

Половые стероиды и функции головного мозга

Н.Н.Стеняева^{✉1}, Д.Ф.Хритинин², В.Ю.Григорьев², А.А.Куземин¹

¹ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

За последние десятилетия значительно расширились ключевые представления о модулирующем действии половых гормонов на структуру и функции мозга в течение жизни человека. Трофические эффекты половых гормонов возникают на раннем этапе развития мозга, влияют на половую дифференциацию и сохраняются на протяжении подросткового периода и взрослой жизни. Половые стероиды участвуют в регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Нейростероиды синтезируются в коре головного мозга, гиппокампе и миндалине и являются эндогенными модуляторами нервной возбудимости; существует все больше доказательств седативных, анксиолитических, обезболивающих и противосудорожных свойств нейростероидов. Прогестерон и аллопрегнанолон участвуют в адаптации к стрессу, имеют иммуномодулирующую активность и цитопротекторные свойства. Нейростероиды обладают потенциальными терапевтическими возможностями, связанными с молекулярными механизмами прерывания эпилептогенеза и модуляцией нейровоспаления и нейрогенеза в головном мозге.

Ключевые слова: нейростероиды, прогестерон, мозг, стресс, депрессия, нейровоспаление.

[✉]nataliasten@mail.ru

Для цитирования: Стеняева Н.Н., Хритинин Д.Ф., Григорьев В.Ю., Куземин А.А. Половые стероиды и функции головного мозга. Гинекология. 2017; 19 (2): 9–14.

Sexual steroids and functions of the brain

N.N.Stenyayeva^{✉1}, D.F.Chritinin², V.Yu.Grigoriev², A.A.Kusemin¹

¹Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Neurosteroids are endogenous modulators of nervous excitability. There is increasing evidence of sedative, anxiolytic, analgesic and anticonvulsant properties of neurosteroids. Progesterone and allopregnanolol participate in adaptation to stress, and also have immunomodulating activity and cytoprotective properties. Neurosteroids have the potential therapeutic possibilities associated with molecular mechanisms of the epileptogenesis interruption and modulation of neuroinflammation and neurogenesis in the brain.

Key words: neurosteroids, progesterone, brain, stress, depression, neuroinflammation.

[✉]nataliasten@mail.ru

For citation: Stenyayeva N.N., Chritinin D.F., Grigoriev V.Yu., Kusemin A.A. Sexual steroids and functions of the brain. Gynecology. 2017; 19 (2): 9–14.

Прорывное развитие науки в области нейростероидов за последние десятилетия значительно расширило ключевые представления о действии половых гормонов за пределами репродуктивной сферы [1–6]. Мозг представляет собой важную мишень для эффектов прогестерона, тестостерона и эстрогена. Половые стероиды обеспечивают специфические нейроэндокринные состояния, посредством которых структура и функции мозга модулируются в течение жизни человека. Трофические эффекты половых гормонов возникают на раннем этапе развития мозга и сохраняются на протяжении подросткового периода и взрослой жизни [7]. Действие половых стероидов происходит и в областях мозга, отвечающих за обучение, память, эмоции, мотивацию, познавательную способность [8–12]. Половые гормоны оказывают ключевое влияние на развитие и пластичность мозга. Специфические структурные эффекты половых стероидов реализуются в разрастании нейритов, синаптогенезе, дендритном ветвлении, миелинизации и других важных механизмах нервной пластичности [13, 14].

Половые стероиды играют важную роль в воспалительных реакциях, реакциях на стресс, костном метаболизме, сердечно-сосудистой компетентности, поведении, познании и настроении [15–20].

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось

Концептуальная модель Харриса по контролю гипоталамо-гипофизарной системой функции половых желез выдержала испытание временем и была дополнена за последние десятилетия деталями на клеточном и молекулярном уровнях.

Нейроэндокринный секреторный комплекс – это морфофункциональное объединение, отвечающее за регуляцию вегетативных функций человеческого тела. Его работа обеспечивается динамическим взаимодействием гипоталамуса, где примерно 1 тыс. рассеянных нейронов синтезируют и высвобождают гонадотропин-рилизинг-гормон

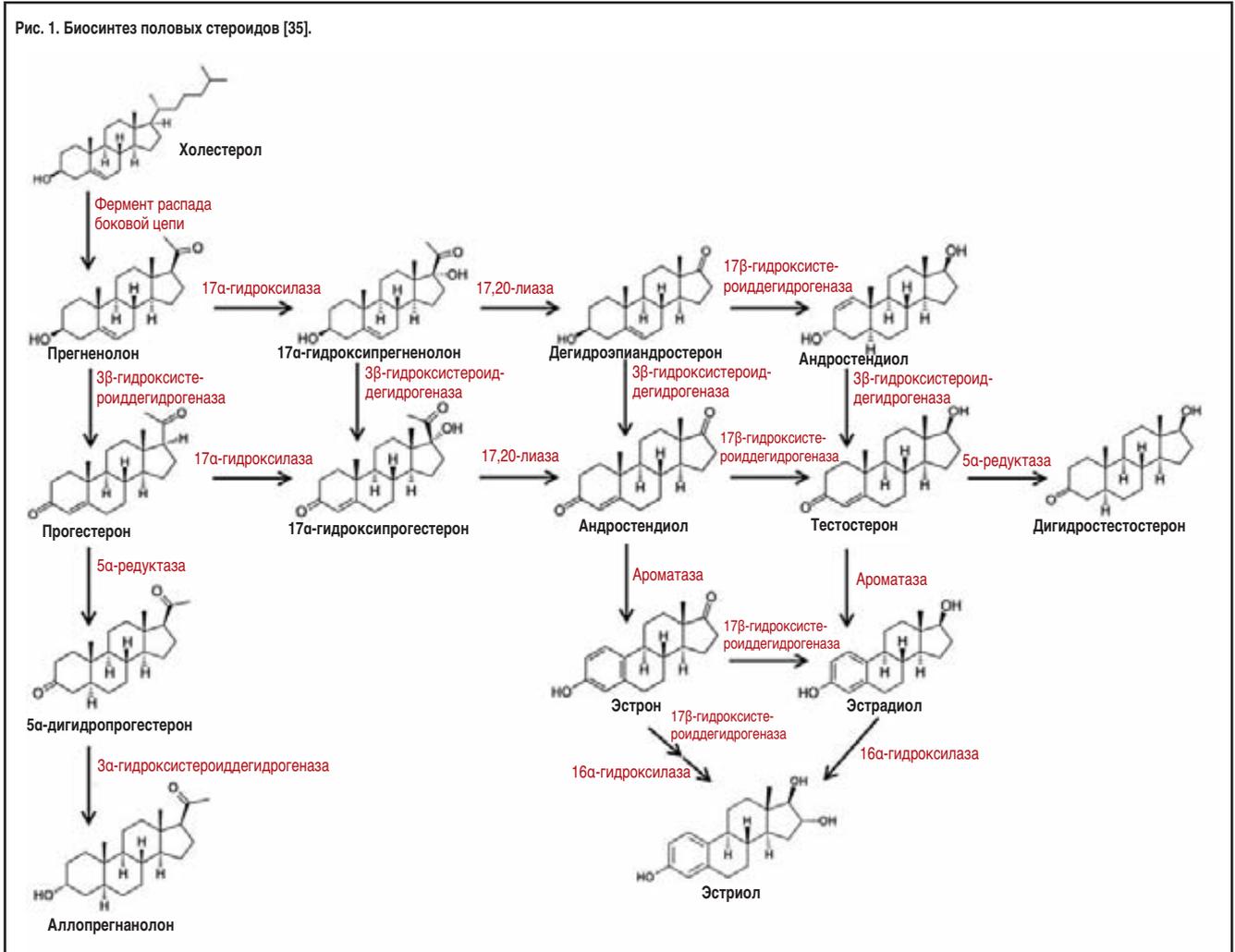
(ГнРГ), передней доли гипофиза, где секретируются гонадотропины, лютеинизирующий, фолликулостимулирующий гормоны и гонад, которые не только вырабатывают гаметы, но и ответственны за синтез и высвобождение половых стероидов, а также пептидных гормонов [21–24].

Типичный ГнРГ-нейрон имеет два дендрита, которые, согласно исследованиям, проведенным современными морфологическими методами, могут проходить значительные расстояния (до 2–3 мм) от тела клетки [25]. Гипоталамические ГнРГ-нейроны имеют трансинаптические и глиальные входы для выделения ГнРГ к портальной кровеносной системе гипофиза. Секреция ГнРГ происходит в пульсирующем режиме, регуляторное действие на ГнРГ-нейроны оказывают нейроны, вырабатывающие kisspeptin, нейрокинин В и диорфин, а также глутамат, γ -аминомасляная кислота (ГАМК), эндогенные опиоидные пептиды, норадреналин, пептиды RF [26].

Функция гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГТГ)-оси также регулируется осуществляющими обратную связь периферическими гормонами, которые включают половые стероиды. Тестостерон яичкового происхождения производит ингибирующее действие на секрецию ГнРГ/гонадотропин (отрицательная обратная связь), оварийные стероиды, в основном эстрадиол и прогестерон, могут осуществлять как отрицательную, так и положительную обратную связь в зависимости от фазы цикла яичника. Другими периферическими регуляторами ГТГ-оси являются метаболитические гормоны, среди них лептин, производимый белой жировой тканью, осуществляющий положительную обратную связь [27].

Стероидные гормоны играют важную роль как в центральной (ЦНС), так и в периферической нервной системе, они действуют во время развития, роста, созревания и дифференцировки нейронов [28].

Созревание ГТГ-оси очень чувствительно к родовому и послеродовому стрессу, что приводит к неблагоприятным



изменениям в поведении и нейроэндокринных реакциях на стресс во взрослой жизни [29].

Дисрегуляция ГТГ-оси участвует в патогенезе целого ряда стресс-ассоциированных психических и неврологических заболеваний, включая аутизм, депрессию, посттравматическое стрессовое расстройство, биполярное расстройство, болезнь Альцгеймера, наркоманию [30–33].

Пути биосинтеза половых стероидов

Стероидные гормоны вырабатываются в коре надпочечников, семенниках, яичниках и в периферических тканях, таких как жировая ткань, мозг. Все стероидные гормоны являются растворимыми в липидах производными холестерина и отличаются только структурой кольца и присоединенными к нему боковыми цепями.

В головном мозге необходимый уровень эндогенных стероидов обеспечивается из центральных или периферических источников [34]. Регулирование стероидогенеза включает в себя контроль ферментов, которые модифицируют холестерин в необходимый стероидный гормон или его метаболит (рис. 1).

Первой ферментативной стадией синтеза любого стероидного гормона является превращение холестерина в прегненолон. Катализирует эту реакцию фермент цитохром P450_{sc}, который расположен во внутренней митохондриальной мембране. Ограничивает скорость данного процесса стероидогенный острый регуляторный белок (StAR), с помощью него происходит перенос свободного холестерина из цитоплазмы клетки в митохондрии. Прогестерон синтезируется из прегненолона под действием фермента 3β-гидроксистероиддегидрогеназы. Тестостерон трансформируется из прегненолона с помощью пяти микросомальных ферментов двумя путями: через образование дегидроэпиандростерона и через образование прогестерона.

Эстрогены образуются из андростендиона под действием ароматазного комплекса, содержащего цитохром P450-оксидазу [36].

Новая эра нейростероидов

Нейростероиды являются ключевыми эндогенными молекулами в мозге, которые влияют на многие нейронные функции. Они синтезируются в коре головного мозга, гиппокампе и миндалях и модулируют возбудимость головного мозга экспрессируют фермент цитохром P450 (CYP450_{sc}), который преобразует холестерин в прегненолон, промежуточный, необходимый для синтеза нейростероидов [38]. Также в головном мозге обнаружен фермент 3β-гидроксистероиддегидрогеназа, необходимый для дальнейшего превращения прегненолона в прогестерон [39].

В настоящее время нейростероиды классифицируются как прегнаноидные нейростероиды, к которым относятся аллопрегнанонон и аллотетрагидродеоксикортикостерон, производные андростана (андростендиол и этиохоланон) и сульфатированные нейростероиды (прегненонон сульфат и дегидроэпиандростерона сульфат) [40].

Преимущественно фармакологические эффекты нейростероидов осуществляются в основном в результате потенцирования ГАМК_A-рецепторов, основных тормозных рецепторов в ЦНС. Аллопрегнанонон-подобные нейростероиды являются мощными аллостерическими агонистами, а также прямыми активаторами обоих синаптических и внесинаптических рецепторов ГАМК_A [36]. Полученная в рецепторах ГАМК_A с помощью ионов хлора электрическая проводимость генерирует форму маневрового торможения, которая управляет сетевой возбудимостью, судорожной активностью и поведением [37]. Эти механизмы действия нейростероидов предоставляют инновационные ме-

Рис. 2 Нейрональные, генетические и поведенческие эффекты прогестерона и аллопрегнанола [52].



тоды лечения эпилепсии, эпилептического статуса, черепно-мозговой травмы, химической нейротоксичности [41–45].

Нейростероиды являются эндогенными модуляторами нервной возбудимости. Существует все больше доказательств седативных, обезболивающих и противосудорожных свойств нейростероидов, а также их влияния на настроение.

Аллопрегнанола и адаптация к стрессу

В последнее время большой клинический интерес вызывает активный метаболит прогестерона – аллопрегнанола, который синтезируется как в надпочечниках, так и нервной системе. Считается, что нерепродуктивные эффекты прогестерона в основном опосредуются аллопрегнанола, который не связывается с простагландиновыми рецепторами, широко распространенными в мозге, но выступает в качестве мощного положительного модулятора рецепторов ГАМК_A [45, 46].

Прогестерон и аллопрегнанола связаны с адаптацией к стрессу, увеличение производства прогестерона в головном мозге может быть частью реакции нервных клеток на повреждение, что обусловлено защитными и трофическими эффектами прогестерона. В связи с этим в клинических исследованиях в настоящее время изучается терапевтический потенциал прогестерона в качестве нейропротекторного и промиелинизирующего агента [47].

В 1940-х годах венгерский эндокринолог Ганс Селье показал, что некоторые прегнановые стероиды могут относительно быстро вызвать седативный эффект и анестезию – свойство, которое исключает геномное действие [48]. Молекулярный механизм, лежащий в основе быстрого угнетающего действия прегнановых стероидов, оставался неизвестным до начала 1980-х годов, когда Харрисон и Симмондс (1984 г.) обнаружили, что функция структурно родственного им синтетического стероидного анестетика альфасалона осуществляется через активацию ГАМК_A-рецептора [49].

ГАМК_A-рецепторы ответственны за опосредование большинства быстрых ингибирующих нейротрансмиссий в ЦНС и являются мишенью для ряда клинически значимых соединений, в том числе бензодиазепинов, разнообразных структурно различных общих анестетиков и противосудорожных средств (включая пропола, барбитураты) [50].

В настоящее время значительно расширились наши представления о спектре действия половых стероидов.

Оказалось, что они вовлечены в регуляцию сложных поведенческих актов, иммунной и сердечно-сосудистой системы организма. Действительно, наблюдаемое усиление функции ГАМК_A-рецепторов такими стероидами согласуется с их поведенческими действиями (анксиолитическим, противосудорожным, седативным, обезболивающим), в связи с чем они рассматриваются в качестве эндогенных регуляторов функции ГАМК_A-рецепторов (рис. 2) [51, 52].

Психофармакологические эффекты нейростероидов

За счет регуляции функции ГАМК_A-рецепторов осуществляется действие и других нейростероидов, при этом аллопрегнанола, андростендион и тетрагидродеоксикортикостерон оказывают потенцирующие действие, усиливая тормозные процессы. Таким образом, их фармакологическое действие заключается в седативном, анксиолитическом, противосудорожном, анальгезирующем, антистрессовом, нейропротекторном эффектах [53–59]. Напротив, сульфатные соединения прегненола и дегидроэпиандростерона ингибируют функцию ГАМК_A-рецепторов, тем самым вызывая активирующие процессы, что клинически проявляется улучшением памяти, нейропротекторным, ангиогенным, а также проконвульсантным эффектами [60, 61].

Плейотропное действие нейростероидов в головном мозге, прежде всего аллопрегнанола и аллотетрагидродеоксикортикостерона, осуществляется в виде повышения выживаемости нейронов, пролиферации нервных клеток-предшественников, шванновских клеток, нейрогенеза и миелинизации аксонов, регуляции функции глиальных клеток, влияния на нервную возбудимость, когнитивные функции, а также на воспаление, что особенно актуально при недоношенности, черепно-мозговых травмах, инсультах [62–64].

Интересно, что эндогенные уровни нейростероидов в ЦНС не являются статичными, а динамически регулируются в ответ на ряд физиологических состояний, включая стресс, период полового созревания, беременность, а также во время менструального цикла [65, 66]. Тревога, послеродовая депрессия, предменструальное напряжение, так же как и прием некоторых психоактивных средств, могут возмущать уровни нейростероидов в ЦНС [67, 68].

Известно, что уровни эндогенных нейростероидов в плазме крови и цереброспинальной жидкости изменяются

у пациентов, страдающих от различных связанных со стрессом аффективных расстройств [69]. Также обнаружено, что лечение флуоксетином стабилизирует уровень нейростероидов в ЦНС при депрессии и паническом расстройстве, таким образом, по крайней мере часть терапевтического эффекта селективных ингибиторов обратного захвата серотонина может осуществляться через влияние на нейростероиды [67].

Нейростероиды могут быть эндогенными стабилизаторами настроения, изменение их функционирования на генетическом или биохимическом уровне может быть ответственно за проявление симптомов у лиц, подверженных биполярному расстройству [70]. Нейростероиды, возможно, играют определенную роль в воссоздании нейрональной пластичности (ремоделирование дендритов и синаптических контактов) в некоторых областях мозга, и особенно в гиппокампе, во время восстановления от депрессивных эпизодов [71].

Нейростероиды и половые различия ЦНС

Гормоны влияют на развитие нейронов и формирование нейронных цепей в мозге, модулируют его активность через возбуждающие и тормозные механизмы [72]. Развитие полового диморфизма в строении головного мозга происходит в основном из-за «хромосомного пола» (XX или XY), тестостерона и его метаболитов, которые определяют организацию мозга по мужскому типу [73, 74].

Прогестерон является субстратом для раннего тестостерона синтеза тестостерона у плодов мужского пола, который начинается с 6–7-й недели беременности и достигает пика к 12–16-й неделе [75]. Во время эмбрионального и постнатального развития стероидные гормоны вызывают дифференцировку дискретных областей головного мозга посредством модуляции специфических нейрональных и глиальных клеточных компонентов, непосредственно участвующих в синаптогенезе и миелиногенезе [73].

На клеточном уровне половые различия в нервной системе включают размеры ядра и ядрышка в нейронах, синаптических везикул и терминалов, а также шаблонов дендритных ветвлений – все это ведет к различиям в структуре, связности и распределении нейромедиаторов [76]. Данные гормонозависимые половые различия включают такие участки мозга, как преоптическое ядро, миндалина, гиппокамп, гипоталамус, кора, черная субстанция и полосатое тело. Такие половые различия могут развиваться в критический период для половой дифференциации. В течение этого периода развития ЦНС более чувствительна к организационному воздействию половых гормонов (импринтинг-эффект).

Цитопротекторные эффекты прогестерона и его метаболита аллопрегнанолон

Нейровоспаление и нейродегенеративные процессы ассоциируют с последствиями черепно-мозговой травмы, инсульта, инфекции, а также с эпилептогенезом [77].

В настоящее время происходит интенсивный поиск лекарств, которые действительно предотвратят развитие эпилепсии у подверженных риску людей. Гормоны играют важную роль у детей и взрослых с эпилепсией. Было показано на животных моделях и в клинических исследованиях, что кортикостероиды, прогестерон, эстрогены и нейростероиды влияют на судорожную активность [60, 78].

Прогестерон обладает иммуномодулирующей активностью в эпилептогенных моделях [78, 79]. Антиэпилептогенный эффект прогестерона объясняется его преобразованием в нейростероиды, которые связываются с рецепторами ГАМК_A и усиливают процессы торможения в головном мозге.

Потенциальные терапевтические возможности нейростероидов обусловлены не только молекулярными механизмами прерывания эпилептогенеза, но и модуляцией нейровоспаления и нейрогенеза в головном мозге [77]. Например, аллопрегнанолон может уменьшить апоптотические последствия во время инсульта или черепно-мозговой травмы благодаря ингибированию митохондриальной

проницаемости [80, 81]. Было показано, что ГАМК-рецепторы модулируют выживаемость клеток, в частности в моделях с эксцитотоксичностью, таким образом, регуляция аллопрегнанолоном ГАМК_A-рецептора может иметь отношение к защитному действию прогестерона.

В многочисленных исследованиях выявлены и другие неклассические цитопротекторные эффекты прогестерона, в том числе на процессы миелинизации, пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов, что демонстрирует сложность его действия на ткани-мишени [82, 83].

Заключение

Прорывное развитие науки последние годы значительно расширило ключевые представления о действии половых гормонов за пределами репродуктивной сферы, генерировало поиск нового понимания психических расстройств и механизмов их развития, в том числе при заболеваниях мозга, а также привело к разработке новых терапевтических стратегий, использующих потенциал гормональных препаратов и нейростероидов.

Литература/References

- McHenry JA, Otis JM, Rossi MA et al. Hormonal control of a medial preoptic area social reward circuit. *Nat Neurosci* 2017; 20: 449–58. DOI: 10.1038/nn.4487.
- Tyborouska A, Volman I, Smeekens S et al. Testosterone during Puberty Shifts Emotional Control from Pulvinar to Anterior Prefrontal Cortex. *J Neurosci* 2016; 36 (23): 6156–64. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3874-15.2016.
- Bender RA, Zhou L, Vierk R et al. Sex-Dependent Regulation of Aromatase-Mediated Synaptic Plasticity in the Basolateral Amygdala. *J Neurosci* 2017; 37 (6): 1532–45. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1532-16.2016.
- Herting MM, Sowell ER. Puberty and structural brain development in humans. *Front Neuroendocrinol* 2017; 44: 122–37. DOI: 10.1016/j.yfrne.2016.12.003.
- Ma J, Huang S, Qin S et al. Progesterone for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD008409. DOI: 10.1002/14651858.CD008409.pub4.
- Csaba G. The Present and Future of Human Sexuality: Impact of Fetal Perinatal Hormonal Imprinting. *Sex Med Rev* 2017; 5 (2): 163–9. DOI: 10.1016/j.sxmr.2016.10.002.
- Juraska JM, Sisk CL, DonCarlos LL. Sexual differentiation of the adolescent rodent brain: hormonal influences and developmental mechanisms. *Horm Behav* 2013; 64 (2): 203–10. DOI: 10.1016/j.ybeh.2013.05.010.
- Sakaki M, Mather M. How reward and emotional stimuli induce different reactions across the menstrual cycle. *Soc Personal Psychol Compass* 2012; 6 (1): 1–17. DOI: 10.1111/j.1751-9004.2011.00415.x.
- Barber SJ, Opitz PC, Martins B et al. Thinking about a limited future enhances the positivity of younger and older adults' recall: support for socioemotional selectivity theory. *Memory Cognition* 2016; 44 (6): 869–82. DOI: 10.3758/s13421-016-0612-0.
- Nasbiro, K, Sakaki, M, Braskie MN, Mather M. Resting-state networks associated with cognitive processing show more age-related decline than those associated with emotional processing. *Neurobiol Aging* 2017.
- Duarte-Guterman P, Yagi S, Chow C, Galea LA. Hippocampal learning, memory, and neurogenesis: Effects of sex and estrogens across the lifespan in adults. *Horm Behav* 2015; 74: 37–52. DOI: 10.1016/j.ybeh.2015.05.024.
- Li M, Lu S, Wang G et al. Emotion, working memory, and cognitive control in patients with first-onset and previously untreated minor depressive disorders. *J Int Med Res* 2016; 44 (3): 529–41. DOI: 10.1177/0300060516639169.
- Losecaat Vermeer AB, Riečansk I, Eisenegger C. Competition, testosterone, and adult neurobehavioral plasticity. *Prog Brain Res* 2016; 229: 213–38. DOI: 10.1016/bs.pbr.2016.05.004.
- Opendak M, Briones BA, Gould E. Social behavior, hormones and adult neurogenesis. *Front Neuroendocrinol* 2016; 41: 71–86. DOI: 10.1016/j.yfrne.2016.02.002.
- Chen Z, Xi G, Mao Y et al. Effects of progesterone and testosterone on ICH-induced brain injury in rats. *Acta Neurochir (Suppl.)* 2011; 111: 289–93. DOI: 10.1007/978-3-7091-0693-8_48.
- De Sousa MB, Galvao AC, Sales CJ et al. Endocrine and Cognitive Adaptations to Cope with Stress in Immature Common Marmosets (*Callithrix jacchus*).

- brix jacbus): Sex and Age Matter. *Front Psychiatry* 2015; 6: 160. DOI: 10.3389/fpsy.2015.00160.
17. Akdis D, Saguner AM, Sbab K et al. Sex hormones affect outcome in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: from a stem cell derived cardiomyocyte-based model to clinical biomarkers of disease outcome. *Eur Heart J* 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx011.
 18. Clegg D, Hevener AL, Moreau KL et al. Sex Hormones and Cardiometabolic Health: Role of Estrogen and Estrogen Receptors. *Endocrinology* 2017. DOI: 10.1210/en.2016-1677.
 19. Pompili A, Arnone B, D'Amico M et al. Evidence of estrogen modulation on memory processes for emotional content in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 65: 94–101. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.12.013.
 20. Halaris A. Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease. *Curr Top Behav Neurosci* 2017; 31: 45–70. DOI: 10.1007/7854_2016_28.
 21. Handa RJ, Burgess LH, Kerr JE, O'Keefe JA. Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Horm Behav* 1994; 28 (4): 464–76.
 22. Goel N, Workman JL, Lee TT et al. Sex differences in the HPA axis. *Compr Physiol* 2014; 4 (3): 1121–55. DOI: 10.1002/cphy.c130054.
 23. Wang F, Perreira A. Neuromodulation, Emotional Feelings and Affective Disorders. *Mens Sana Monogr* 2016; 14 (1): 5–29. DOI: 10.4103/0973-1229.154533.
 24. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C et al. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev* 2012; 92 (3): 1235–316. DOI: 10.1152/physrev.00037.2010.
 25. Herde MK, Iremonger KJ, Constantin S, Herbison AE. GnRH neurons elaborate a long-range projection with shared axonal and dendritic functions. *J Neurosci* 2013; 33 (31): 12689–97. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0579-13.2013.
 26. Goodman RL, Coolen LM, Lebnan MN. A role for neurokinin B in pulsatile GnRH secretion in the ewe. *Neuroendocrinology* 2014; 9 (1): 18–32. DOI: 10.1159/000355285.
 27. Roa J, Tena-Sempere M. Connecting metabolism and reproduction: roles of central energy sensors and key molecular mediators. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 397 (1–2): 4–14. DOI: 10.1016/j.mce.2014.09.027.
 28. Beijers R, Buitelaar JK, de Weerth C. Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014; 23 (10): 943–56. DOI: 10.1007/s00787-014-0566-3.
 29. Wood CE, Walker CD. Fetal and Neonatal HPA Axis. *Compr Physiol* 2015; 6 (1): 33–62. DOI: 10.1002/cphy.c150005.
 30. Sharpley CF, Bitsika V, Andronicos NM, Agnew LL. Further evidence of HPA-axis dysregulation and its correlation with depression in Autism Spectrum Disorders: Data from girls. *Physiol Behav* 2016; 167: 110–7. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.09.003.
 31. Keller J, Gomez R, Williams G et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry* 2017; 22 (4): 527–36. DOI: 10.1038/mp.2016.120.
 32. Dalvie S, Fabbri C, Ramesar R et al. Glutamatergic and HPA-axis pathway genes in bipolar disorder comorbid with alcohol- and substance use disorders. *Metab Brain Dis* 2016; 31 (1): 183–9. DOI: 10.1007/s11011-015-9762-1.
 33. Uzunova G, Pallanti S, Hollander E. Excitatory/inhibitory imbalance in autism spectrum disorders: Implications for interventions and therapeutics. *World J Biol Psychiatry* 2016; 17 (3): 174–86. DOI: 10.3109/15622975.2015.1085597.
 34. Belda X, Fuentes S, Daviu N et al. Stress-induced sensitization: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and beyond. *Stress* 2015; 18 (3): 269–79. DOI: 10.3109/10253890.2015.1067678.
 35. Häggström M, Richfield D. Diagram of the pathways of human steroidogenesis. *Wiki J Med* 2014; 1 (1). DOI: 10.15347/wjm/2014.005.
 36. Schumacher M, Mattem C, Ghomari A et al. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors. *Prog Neurobiol* 2014; 113: 6–39. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.09.004.
 37. Gunn BG, Brown AR, Lambert JJ, Belelli D. Neurosteroids and GABA receptor interactions: a focus on stress. *Front Neurosci* 2011; 131 (5). DOI: 10.3389/fnins.2011.00131.
 38. Patte-Mensah C, Kappes V, Freund-Mercier MJ et al. Cellular distribution and bioactivity of the key steroidogenic enzyme, cytochrome P450side chain cleavage, in sensory neural pathways. *J Neurochem* 2003; 86 (5): 1233–46. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.01935.x.
 39. Rossetti MF, Cambiasso MJ, Holschbach MA, Cabrera R. Oestrogens and Progesteragens: Synthesis and Action in the Brain. *J Neuroendocrinol* 2016; 28 (7). DOI: 10.1111/jne.12402.
 40. Carta MG, Bhat KM, Preti A. GABAergic neuroactive steroids: a new frontier in bipolar disorders? *Behav Brain Funct* 2012; 8: 61. DOI: 10.1186/1744-9081-8-61.
 41. Reddy DS, Estes WA. Clinical Potential of Neurosteroids for CNS Disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2016; 37 (7): 543–61. DOI: 10.1016/j.tips.2016.04.003.
 42. Tang FR, Loke WK, Ling EA. Comparison of status epilepticus models induced by pilocarpine and nerve agents – a systematic review of the underlying aetiology and adopted therapeutic approaches. *Curr Med Chem* 2011; 18 (6): 886–99. DOI: 10.2174/092986711794927720.
 43. Wang Y, Oguntayo S, Wei Y et al. Neuroprotective effects of imidazenil against chemical warfare nerve agent soman toxicity in guinea pigs. *Neurotoxicology* 2012; 33 (2): 169–77. DOI: 10.1016/j.neuro.2011.12.018.
 44. Wright DW, Yeatts SD. Very early administration of progesterone for acute traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2014; 371 (26): 2457–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1404304.
 45. Crowley T, Cryan JF, Downer EJ, O'Leary OF. Inhibiting neuroinflammation: The role and therapeutic potential of GABA in neuro-immune interactions. *Brain Behav Immun* 2016; 54: 260–77. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.02.001.
 46. Sieghart W. Allosteric modulation of GABA receptors via multiple drug-binding sites. *Adv Pharmacol* 2015; 72: 53–96. DOI: 10.1016/bs.apba.2014.10.002.
 47. Labombarda F, Garcia-Ovejero D. Give progesterone a chance. *Neural Regen Res* 2014; 9 (15): 1422–4. DOI: 10.4103/1673-5374.139456.
 48. Selye H. Stress and disease. *Science* 1955; 122: 625–31. DOI: 10.1126/science.1223171.625.
 49. Harrison NL, Simmonds MA. Modulation of the GABA receptor complex by a steroid anaesthetic. *Brain Res* 1984; 323 (2): 287–92.
 50. Olsen RW, Sieghart W. GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology* 2009; 56 (1): 141–8. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.045.
 51. Longone P, di Michele F, D'Agati E et al. Neurosteroids as neuromodulators in the treatment of anxiety disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011; 2: 55. DOI: 10.3389/fendo.2011.00055.
 52. Wirth MM. Beyond the HPA axis: progesterone-derived neuroactive steroids in human stress and emotion. *Front. Endocrinol* 2011. <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00019>
 53. Kinch MS. An analysis of FDA-approved drugs for pain and anesthesia. *Drug Discov Today* 2015; 20: 3–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2014.09.002>
 54. Tirdei A, Poljak L. Neurosteroids, GABA receptors and neurosteroid based drugs: are we witnessing the dawn of the new psychiatric drugs? *Endocrine Oncol Metabolism* 2016; 2 (1): 60–71. DOI: 10.21040/eom/2016.2.7.
 55. Skolnick P. Anxiolytic drugs: On a quest of holly grail. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 611–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2012.08.003>
 56. Choi YM, Kim KH. Etifoxine for pain patients with anxiety. *Korean J Pain* 2015; 28: 4–10. <http://dx.doi.org/10.3344/kjp.2015.28.14>
 57. Wang D, Tian Z, Guo Y et al. Anxiolytic-like effects of translocator protein (TSPO) ligand ZBD-2 in an animal model of chronic pain. *Mol Pain* 2015; 11: 1–10. <http://dx.doi.org/10.1186/s12990-015-0013-6>
 58. Barron AM, Garcia-Segura LM, Caruso D et al. Ligand for translocator protein reverses pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2013; 33: 8891–7. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1350-13.2013>
 59. Scholz R, Caramoy A, Bbuckory MB et al. Targeting translocator protein (18 kDa) (TSPO) dampens pro-inflammatory microglia reactivity in the retina and protects from degeneration. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 201. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-015-0422-5>
 60. Reddy DS. Neurosteroids: Endogenous Role in the Human Brain and Therapeutic Potentials. *Prog Brain Res* 2010; 186: 113–37. DOI: 10.1016/B978-0-444-53630-3.00008-7.
 61. Svob Strac D, Vlavinic J, Samardzic J et al. Effects of acute and chronic administration of neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate on neuronal excitability in mice. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 1201–15. DOI: 10.2147/DDDT.S102102.eCollection2016.
 62. Toy D, Namgung U. Role of Glial Cells in Axonal Regeneration. *Exp Neurobiol* 2013; 22 (2): 68–76. DOI: 10.5607/en.2013.22.2.68.

63. Robertson CL, Fidan E, Stanley RM et al. Progesterone for Neuroprotection in Pediatric Traumatic Brain Injury. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16 (3): 236–44. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000323.
64. Skolnick BE, Maas AI, Narayan RK et al. A Clinical Trial of Progesterone for Severe Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med* 2014; 371: 2467–76. DOI: 10.1056/NEJMoa1411090.
65. Shen L, Saykin AJ, Kim S et al. Comparison of manual and automated determination of hippocampal volumes in MCI and early AD. *Brain Imaging Behav* 2010; 4 (1): 86–95. DOI: 10.1007/s11682-010-9088-x.
66. Maguire J, Mody I. Steroid Hormone Fluctuations and GABAAR Plasticity. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 (Suppl. 1): S84–S90. DOI: 10.1016/j.psypneuen.2009.06.019.
67. Longone P, di Michele F, D'Agati E et al. Neurosteroids as Neuromodulators in the Treatment of Anxiety Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011; 2: 55. DOI: 10.3389/fendo.2011.00055.
68. Licheri V, Talani G, Gorule AA et al. Plasticity of GABAA Receptors during Pregnancy and Postpartum Period: From Gene to Function. *Neural Plast* 2015; 2015: 170435. DOI: 10.1155/2015/170435.
69. Uzunova V, Sampson L, Uzunov DP. Relevance of endogenous 3 α -reduced neurosteroids to depression and antidepressant action. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 186 (3): 351–61. DOI: 10.1007/s00213-005-0201-6.
70. Carta MG, Bhat KM, Preti A. GABAergic neuroactive steroids: a new frontier in bipolar disorders? *Behav Brain Funct* 2012; 8: 61. DOI: 10.1186/1744-9081-8-61.
71. Liu W, Ge T, Leng Y et al. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plasticity* 2017. Art. ID 6871089, 11 p <https://doi.org/10.1155/2017/6871089>.
72. Velišková J, DeSantis KA. Sex and Hormonal Influences on Seizures and Epilepsy. *Horm Behav* 2013; 63 (2): 267–77. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2012.03.018.
73. Bramble MS, Roach L, Lipson A et al. Sex-Specific Effects of Testosterone on the Sexually Dimorphic Transcriptome and Epigenome of Embryonic Neural Stem/Progenitor Cells. *Sci Reports* 2016; 6: Art. 36916. DOI: 10.1038/srep36916.
74. Blaschko SD, Cunha GR, Baskin LS. Molecular Mechanisms of External Genitalia Development. *Differentiation* 2012; 84 (3): 261–8. DOI: 10.1016/j.diff.2012.06.003.
75. Bartke A, Klemcke H, Amador A. Effects of testosterone, pregnenolone, progesterone and cortisol on pituitary and testicular function in male golden hamsters with gonadal atrophy induced by short photoperiods. *J Endocrinol* 1981; 90 (1): 97–102.
76. Stuart Tobet SJ, Gabriel Knoll JG, Hartsborn C et al. Brain sex differences and hormone influences. A moving experience? *J Neuroendocrinol* 2009; 21 (4): 387–92. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2009.01834.x.
77. Webster KM, Sun M, Crack P et al. Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury. *J Neuroinflamm* 2017; 14: 10. DOI: 10.1186/s12974-016-0786-1.
78. Reddy DS. Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 115. DOI: 10.3389/fncel.2013.00115.
79. Zeng Y, Zhang Y, Ma J, Xu J. Progesterone for Acute Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Published: October 16, 2015. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0140624>*
80. De Nicola AF, Labombarda F, Deniselle MC et al. Progesterone neuroprotection in traumatic CNS injury and motoneuron degeneration. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 173–87. DOI: 10.1016/j.yfrne.2009.03.001.
81. Cheng G, Kong R, Zhang L, Zhang J. Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeted multipotential therapeutic strategies. *Br J Pharmacol* 2012; 167 (4): 699–719. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02025.x.
82. Singh M, Chang Su C, Selena NS. Non-genomic mechanisms of progesterone action in the brain. *Front Neurosci* 2013; 7: 159. DOI: 10.3389/fnins.2013.00159.
83. Nin MS, Martinez LA, Pibiri F et al. Neurosteroids reduce social isolation-induced behavioral deficits: a proposed link with neurosteroid-mediated upregulation of BDNF expression. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011; 2: 73. DOI: 10.3389/fendo.2011.00073.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стеняева Наталья Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния андрологии и урологии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: nataliasten@mail.ru
Хритинин Дмитрий Федорович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и наркологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»
Григорьев Вячеслав Юрьевич – студент 6-го курса лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»
Кузмин Андрей Александрович – канд. мед. наук, рук. стационара дневного пребывания ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова»