

Д.В. Дмитренко, С.Н. Зобова, Т.Г. Рукша, Т.И. Прусова,
А.А. Усолицева

КЛЕТочНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОСТЕРОИДОВ В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (Часть 2)

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.22

УДК [612.82:577.17:611.81]-092.9

Нейростероиды, или нейроактивные стероиды, – это класс эндогенных соединений, синтезирующихся в нервной ткани и или способных оказывать модулирующее влияние на функциональную активность головного мозга, в том числе это стероиды, образующиеся в надпочечниках и гонадах, проникающие через гематоэнцефалический барьер и оказывающие влияние на функционирование центральной нервной системы в норме и при патологии. Вторая часть обзора посвящена многообразию особенностей секреции, механизмов действия и описанию мишеней для воздействия четырех нейростероидов на различных этапах онтогенеза крыс: прогестерона, аллопрегнанолон, дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата.

Ключевые слова: нейростероиды, нейротрансмиттеры, нейрональная пластичность, прогестерон, PROG, аллопрегнанолон, ALLO, дегидроэпиандростерон, DHEA, дегидроэпиандростерона сульфат, DHEAS, отделы центральной нервной системы, онтогенез.

Neurosteroids (or neuroactive steroids) are a class of endogenous compounds which are synthesized in nervous tissue or/and able to modulate the brain functional activity, the class also includes steroids from gonads or adrenals, which are capable of migrating through the blood brain barrier to achieve their biological targets. The second part of the review is focused on describing multiply features of synthesis, functioning of such neurosteroids as progesterone, allopregnanolone, dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate as well as their targets, synthesized analogs.

Keywords: neurosteroids, neurotransmitters, neuronal plasticity, progesterone, PROG, allopregnanolone, ALLO, dehydroepiandrosterone, DHEA, dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS, regions of central nervous system, ontogenesis.

Принятые сокращения: ALLO – аллопрегнанолон; DHEA, DHEAS – дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерона сульфат; PROG – прогестерон; P450scs - cholesterol side-chain cleavage enzyme, фермент, расщепляющий боковую цепь холестерина; P450c17 - 17-альфа-гидроксилаза; ST – сульфотрансфераза; ПКА – протеинкиназа А; АМРА – α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота; BDNF – brain derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор дериватов головного мозга; GABA_A – рецептор γ -аминомасляной кислоты типа А; 3 β HSD – 3 β гидроксистероиддегидрогеназа; NGF – фактор роста нервов; NMDA – N-метил-D-аспартат; PREG, PREGS – прегненолон, прегненолона сульфат; 5-HT-рецепторы - мембранные рецепторы 5-гидрокситриптамина (5-HT) или серотонина; mIPSCs – miniature inhibitory postsynaptic currents, минимальные ингибирующие постсинаптические ионные токи; TSPO - translocator protein, транслокационный белок; LTP - long-term potentiation, долговременная потенция, MPA - medroxyprogesterone acetate, медпрогестерона ацетат; PXR - pregnane X receptor, ядерный прегнан-Х-рецептор; MAP-2 - microtubule-associated protein 2, белок, ассоциированный с микротрубочками цитоскелета 2.

Прогестерон

Прогестерон образуется из прегненолона с помощью фермента 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 β HSD) [20]. Наибольший уровень прегненолона и прогестерона в ткани гиппокампа отмечается при рождении, а затем происходит его прогрессивный спад. Максимальная активность фермента наблюдается в эндимотицах желудочков мозга и клетках Пуркинью мозжечка (0,717 \pm 0,037 у.е. и 0,400 \pm 0,06 у.е. соответственно), что сопоставимо с активностью фермента в клетках периферических эндокринных желез (пучковая зона надпочечников, клетки Лейдига семенников) [1]. Прогестерон и 5 α -дигидропрогестерон опосредуют свои эффекты через ядерный рецептор прогестерона, в то время как у 3 α -гидрокси-4-прегнен-20-она и аллопрегненолона данные эффекты отсутствуют. Для 5 α -дигидропрогестерона и аллопрегненолона отмечено отсутствие у прогестерона взаимодействия с GABA_A рецепторами [7,15], т.е. наличие в клетках 5 α -редуктазы и 3 α -гидроксистероиддегидрогеназы может обуславливать образование дополнительных нейромодуляторов. Вместе с тем существуют данные, что в насыщенных концентрациях прогестерон и андростерон взаимодействуют с глициновыми и GABA_A рецепторами, активируя ионный транспорт [29].

Влияние на процессы миелинизации

Прогестерон синтезируется шванновскими клетками и оказывает влияние на процессы миелинизации в периферической нервной системе, более того, локально синтезируемый прогестерон стимулирует миелинизацию после холодового повреждения. Данный эффект опосредуется через взаимодействие с ядерным рецептором и реже через образование нейроактивных метаболитов. Показано, что под действием прогестерона происходит усиление экспрессии основного белка миелина, повышение скорости синтеза миелина и сокращение времени, необходимого для инициации синтетических процессов [8]. Прогестерон повышает уровень экспрессии мРНК миелинспецифических белков, в том числе протеина 0 (P0), периферического белка миелина 22 (PMP-22) [23], транскрипционного фактора Krox-20, регулирующего миелинизацию в периферической нервной системе [8]. При совместном культивировании шванновских клеток и нейронов прогестерон дозозависимо увеличивает

Прогестерон синтезируется шванновскими клетками и оказывает влияние на процессы миелинизации в периферической нервной системе, более того, локально синтезируемый прогестерон стимулирует миелинизацию после холодового повреждения. Данный эффект опосредуется через взаимодействие с ядерным рецептором и реже через образование нейроактивных метаболитов. Показано, что под действием прогестерона происходит усиление экспрессии основного белка миелина, повышение скорости синтеза миелина и сокращение времени, необходимого для инициации синтетических процессов [8]. Прогестерон повышает уровень экспрессии мРНК миелинспецифических белков, в том числе протеина 0 (P0), периферического белка миелина 22 (PMP-22) [23], транскрипционного фактора Krox-20, регулирующего миелинизацию в периферической нервной системе [8]. При совместном культивировании шванновских клеток и нейронов прогестерон дозозависимо увеличивает

ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ: ДМИТРЕНКО Диана Викторовна – д.м.н., зав. кафедрой, mart2802@yandex.ru, ORCID:0000-0003-4639-6365, ЗОБОВА Светлана Николаевна – к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0003-2748-3164, РУКША Татьяна Геннадьевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID: 0000-0001-8142-4283, ПРУСОВА Татьяна Игоревна – студентка, лаборант, ORCID: 0000-0001-8844-0622, УСОЛИЦЕВА Анна Александровна – клинич. ординатор, лаборант, ORCID:0000-0002-9678-6719.

скорость образования миелина, в ходе которого повышается уровень экспрессии P450scc и β HSD. Таким образом, прогестерон напрямую регулирует процесс образования миелина в шванновских клетках и опосредованно - через активацию ядерных рецепторов и стимуляцию транскрипции в нейронах, что подтверждается устранением нейрональных эффектов при блокаде рецепторов прогестерона антагонистом RU-486. Усиление процессов миелинизации под влиянием прогестерона происходит и в центральной нервной системе [11].

Участие в процессах дифференцировки олигодендроцитов

Одним из эффектов прогестерона является влияние на процессы дифференцировки олигодендроцитов. Уровень экспрессии ферментов, необходимых для синтеза прогестерона и его метаболитов, различен в олигодендроцитах и их предшественниках, что позволяет предположить участие данных нейростероидов в регуляции пролиферации прогениторов и их терминальной дифференцировке [10]. Пре-прогениторы активно синтезируют прогестерон из прегненолона, обладая наивысшими концентрациями β HSD и 3α HSD. Зрелые олигодендроциты характеризуются высоким уровнем экспрессии 5α -редуктазы, но не способны образовывать прогестерон вследствие прекращения экспрессии β HSD [22].

Влияние прогестерона на функциональную активность мотонейронов спинного мозга

Прогестерон участвует в восстановлении функции мотонейронов спинного мозга [25]. В ткани поврежденного спинного мозга (но не в плазме) происходит увеличение концентрации прегненолона и прогестерона без сопутствующего усиления экспрессии P450scc и β HSD, что позволяет предположить индукцию локального нейростероидогенеза [17]. В поврежденных мотонейронах прогестерон стимулирует экспрессию мРНК ацетилхолинтрансферазы, Na,K-АТФазы, GAP-43, увеличивает образование основного белка миелина, пролиферацию предшественников олигодендроцитов [24]. Тем не менее существует другая точка зрения, согласно которой классические ядерные рецепторы прогестерона не могут играть роль в медиации восстановительных эффектов, поскольку транскрипционно неактивный лиганд прогестеронового рецептора – энантиомер прогестерона – вызывает такое же благоприятное влияние при моделировании повреждения спинно-

го мозга у животных [29]. Метаболит прогестерона аллопрегнанолон также может вносить позитивный вклад, поскольку и 5α -редуктаза, и 3α HSD присутствуют в клетках спинного мозга. Ряд эффектов прогестерона может быть опосредован через стимуляцию факторов роста, таких как BDNF – нейротрофический фактор дериватов головного мозга [6]. Лечение прогестероном в течение 3 дней не изменяет уровень экспрессии мРНК BDNF в мотонейронах спинного мозга контрольных животных, тогда как в нейронах задних рогов поврежденного спинного мозга количество мРНК и белка существенно увеличивается [24]. Тем не менее прогестерон повышает в мотонейронах нормальных животных иммунное связывание BDNF, предположительно вследствие стимуляции синтеза BDNF в ненейрональных клетках.

Мозжечок как мишень для действия прогестерона

Прогестерон стимулирует развитие мозжечка [27]. Клетки Пуркинье экспрессируют P450scc, β HSD, 5α -редуктазу и 3α HSD, в них синтезируются прегненолон, прегненолона сульфат, прогестерон и аллопрегнанолон [13]. Нейроны Пуркинье продуцируют прогестерон и аллопрегнанолон в неонатальном периоде, когда уровень экспрессии и ферментативная активность β HSD повышены, период дифференцировки мозжечка совпадает по времени с интенсификацией нейростероидогенеза [22]. В культивируемых церебеллярных срезах новорожденных крысят, а также у крыс *in vivo* отмечено влияние прогестерона на процессы дифференцировки нейронов Пуркинье, проявляющееся стимуляцией роста дендритов и формированием дендритных шипиков, регуляцией плотности распределения синапсов [25] (табл. 1). Данные эффекты могут быть опосредованы классическим ядерным рецептором, PGRMC1, недифференцированными рецепторами или метаболитами прогестерона.

Аллопрегнанолон

Аллопрегнанолон при взаимодействии с GABA_A-рецепторами вызывает и тоническую, и фазовую генерацию тормозных токов, что имеет как нейропротективное, так и связанное с ним противосудорожное действие [14]. В то же время другой нейростероид, прегненолона сульфат, как антагонист GABA_A-рецепторов имеет противоположное влияние и может, при нарушении баланса между эффектами прегненолона сульфата и аллопрегнанолона, вызвать судороги [19, 27].

Поведенческие и электрофизиологические эффекты ALLO и аналогичных по структуре соединений специфичны для GABA_A-рецепторов: данные вещества не взаимодействуют или оказывают слабое влияние на глициновые, AMPA, NMDA и 5-HT₃ рецепторы [18]. В преоптической зоне гипоталамуса ALLO дозозависимым образом увеличивает частоту mIPSCs, по-видимому вследствие стимуляции спонтанного высвобождения GABA. Показано, что данный эффект жестко детерминируется экстрацеллюлярной концентрацией ионов Cl⁻, т.е. в его основе лежит первичная активация пресинаптических GABA_A-рецепторов с последующим увеличением проницаемости пресинаптической мембраны для ионов хлора [30]. На модели животных показано, что усиление экспрессии $3\alpha,5\alpha$ -THP (аллопрегнанолон) и $3\alpha,5\alpha$ -THDOC (аллотетрагидродезоксикортикостерон) при стрессе может служить в качестве гомеостатического механизма, нормализующего функциональную активность GABA-эргической системы и системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Вместе с тем установлено, что несмотря на адаптивный характер стимуляции нейростероидогенеза в ответ на стрессорные факторы, концентрация и действие нейростероидов в головном мозге и плазме при хроническом стрессе несут измененный характер, в частности ALLO может обуславливать нейротоксичность в условиях хронического стресса. Это приводит к нарушению механизма длительной потенциации (LTP), что в свою очередь проявляется нарушением памяти, сначала кратковременной, а затем и долговременной. Морфологически это выражается в снижении массы гиппокампа [5]. Также ALLO в постоянно высоких концентрациях способен повышать количество растворимого β -амилоида в синаптической щели. Этот подтип амилоида является предиктором тяжести болезни Альцгеймера.

Если же воздействие высоких концентраций ALLO кратковременно и сопровождается значительными перерывами, ALLO вызывает дифференцировку унипотентных клеток-предшественниц в зубчатой борозде гиппокампа, а значит, стимулирует восстановление нервной ткани. В этих клетках GABA, как и в ходе эмбрионального развития, является возбуждающим медиатором из-за сравнительно большого содержания хлора в клетках-предшественницах [16].

В нейронах префронтальной коры (табл. 2) ALLO не оказывает влияние

на процессы спонтанной секреции глутамата, но существенно ингибирует высвобождение медиатора, индуцированное деполаризующими агентами и электрическими стимулами [3]. В основе данного эффекта лежит инактивация Ca^{2+} каналов L, N, R, и P-типа путём образования с внеклеточным Ca^{2+} хелатного комплекса, ингибирования белков-ферментов везикулярного транспорта, блока сигнальных каскадов, включающих кальмодулин, аденилатциклазу, PKA. В эксперименте ингибирующий эффект ALLO на высвобождение глутамата снижал скорость гибели нейронов при кислородно-глюкозной депривации и гибели нейронов, индуцированной H_2O_2 [14]. В физиологических условиях данное свойство ALLO может обуславливать его нейропротективные эффекты,

включая анальгезирующий, анксиолитический и антидепрессивный.

Установлено, что в коре больших полушарий головного мозга ALLO усиливает спонтанную секрецию норэпинефрина, при этом данный эффект зависит от стадии менструального цикла. Интересно, что активирующее влияние наиболее выражено во время эструса и в стадию I диэструса, уменьшаясь в стадию II диэструса, проэструс, а также спустя 7 дней после овариэктомии. Во время эструса ALLO потенцирует и K^+ -стимулированную секрецию норэпинефрина, вероятно, через посредство $\alpha 2$ -норадренергических рецепторов. Поскольку данный нейротрансмиттер участвует в модуляции возбудимости кортикальных нейронов, стимуляция секреции норэпинефрина под влиянием ALLO способна как повышать

возбудимость, так и детерминировать обусловленные полом и стадией менструального цикла особенности модуляции [26, 30].

Ещё одним медиатором, чья секреция подвержена регуляторным влияниям ALLO, является допамин. На модели стриальных срезов, выделенных от крыс во время эструса, продемонстрировано усиление NMDA-стимулированной секреции допамина. Показано, что овариэктомия устраняет, а подкожное введение комбинации эндогенных эстрогена и прогестерона восстанавливает указанный эффект. В экспериментах *in vivo* во время эструса ALLO вызывает выраженное угнетение спонтанной секреции допамина, но усиливает этот процесс у животных с овариэктомией, находящихся на заместительной терапии эстрогеном и про-

Таблица 1

Спектр основных эффектов прогестерона (PROG) в различных отделах ЦНС без учета онтогенетических особенностей

Отдел ЦНС	Основной эффект	Условие наблюдения эффекта	Рецепторный аппарат, опосредующий эффект	Значение
Гиппокамп	NMDA-стимулирован. высвобождение норэпинефрина (o)	-	NMDA-рецепторы	Увеличение интенсивности психич. процессов и физич. активности
Префронтальная кора	1. Спонтанное высвобождение глутамата (o) 2. 5-НТ стимулирован. высвобождение глутамата (o) 3. Допамин-стимулирован. высвобождение глутамата (-)	-	Sigma-1 (-) Sigma-1/D1 синергизм (-)	Влияние на когнитивную функцию, участие в патогенезе нейропсихиатрич. заболеваний
Гипоталамус	Высвобождение серотонина (-)	Вентромедиальные ядра	5-НТ рецепторы	Устранение серотонинергич. тонического ингибирования, (+) lordosis behavior (выгибание спины у млекопитающих во время эструса)
	Высвобождение серотонина (o/+)	Преоптическая зона		Блокада LG surge (пик концентрации лютропина, стимулирующий овуляцию)
Мозжечок	Рост дендритов (+), формирование дендритных шипиков (+), синаптогенез (+)	Нейроны Пуркинью	Ядерный рецептор прогестерона PGRMC1	Формирование коры мозжечка в неонатальном периоде, дифференцировка нейронов Пуркинью
Спинальный мозг	Экспрессия: 1) основного белка миелина (+), протеина 0 (P0) (+) 2) периферич. белка миелина 22 (PMP-22) (+) 3) транскрипцион. фактора Krox-20 (+)	Шванновские клетки	Эффект опосредован метаболитами PROG	Усиление процессов миелинизации, регенерация после повреждения
	Экспрессия ядерных рецепторов прогестерона (+)	Нейроны дорзальных корешковых ганглиев	Ядерный рецептор PROG	
	Экспрессия ацетилхолин-трансферазы, Na, K-АТФазы, GAP-43, основного белка миелина, BDNF	Мотонейроны	Метаболиты, PGRMC1, ядерный рецептор PROG (?)	Восстановление функций повреждённых мотонейронов

Таблица 2

Спектр основных эффектов аллопрегнанола (ALLO) в различных отделах ЦНС без учета онтогенетических особенностей

Отдел ЦНС	Основной эффект	Условие наблюдения эффекта	Рецепторный аппарат, опосредующий эффект	Значение
Гиппокамп	K ⁺ -стимулирован. высвобождение γ -аминомасляной кислоты (-)	-	Ca ²⁺ -каналы L-типа	Антипсихотический эффект
	1. Спонтан. высвобождение ацетилхолина (-) 2. Стресс-индуцирован. высвобождение ацетилхолина	Внутрижелудочковая инъекция	-	Модуляция памяти, стресс-реакций
Префронтальная кора	1. Спонтан. высвобождение глутамата (o) K ⁺ -стимулирован. высвобождение глутамата (-) 2. Спонтан. высвобождение ацетилхолина (-) 3. Спонтан. высвобождение допамина (-)	-	-	Модуляция когнитивных процессов, изменение эмоционального статуса во время менструального цикла, беременности, менопаузы
Фронтальная кора	1. Спонтан. высвобождение норэпинефрина: эструс, диэструс I (+); диэструс II и проэструс (o) 2. K ⁺ -стимулирован. высвобождение норэпинефрина: эструс (+)	-	α 2 - норадренэргические рецепторы (+)	Регуляция возбудимости кортикальных нейронов, детерминирование половых различий в модуляции корковых функций
Стриатум	1. Стимулирован. высвобождение глутамата (o) 2. Спонтан. высвобождение ацетилхолина (-)	-	-	-
	1. Спонтан. высвобождение допамина: эструс (-) 2. NMDA-стимулирован. высвобождение допамина: эструс (+); диэструс (o)	<i>In vivo</i> Срезы стриатума	-	Модуляция сенсомоторных процессов
Гипоталамус	1. Спонтан. высвобождение γ -аминомасляной кислоты (+) 2. K ⁺ -стимулирован. высвобождение γ -аминомасляной кислоты (o)	Преоптическая зона	Первичная активация пресинаптической GABA _A рецепторов, Na ⁺ -K ⁺ -Cl ⁻ котранспортер, внеклеточный Ca ²⁺	GABA-эргическая регуляция секреции гонадотропин-релизинг факторов, продуцируемых нейронами медиальной преоптической зоны
	Спонтан. высвобождение допамина (-)	Вентромедиальные ядра	-	Ингибирование высвобождения лютеинизирующего гормона, редуцирование репродуктивной активности

гестероном [12]. Вероятно, стимуляция NMDA-индуцированной секреции допамина играет роль в регуляции сенсомоторных функций, а возможно, формирует половые и циклические отличия.

Микродиализ ALLO непосредственно в nucleus accumbens свободно передвигающихся крыс продемонстрировал неоднозначное влияние нейростероида на секрецию допамина. Так, отмечены как активация,

так и угнетение спонтанной секреции нейротрансмиттера, повышение секреции, стимулированной морфином, и подавление стресс-индуцированного высвобождения допамина. Поскольку nucleus accumbens играет важную роль в формировании настроения и мотивации, ALLO может модулировать эти процессы, а также влиять на развитие наркотической зависимости, абстинентного и депрессивного синдро-

мов, постулируя, что одним из нейробиологических субстратов депрессии является уменьшение допаминэргической трансмиссии в нейронах nucleus accumbens [30].

Установлено, что в нейронах префронтальной коры, ответственных за модуляцию эмоционального статуса, ALLO дозозависимо ингибирует спонтанную секрецию допамина (табл. 2). Поскольку кортикальная концентрация

идуший параллельно собственно половому созреванию, обусловленный созреванием коры надпочечников и повышенным синтезом в ней DHEA и DHEAS. Концентрация данных нейростероидов продолжает увеличиваться до 20-25 лет, затем начинается её медленный спад, и в возрасте старше 60 лет уровень концентрации DHEA и DHEAS едва достигает 20-30% от их концентрации в 20-летнем возрасте. Такие изменения напрямую связаны с функциями этих нейростероидов, которые жизненно необходимы в детском, подростковом и взрослом возрасте: DHEA и DHEAS стимулируют развитие коры головного мозга [4], обуславливают нейрональную пластичность, а значит и адаптацию к меняющимся условиям внешней среды, через влияние на миндалевидное тело снижают уровень страха и тревожности, который естественным образом повышается в связи с обилием новых впечатлений и опыта, участвуют в обеспечении гиппокампальных механизмов памяти и обучения путём влияния на процессы синаптогенеза (табл. 3-4), несут защитную функцию: снижают способность комплекса ГКС-рецептор проникать в ядро и изменять уровень транскрипции стресс-факторов в клетке, снижают ГКС-опосредованное избыточное выделение глутамата из нейронов, то есть снижают нейротоксичность, связанную с избытком глутамата, защищают гиппокампальные нейроны от AMPA и каинатной эксайтотоксичности, путём угнетения NO-продукции, стимулированной увеличением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} вследствие активации NMDA-рецептора, обуславливают развитие половых поведенческих стереотипов до полового созревания, тормозят активацию микроглии при повреждении головного мозга, снижая активность апоптоза и синтеза провоспалительных цитокинов [9], являются агонистами сигма-рецепторами, которые регулируют Ca^{2+} , Cl^- , K^+ NMDA-R-опосредованные ионные токи, высвобождение нейротрансмиттеров, транспорт липидов в нейроны, передачу сигнала нейротрофического фактора головного мозга, миелинизацию, нейро- и синаптогенез [3], В синапсоматах переднего мозга на ранних этапах внеутробного онтогенеза как *in vivo*, так и *in vitro* DHEA стимулирует базальную секрецию глутамата и не оказывает влияния на K^+ -стимулированное высвобождение медиатора, Поскольку глутаматергическая трансмиссия переднего мозга обеспечивает пластические процессы,

необходимые для обучения и памяти, можно предположить, что DHEA повышает базальный уровень тонической импульсации коры переднего мозга, что подтверждается улучшением показателей теста избегания у крыс.

Показано, что в наномолярных концентрациях DHEA способствует элонгации т-иммунопозитивных отростков (аксонов) и в значительно меньшей степени стимулирует рост MAP-2 иммуноспецифических дендритов. DHEAS, напротив, в низких наномолярных концентрациях усиливает процессы формирования дендритов, не влияя на длину аксона. В эмбриональных кортикальных нейронах DHEA дозозависимым образом повышает поступление в клетки кальция, по-видимому, через взаимодействие с NMDA рецепторами (табл. 3), поскольку данный эффект блокируется антагонистами MK801 и D-AP5, что может быть одним из механизмов, лежащих в основе регуляции роста аксонов. Вместе с тем неизвестно, ограничиваются ли подобные эффекты периодом внутриутробного развития или сохраняются у взрослых животных [21]. Усиление спонтанного рилизинга глутамата (табл. 4) под влиянием DHEAS отмечено и в нейронах гиппокампа, где этот эффект целиком опосредован активацией σ_1 рецепторов [28]. DHEAS может выступать в качестве депо DHEA [23]. В гиппокампальных нейронах наркотизированных крыс микроанализ DHEAS стимулирует спонтанную секрецию ацетилхолина, аналогичный эффект наблюдается при увеличении плазматической концентрации DHEAS, обусловленном ингибированием сульфатазной активности. В гиппокампе холинэргическая трансмиссия обеспечивает функциональные изменения, лежащие в основе запоминания, поэтому усиление спонтанного высвобождения ацетилхолина может быть одним из важных механизмов, обуславливающих улучшение памяти при действии DHEAS [30].

Заключение. Спектр нейроактивных стероидов специфичен для различных отделов ЦНС, нейронов и глиальных клеток, и подвержен изменениям в ходе онтогенетического развития. Общая тенденция заключается в интенсификации стероидогенеза в пре- и неонатальном периодах, когда эти вещества осуществляют регуляцию формирования коры мозжечка, элонгации отростков, миелинизации, синаптогенеза и т.п. У взрослых особей происходит уменьшение вплоть до полного прекращения экспрессии ряда

ферментов стероидогенеза. Вместе с тем нейростероиды продолжают оказывать влияние на обучение и память, эмоциональный статус, мотивацию, когнитивные и моторные функции индивида. Усиление стероидогенеза наблюдается при ряде физиологических и патофизиологических состояний, таких как холодное и ишемическое повреждение, стресс.

Литература

1. Рыжавский Б.Я. Сравнительная оценка стероидогенной активности клеток мозга, продуцирующих стероиды, и клеток эндокринных желез / Рыжавский Б.Я., Демидова О.В., Литвинцева Е.М. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2015; 4: 72-75.
2. Стеняева Н.Н. Половые стероиды и функции головного мозга / Стеняева Н.Н., Хритинин Д.Ф., Григорьев В.Ю. // Гинекология. 2017; 19 (2): 9-14.
3. Stenyaeva NN, Chritinin DF, Grigoriev VY, Kusemin AA. Sexual steroids and functions of the brain. *Gynecologia*. - 2017; 19(2); P. 9-14.
4. Alexaki VI, Fodelianaki G, Neuwirth A. DHEA inhibits acute microglia-mediated inflammation through activation of the TrkA-Akt1/2-CREB-Jmjd3 pathway. *Molecular Psychiatry*. - 2018; 23(6); P. 1410-20.
5. Barreto-Cordero LM, Rios-Carrillo J, Roldan-Roldan G. Cyclic changes and actions of progesterone and allopregnanolone on cognition and hippocampal basal (stratum oriens) dendritic spines of female rats, *Behavioral Brain Research*. 2020 (February); Vol. 379. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112355
6. Bengtsson SK, Johansson M, Backstrom T. Long-term continuous allopregnanolone elevation causes memory decline and hippocampus shrinkage, in female wildtype mice. *Hormones and Behavior*. 2016; (78): 160-167.
7. Bengtsson SK, Bäckströma T, Brinton R. GABA-A receptor modulating steroids in acute and chronic stress; relevance for cognition and dementia? *Neurobiology of Stress*. 2019 (December); DOI: 10.1016/j.ynstr.2019.100206
8. Chang Y, Hsieh HL, Huang SK. Neurosteroid allopregnanolone inhibits glutamate release from rat cerebrocortical nerve terminals. *Synapse*. 2019 (March); 73(3).
9. Chan JR, Phillips LJ, Glaser M. Glucocorticoids and progestins signal the initiation and enhance the rate of myelin formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998; 95: 10459-10464.
10. Dor BR, Marx CE, Shampine LG. DHEA metabolism to the neurosteroid androsterone: a possible mechanism of DHEA's antidepressant action. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2015; 232(18): 3375-83.
11. Gago N, El-Etr M, Sananes N. 3-alpha,5-alpha-Tetrahydroprogesterone (allopregnanolone) and gamma-aminobutyric acid: autocrine/paracrine interactions in the control of neonatal PSA-NCAM+ progenitor proliferation. *The Journal of Neuroscience Research*. 2004; 78: 770-783.
12. Ghoumari AM, Baulieu EE, Schumacher M. Progesterone increases oligodendroglial cell

proliferation in rat cerebellar slice cultures. *Neuroscience*. 2005; 135: 47-58.

12. Greaves R, Wudy SA, Badoer E. A tale of two steroids: the importance of the androgens DHEA and DHEAS for early neurodevelopment. *The Journal of Steroid biochemistry and Molecular Biology*. 2019 (April); 188: 77-85.

13. Griffin LD, Mellon SH. Biosynthesis of the neurosteroid 3 alpha-hydroxy-4-pregnen-20-one (3 alpha hp), a specific inhibitor of FSH release. *Endocrinology*. 2001; 142: 4617-4622.

14. Grimm I, Miesch A, Geoffroy M. Allopregnanolone and its analog BR 297 rescue neuronal cells from oxidative stress-induced death through bioenergetic improvement. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2017; 1863: 631-642.

15. Joshi S, Rajasekaran K, Williamson J. Neurosteroid-sensitive δ -GABAA receptors: A role in epileptogenesis? *Epilepsia*. 2017; 58:494-504. [PubMed: 28452419]

16. Labombarda F, Pianos A, Liere P. Injury elicited increase in spinal cord neurosteroid content analyzed by gas chromatography mass spectrometry. *Endocrinology*. 2006; 147: 1847-1859.

17. Liu F, Day M, Muniz LC. Activation of estrogen receptor- β regulates hippocampal synaptic plasticity and improves memory. *Nature Neuroscience*. 2015; 11:334-343.

18. McNeela AM, Bernick C, Hines RM. TSPO regulation in reactive gliotic diseases. *Journal of Neuroscience Research*. 2018; 96 (6): 978-988.

19. Meletti S, Lucchi C, Monti G. Decreased allopregnanolone levels in cerebrospinal fluid obtained during status epilepticus. *Epilepsia*. 2017; 58(2): 16-20.

20. Meletti S, Lucchi C, Monti G. Low levels of progesterone and derivatives in cerebrospinal fluid of patients affected by status epilepticus. *Journal of Neurochemistry*. 2018; 147: 275-284.

21. Mellon SH. Neurosteroid regulation of CNS development. *Pharmacology & Therapeutics*, 2007; 116(1): 107-124.

22. Nakahata Y, Yasuda R. Plasticity of spine structure: Local signaling, translation and cytoskeletal reorganization, *Frontiers in Synaptic Neuroscience*. 2018; 10: 29.

23. Qaiser MZ, Dolman DEM, Begley DJ. Uptake and metabolism of sulfated steroids by the blood-brain barrier in the adult male rat. *Journal of Neurochemistry*, 2017;142: 672-685.

24. Sakamoto H, Ukena K, Tsutsui K. Dendritic spine formation in response to progesterone synthesized de novo in the developing Purkinje cell in rats. *Neuroscience Letters*. 2002; 322: 111-115.

25. Sachidanandan D, Bera AK. Inhibition of

the GABAA Receptor by Sulfated Neurosteroids: A Mechanistic Comparison Study between Pregnenolone Sulfate and Dehydroepiandrosterone Sulfate. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2015 (Aug);56(4):868-877.

26. Trivisano M, Lucchi Ch, Rustichelli C. Reduced steroidogenesis in patients with PC-DH19-female limited epilepsy. *Epilepsia*. 2017; 58(6): 91-95.

27. Tsutsui K, Mellon SH. Neurosteroids in the Brain Neuron: Biosynthesis, Action and MEDICAL Impact on Neurodegenerative Disease. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. 2006; 6: 73-82.

28. Tuscher JJ, Fortress AM, Kim J. Regulation of object recognition and object placement by ovarian sex steroid hormones. *Behavioral Brain Research*. 2015; 285: 140-157.

29. Tuscher JJ, Luine V, Frankfurt M. Estradiol-mediated spine changes in the dorsal hippocampus and medial prefrontal cortex of ovariectomized female mice depend on ERK and mTOR activation in the dorsal hippocampus. *Journal of Neuroscience*. 2016; 36:1483-1489.

30. Zheng P. Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: action, mechanism and possible significance. *Progress in Neurobiology*. 2009; 89(2): 134-52.

И.В. Довжикова, И.А. Андриевская, К.К. Петрова

АКТИВНОСТЬ 5-НУКЛЕОТИДАЗЫ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУС- НОЙ ИНФЕКЦИИ КАК МАРКЕР РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.23

УДК 618.36-06:618.3-
008.6]578.825.12:577.123/-8

Изучалась активность 5'-нуклеотидазы в плаценте от женщин с реактивацией цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции в третьем триместре беременности и преэклампсией. Выявлено повышение интенсивности гистохимической реакции на 5'-нуклеотидазу в синцитиотрофобласте ворсин по сравнению с контрольной группой (без реактивации), свидетельствующее об увеличении активности фермента. Предполагается, что развитию характерных признаков преэклампсии при ЦМВ инфекции во время беременности могло способствовать увеличение активности 5'-нуклеотидазы, которое создавало высокий уровень аденозина.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, плацента, 5'-нуклеотидаза, преэклампсия.

We studied the activity of 5'-nucleotidase in the placenta from women with reactivation of cytomegalovirus (CMV) infection in the third trimester of pregnancy and preeclampsia. An increase in the intensity of the histochemical reaction for 5'-nucleotidase in the villi syncytiotrophoblast was revealed in comparison with the control group (without reactivation), indicating an increase in the enzyme activity. In our opinion, the development of characteristic symptoms of preeclampsia in CMV infection during pregnancy could be facilitated by an increase in 5'-nucleotidase activity, which created a high level of adenosine.

Keywords: cytomegalovirus infection, pregnancy, placenta, 5'-nucleotidase, preeclampsia.

Введение. Фермент 5'-нуклеотидаза впервые был клонирован из плаценты крысы и плаценты человека [21], с 70-80-х гг. XX в. началось активное

изучение его биохимических свойств и локализации, выделение и очистка [14, 20]. Несмотря на это, исследование по роли фермента в репродуктивной системе и патогенезе разнообразных патологических состояний ещё продолжаются. Особенности активности 5'-нуклеотидазы при различных инфекционных процессах практически не изучены.

5'-нуклеотидаза представляет собой фермент, катализирующий фосфорилитическое расщепление 5'-нуклеотидов, включая: аденозинмонофосфат (АМФ), цитозинмонофосфат,

уридинмонофосфат, инозинмонофосфат, гауозинмонофосфат, а также никотинамидмононуклеотид и никотинамидадениндинуклеотид (НАД), регулируя тем самым их доступность. Наиболее эффективным субстратом 5'-нуклеотидазы является АМФ, который при этом расщепляется до аденозина. Самые ранние исследования функции нуклеотидов и аденозина в развитии организма обсуждались с точки зрения их роли в качестве источника энергии и составной части других соединений. В настоящее время общепринято, что пурины и пиримидины обладают мощ-

ДОВЖИКОВА Инна Викторовна – д.б.н., в.н.с. ФГБНУ «Дальневосточ. науч. центр физиологии и патологии дыхания», dov_kova100@rambler.ru, ORCID 0000-0001-8938-3594; **АНДРИЕВСКАЯ Ирина Анатольевна** – д.б.н., проф. РАН, зав. лаб. ФГБНУ ДНЦФИПД, ORCID 0000-0003-0212-0201; **ПЕТРОВА Ксения Константиновна** – врач акушер-гинеколог ДНЦ ФПД, ORCID 0000-0002-6763-9744.