishige A., Takeda S., Aburada M., Tabira T. Endogenous Glucocorticoids Are Essential for Maintaining Prefrontal Cortical Cognitive Function. // *The Journal of Neuroscience*. –2004. –V. 24. –N. 24. –P. 5492–5499.
54. Mukai H., Takata N., Ishii H.T., Tanabe N., Hojo Y., Furukawa A., Kimoto T., Kawato S. Hippocampal synthesis of estrogens and androgens which are paracrine modulators of synaptic plasticity: synaptocrinology. // *Neuroscience*. –2006. –V. 138. –N. 3. –P. 757–764.
55. Murphy D.D., Segal M. Regulation of Dendritic Spine Density in Cultured Rat Hippocampal Neurons by Steroid Hormones. // *The J. Neuroscience*. –1996. –V. 16. P. 4059–4068.
56. Parducz A., Hajszan T., Maclusky N.J., Hoyk Z., Csakvari E., Kurunczi A., Prange-Kiel J., Leranth C. Synaptic remodeling induced by gonadal hormones: neuronal plasticity as a mediator of neuroendocrine and behavioral responses to steroids. // *Neuroscience*. –2006. –V. 138. –N. 3. –P. 977–985.
57. Pietras R.J., Szego C.M. Steroid hormone receptors in target cell membranes. // *Nature*. –1977. –V. 265. –N. 5. –P. 69–72.
58. Pinna G., Costa E., Guidotti A. Changes in brain testosterone and allopregnanolone biosynthesis elicit aggressive behavior. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. –2005. –V. 102. –N. 6. –P. 2135–2140.
59. Rasmussen T., Schliemann T., Sorensen J.C., Zimmer J., West M.J. Memory impaired aged rats: No loss of principal hippocampal and subicular neurons. // *Neurobiol. Aging*. –1996. –V. 17. –P. 143–147.
60. Rudick C.N., Woolley C.S. Estrogen Regulates Functional Inhibition of Hippocampal CA1 Pyramidal Cells in the Adult Female Rat. // *The Journal of Neuroscience*. –2001. –V. 21. –N. 17. –P. 6532–6543.
61. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. // *Psychoneuroendocrinology*. –2003. –V. 28. –N. 2. –P. 139–168.

62. Saleh T.M., Connell B.J., Legge C., Cribb A.E. Estrogen synthesis in the central nucleus of the amygdala following middle cerebral artery occlusion: Role in modulating neurotransmission. // *Neuroscience*. –2005. –V. 135. –N. 4. –P. 1141–1153.

63. Schantz S.L., Widholm J.J. Cognitive Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals in Animals. // *Environmental Health Perspectives*. –2001. –V. 109. –N. 12. –P. 1197–1206.

64. Schumacher M., Robel P., Baulieu E.E. Development and regeneration of the nervous system: a role for neurosteroids. // *Dev. Neurosci*. –1996. –V. 18. –N. 1–2. –P. 6–21.

65. Shors T.J. Estrogen and learning: Strategy over parsimony. // *Learning & Memory*. –2001. –V. 12. –P. 84–85.

66. Silverman I., Kastuk D., Choi J., Phillips K. Testosterone levels and spatial ability in men. // *Psychoneuroendocrinology*. –1999. –V. 24. –N. 8. –P. 813–822.

67. Simpson E., Rubin G., Clyne C., Robertson K., O'Donnell L., Jones M., Davis S. The role of local estrogen biosynthesis in males and females. // *Trends Endocrinol. Metab.* –2000. –V. 11. –N. 5. –P. 184–188.

68. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. // *Eur. J. Endocrinol.* –2001. –V. 145. –N. 6. –P. 669–679.

69. Tsai M.J., O'Malley B.W. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. // *Annu. Rev. Biochem.* –1994. –V. 63. –P. 451–486.

70. Tsutsui K., Ukena K., Usui M., Sakamoto H., Takase M. Novel brain function: biosynthesis and actions of neurosteroids in neurons. // *Neurosci Res.* –2000. –V. 36. –N. 4. –P. 261–273.

71. Williams C.L., Barnett A.M., Meck W.H. Organizational effects of early gonadal secretions on sexual differentiation in spatial memory. // *Behav. Neurosci.* –1990. –V. 104. –N. 1. –P. 84–97.

72. Wojtal K., Trojnar M.K., Czuczwar S. Endogenous neuroprotective factors: neurosteroids. // *J. Pharmacological Reports*. –2006. –V. 58. –P. 335–340.

73. Woolley C., McEwen B.S. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. // *J. Neurosci.* –1992. –V. 12. –P. 2549–2554.

74. Woolley C.S. Effects of estrogen in the CNS. // *Curr. Opin. Neurobiol.* –1999. –V. 9. –N. 3. –P. 349–354.