

ВПЛИВ АНДРОГЕНІВ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ ЛАНОК  
СОМАТИЧНОЇ РЕФЛЕКТОРНОЇ ДУГИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

tkachenkoss@i.ua

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом НДР «Механізми функціонування центральної та периферичної нервової системи за нормальних та патологічних умов», № державної реєстрації 0114U000932.

Останнім часом зростає кількість свідчень того, що тестостерон у чоловіків грає головну роль не тільки в аспектах репродуктивної фізіології, але також в забезпеченні м'язової і кісткової маси, еритропоезі і навіть в метаболізмі глюкози та ліпідів [1,2,3]. Крім того, є дослідження, згідно з якими багато нейронів а також гліальні клітини експресують рецептори до андрогенів [4,5,6,7,8]. Мета цього огляду – проаналізувати відомі дані про вплив андрогенів на ланки сегментарної рефлексорної дуги.

Дослідження в ряді моделей *in vitro* і *in vivo* показали, що стероїдні гормони, крім класичної геномної моделі дії, можуть впливати на перебіг клітинних процесів негеномним шляхом [6]. Наприклад, стероїдні рецептори здатні активувати внутрішньоклітинні сигнальні молекули.  $Ca^{2+}$  функціонує як всюдисуща друга мессенджерна молекула і модуляція внутрішньоклітинних рівнів  $Ca^{2+}$  впливає на широкий спектр клітинних процесів, включаючи клітинну проліферацію, апоптоз, некроз, рухливість та експресію генів [6].

Андрогени можуть взаємодіяти з внутрішньоклітинними регуляторами кальцію. Подальший ефект впливу андрогенів – швидка зміна  $[Ca^{2+}]$  [6]. І оскільки модуляція рівня кальцію є досить швидкою реакцією, яка відбувається протягом від декількох секунд до декількох хвилин, припускається, що андроген повинен зв'язуватися з якимось рецептором на верхній клітині для досягнення цього результату [9].

Андроген індукуваний  $[Ca^{2+}]$  може бути здатний регулювати активацію андрогенових рецепторів (AR), оскільки збільшені рівні  $[Ca^{2+}]$  стимулюють зв'язування андрогенів з AR. Крім того, андрогени можуть активувати кальційзалежні кінази, такі як ERK або Src, які можуть фосфорилувати AR та активувати їх діяльність. Проте, стійке підвищення рівня  $[Ca^{2+}]$ , виявлене при використанні іонофорів  $Ca^{2+}$  або інгібіторів  $Ca^{2+}$ -АТФази, зменшує експресію AR. Тому функціональне значення андроген-індукованих негеномних  $Ca^{2+}$ -сигналів, зокрема, щодо експресії генів і функції клітин, не до кінця зрозумілі [6].

Вивчення транскрипції андрогенових рецепторів *in vitro*, з використанням зеленого флуоресцентного білка, білка-андрогенового рецептора демонструє, що рецептор є переважно цитоплазматичним за відсутності гормону і швидко переноситься в ядро після застосування тестостерону [10].

На ультраструктурному рівні позаядерна AR-імунореактивність спостерігається в цитоплазмі аксонів, а не в аксолемі. До того ж, ультраструктурні дослідження показали наявність позаядерних AR

в дендритах та астроцитах. Кастрація щурів-самців призводила до майже повної втрати позаядерних AR [11].

Андрогени мають специфічний сайт зв'язування на нейротрансмітерних рецепторах, зокрема рецепторі гамма-аміномасляної кислоти А (GABAA). Зв'язування з GABAA рецепторами модулює активність нейронів за допомогою змін постсинаптичного гальмування, ймовірно, через вплив на хлорний трансмембранний струм. Застосування гормональної терапії також призводить до швидкої негативної і позитивної дії на інші мембранні рецептори, пов'язані з іонними каналами, включаючи рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA) гліцинові і нікотинові рецептори, а також рецептори, пов'язані з G-білками. Також добре відомо, що збудливість нейронів, опосередкована іонними каналами, модульована локальними нейроактивними стероїдами [6].

Андрогени, які діють через AR, можуть виступати важливими нейротрофічними факторами для розвитку м'язів; отже, втрата нормальної функції рецепторами для андрогенів з виникненням нових шкідливих функцій полі-AR може сприяти нейродегенерації та м'язовій атрофії [7].

Інший розлад, який було приписано порушенню андрогенної чутливості через поліморфізм AR – це хвороба Кеннеді або м'язова атрофія хребта, що характеризується у дорослому віці спадковими нервово-м'язовими розладами та проксимальною м'язовою слабкістю через дегенерацію мотонейронів. Ця прогресуюча нейродегенеративна хвороба викликана генетичною експансією поліглутамінового рецептора андрогенів [9].

До числа позитивних ефектів андрогенів відносять їх анаболічна дія на м'язи [2]. Є дані, що демонструють позитивний ефект від замісної терапії тестостероном при спинномозковій травмі на розмір м'язів без традиційного перенавантаження. Механізми, відповідальні за збільшення розміру м'язів в результаті гормонзамісної терапії багато в чому залишаються нез'ясованими. Позитивний ефект від застосування тестостерону проявляється в збереженні існуючих м'язових білків, а не в гіпертрофічних реакціях, які, як вважається, викликаються дією інших андрогенів [12].

Андрогени також регулюють рівні BDNF (нейротрофічний фактор головного мозку) в м'язах-мішенях як SNB (спинномозкові ядра m. Bulbocavernosus), так і в квадрицепсах. Цікаво, що кастрація збільшувала рівень BDNF в м'язах-мішенях SNB, але зменшувала BDNF в чотириголовому м'язі, і в обох системах лікування тестостероном відновлювало рівні BDNF до рівня гонадо-інтактних тварин [13].

Обробка пропионатом тестостерону значно зменшувала втому діафрагмального м'язу під час серійної нервової стимуляції: збільшувалась ізоме-

трична генерація сили і значно зменшувався внесок порушення нервово-м'язової передачі в периферичну діафрагмальну втому [14].

Цікаво, що андрогени зменшують внесок порушення нервово-м'язової передачі в розвиток втоми діафрагми при стимуляції, що повторюється, переважно за рахунок швидкодіючих нейромоторних одиниць, тоді як на одиниці, що містять волокна типу I або IIa застосування гормональної терапії впливу не здійснювало [14].

Існує лабораторне підтвердження, що лікування фармакологічним тестостероном підвищує рівень мРНК, що кодує синтез холинацетилтрансферази (ХАТ) в мотонейронах спинного мозку у дорослих самців щурів. Збільшення вмісту ХАТ мРНК в мотонейронах може потенційно призводити до збільшення рівня активності ХАТ на терміналі аксона, тим самим збільшуючи пресинаптичну здатність до синтезу ацетилхоліну [14].

Після травми периферичних нервів синапси відходять від аксотомізованих мотонейронів. Помірні щоденні фізичні вправи, які сприяють регенерації аксонів зрізаних периферичних нервів, також впливають на цю синаптичну десорбцію. Застосування андрогенів у кастрованих тварин призводило до значного і тривалого збільшення BDNF експресії в лицьових мотонейронах і зменшило кількість синаптичних відходів після пересадки лицьового нерва, а також прискорення регенерації аксону. Так, в центральній нервовій системі, лікування пропіонатом тестостерону значно зменшувало кількість синаптичних відходів і значення середньої ширини синапсів, що залишились, у моделі перетину лицьового нерва дорослого хом'яка-самця. Було виявлено аналогічне скорочення втрат синапсів після лікування тестостероном у самців щурів, схильних до хронічного стресу. Всі ці ефекти андрогенів вимагають передачі сигналів через андрогенові рецептори [15]. Як поєднання активності і андрогенів може сприяти збільшенню експресії і секреції мотонейронами BDNF точно не відомо, як і зв'язок між сигналізацією BDNF через рецептор *trkB* та експресією молекул клітинної адгезії, що беруть участь в синаптичній стабілізації [15]. У свою чергу, кастрація зменшує як розмір, так і кількість синаптичних контактів на мотонейронах [16].

З дією тестостерону також пов'язане збільшення розміру соми нейронів, зростання нейритів, пластичність і синаптогенез. Гормон зменшує ступінь пошкодження спинного мозку *in vitro* [17].

Нейротрофічні фактори і стероїдні гормони взаємодіють у процесах регулювання різних нейронних процесів, таких як розростання нейритів, диференціація і нейропротекція. Коекспресія рецепторних білків і мРНК стероїдних гормонів і нейротрофіків, а також їх взаємна регуляція забезпечує необхідні субстрати для таких взаємодій [13].

Андрогени взаємодіють з BDNF під час розвитку, регулюючи процеси апоптозу; регулюють експресію BDNF і його рецептора *trkB* в спінальних мотонейронах. Також андрогени взаємодіють з BDNF після травми, впливаючи на розмір соми, морфологію дендритів і регенерацію аксона. Так, встановлено, що розмір соми нейронів SNB регулюється андрогенами під впливом контакту мотонейрона з м'язами мішенями SNB [13].

Застосування тестостерону з лікувальною метою захищає мотонейрони від атрофії, викликані загибеллю прилеглих мотонейронів. Гормональна терапія тестостероном також запобігає зниженню рухової активності, так як, на додаток до відновлення нормальної дендритної морфології, відновлює здатність системи активізувати рекрутинг нейромоторних одиниць [18].

Тестостерон індукує внутрішньоклітинні коливання рівня  $Ca^{2+}$  в цитозолі та ядрі, які є важливим посередником таких процесів як ріст нейритів. У кількох моделях клітин, використовуючи різні апоптотичні стимули, було показано, що збільшення внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$  може викликати апоптоз. Тестостерон може індукувати залежні від концентрації  $Ca^{2+}$  сигнали. При низьких концентраціях (100 nM), тестостерон продукує внутрішньоклітинні  $Ca^{2+}$ -коливання, які можуть бути важливим фізіологічним механізмом дії андрогену в нейронах. Коли концентрація тестостерону збільшується, коливальний патерн втрачається, а з'являються перехідні і тривалі відповіді. Ці викликані тестостероном сигнали тривалого підвищення внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$  достатні, щоб ініціювати апоптоз [19].

Існують дослідження, згідно з якими андрогени істотно сприяють реорганізації нейронних ланцюгів спинного мозку дорослих особин, зокрема, мають вирішальне значення для підтримки організації синаптичних входів спінальних мотонейронів. Так, наприклад, середнє значення загальної площі синаптичних контактів на мембрані соми і проксимальних ділянок дендритів мотонейронів SNB через 4 тижні після кастрації дорослих самців щурів знижувалось до 30%, що запобігалось застосуванням замісної гормональної терапії. Також виявлено, що андроген контролює довжину дендритів SNB мотонейронів в спинному мозку дорослих щурів [4].

Андрогени забезпечують нейропротекцію нейронів ЦНС від викликаного нестачею ростових факторів апоптозу. Нейропротекторні ефекти проявляються при фізіологічній концентрації гормону та обумовлені взаємодією з рецепторами андрогенів [20].

Деякі дані свідчать про те, що нейропротекція андрогенів може бути опосередкована послабленням окисного стресу [21].

Виявлено зворотну кореляцію між зниженням рівня тестостерону і збільшенням активності ферменту NADPH-діафори, надлишок якого веде до підвищення синтезу супероксид-аніону, стимулюючого окислювальний стрес, що в свою чергу може викликати апоптоз нейронів [1].

Протягом усього життя андрогени захищають мотонейрони від загибелі, викликані травмою аксонів. Мотонейрони що виживають також показують регресивні зміни в їх нейритах, як в результаті прямого аксонального пошкодження, так і в наслідок втрати сусідніх мотонейронів. Лікування андрогенами підвищує здатність мотонейронів відновлюватися після цих регресивних змін і відновлювати як аксони, так і дендрити, відновлюючи нормальну нервово-м'язову функцію. Застосування тестостерону збільшує швидкість регенерації аксонів без зниження затримки до утворення відростків [22].

Відомо, що клітини-сателіти скелетних м'язів продукують нейротрофічний фактор головного мозку

(BDNF), а рівень, разом з його рецептором TrkB, контролюється андрогенами, щонайменше, в деяких мотонейронах. Вважається, що BDNF, що виробляється м'язами, діє як ретроградно транспортуємий трофічний фактор для підтримки мотонейронів протягом усього їхнього життя [16].

*In vivo* BDNF може індукувати ріст аксонів пошкоджених мотонейронів (після аксонотомії периферичних нервів) і взаємодіє з андрогеном для підтримки нормальної довжини дендритів мотонейронів [16].

Крім того, андрогени контролюють рівні білка BDNF в дендритах мотонейрона та в їх глутаматергічних аферентах, багато з яких експресують TrkB, що вказує на те, що опосередкована андрогенами сигналізація BDNF може підтримувати збуджуючі входи в мотонейрони. Більш того, BDNF регулює експресію AR в самому мотонейроні [16].

Тестостерон має нейропротекторний ефект в нервових волокнах і дефіцит тестостерону може призводити до різних форм дегенерації нервів, що може в кінцевому результаті призводити навіть до анатомічних змін [5].

Так, кастрація призводить до значного збільшення площі поперекового перерізу аксонів в порівнянні з даними показником у тварин контрольної групи, оброблених тестостероном. Якісно спостерігаються ознаки дегенерації нервів, особливо мієліну, дегенерація оболонки. Статистично значимі зміни в товщині мієлінової оболонки не відзначалися, проте спостерігалася тенденція до зниження щільності розташування волокон в нервах [5].

Крім того, продемонстрований сильний ремієлінізуючий ефект тестостерону, обумовлений взаємодією з рецепторами для андрогенів, в курізонової моделі стійкої демієлінізації, де не може бути виявлено спонтанне відновлення мієліну [8].

Тестостерон проявляє свої ефекти на двох рівнях: 1) структурно-модулюючі клітинні процеси, які впливають на цитоскелет та, в свою чергу, радіальне зростання аксона; 2) молекулярно-модулююча спрямованість аксонного транспорту в залежності від дози і тривалості застосування [23].

Тестостерон порушує кінезин-опосередкований транспорт та призводить до накопичення білка кінезину, нитевидного актину і мітохондрій в клітинах. Цей процес призводить до зміни клітинної морфології та може викликати задуху аксонів або зменшення біодоступності компонентів, необхідних для функціонування синапсу, приводячи до нейронної дисфункції [16].

Андрогени можуть впливати на оборот цитоскелетної матриці, відповідальної за структуру аксона. У зв'язку з цим відомо, що фосфорилування як С-кінцевих областей, так і головного домену нейрофіламентів сприяє регулюванню взаємодій нейрофіламентів один з одним, нейрофіламентів з мікротрубочками і взаємодіями між мікротрубочками та моторними білками, останні відповідальні за аксональний транспорт. Ці процеси можуть модулювати динаміку утворення нейрофіламентної цитоскелетної решітки, що підтримує зрілі аксони Андрогени можуть модулювати залежні від фосфорилування зміни активності білка за допомогою AR-залежної активації сигнальної трансдукції мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK / ERK). Андрогенні рецептори також можуть здійснювати швидкий негеномний вплив за допомогою швидкого підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію ( $Ca^{2+}$ ) [6,11]. Завдяки цим двом різним механізмам андроген може стимулювати розширення аксона, розгалуження аксонів та аксональне радіальне зростання [19]. Можливо, андрогени впливають переважно на діаметр аксона і розгалуження аксонів, імовірно, шляхом активації окремих ефекторних шляхів. Є припущення, що тестостерон, індукуючи фосфорилування нейрофіламентів, може частково відповідати за кількість нейрофіламентів аксонів, що піддаються переносу, і при цьому – оберт цитоскелетної матриці, відповідальної за радіальне зростання аксонів [23].

*In vitro*, вплив на зростання аксонального радіуса може бути модульовано андрогенами за допомогою прямої активації AR без взаємодії з гліальними клітинами. З іншого боку, відсутність пов'язаних з андрогеном ефектів на діаметр немієлінізованих аксонів, які спостерігаються в експериментах *in vivo*, свідчить про те, що в мієлінізованих аксонах андрогени можуть впливати на діаметр аксона як безпосередньо (через AR, діючий на цитоскелет), так і опосередковано (через мієлін, діючий на цитоскелет) [23].

Таким чином, безпосередньо через мембранні або ядерні рецептори, чи опосередковано метаболічними ефектами, андрогени здійснюють вплив на усі ланки соматичної рефлекторної дуги. Проте, дуже мало досліджень демонструють особливості їх функціонування *in vivo*, а електрофізіологічні дослідження майже не проводились, що створює підґрунтя для подальших пошуків відповідей на питання впливу чоловічих статевих гормонів на нервову систему.

### Література

1. Dmitrieva OA, Sherstiuik BV. Vliyanie stress-indutsirovannoho snizheniia urovnia testosterona na histokhimicheskie izmeneniia polovoykh orhanov krys. Pacific Medical Journal. 2007;3:55-7. [in Russian].
2. Rozhivanov RV. Sindrom hipohonadizma u muzhchin. Ozhirenie i metabolizm. 2014;2:30-4. [in Russian].
3. Yassin AA, Saad F, Gooren LJ. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. Andrologia. 2008;40:259-64.
4. Matsumoto A, Micevych PE, Arnold AP. Androgen regulates synaptic input to motoneurons of the adult rat spinal cord. J. Neurosci. 1988b;8:4168-76.
5. Armagan A, Hatsushi K, Toselli P. The effects of testosterone deficiency on the structural integrity of the penile dorsal nerve in the rat. International Journal of Impotence Research. 2008;20:73-8.
6. Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ. Non-genomic Actions of Androgens. Front Neuroendocrinol. 2008 May;29(2):169-81.
7. Beitel LK, Alvarado C, Mokhtar S. Mechanisms mediating spinal and bulbar muscular atrophy: investigations into polyglutamine-expanded androgen receptor function and dysfunction. Frontiers in Neurology. 2013;53(4):1-16.

8. Hussain R, Ghomari AM, Bielecki B. The neural androgen receptor: a therapeutic target for myelin repair in chronic demyelination. *Brain a journal of neurology*. 2013;136:132-46.
9. Narayanan R, Mohler ML, Bohl CE. Selective androgen receptor modulators in preclinical and clinical development. *The Open Access Journal of the Nuclear Receptor Signaling Atlas*. 2008;6:1-26.
10. Reddy RC, Amodei R, Estill CT. Effect of testosterone on neuronal morphology and neuritic growth of fetal lamb hypothalamus-preoptic area and cerebral cortex in primary culture. *PLoS ONE*. 2015;10(6):1-10.
11. Sarkey S, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Classical androgen receptors in non-classical sites in the brain. *Horm Behav*. 2008 May;53(5):753-64.
12. Gregory CM, Vandenborne K, Huang HFS. Effects of testosterone replacement therapy on skeletal muscle after spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2003;41:23-8.
13. Verhovshek T, Rudolph LM, Sengelaub DR. BDNF and androgen interactions in spinal neuromuscular systems. *Neuroscience*. 2013 June 3;239:103-14.
14. Blanco CE, Zhan WZ, Fang YH, Sieck GC. Exogenous testosterone treatment decreases diaphragm neuromuscular transmission failure in male rats. *J Appl Physiol*. 2001;90:850-6.
15. Liu C, Ward PJ, English AW. The Effects of Exercise on Synaptic Stripping Require Androgen Receptor Signaling. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e98633.
16. Fargo KN, Galbiati M, Foecking EM. Androgen regulation of axon growth and neurite extension in motoneurons. *Horm Behav*. 2008 May;53(5):716-28.
17. Biatek M, Zaremba P, Borowicz KK. Neuroprotective role of testosterone in the nervous system. *Pol. J. Pharmacol*. 2004;56:509-18.
18. Fargo KN, Foster AM, Sengelaub DR. Neuroprotective effect of testosterone treatment on motoneuron recruitment following the death of nearby motoneurons. *Dev Neurobiol*. 2009 October;69(12):825-35.
19. Estrada M, Varshney A, Ehrlich BE. Elevated testosterone induces apoptosis in neuronal cells. *J. Biological chemistry*. 2006;281(35):25492-501.
20. Hammond J, Le Q, Goodyer C. Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons. *Journal of Neurochemistry*. 2001;77:1319-26.
21. Pike CJ, Carroll JC, Rosario ER. Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2009 July;30(2):239-58.
22. Fargo KN, Foecking EM, Jones KJ. Neuroprotective actions of androgens on motoneurons. *Front Neuroendocrinol*. 2009 July;30(2):130-41.
23. Pesaresi M, Soon-Shiong R, French L. Axon diameter and axonal transport: In vivo and in vitro effects of androgens. *Neuroimage*. 2015 July 15;115:191-201.

### ВПЛИВ АНДРОГЕНІВ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ ЛАНОК СОМАТИЧНОЇ РЕФЛЕКТОРНОЇ ДУГИ

Родинський О. Г., Ткаченко С. С., Маража І. О., Романенко Л. А., Княжева О. В.

**Резюме.** Тестостерон у чоловіків грає головну роль не тільки в аспектах репродуктивного здоров'я, але також в забезпеченні м'язової і кісткової маси, еритропоезі, а також в метаболізмі глюкози та ліпідів. Крім того, є дослідження, згідно з якими багато нейронів та гліальних клітин експресують як ядерні, так і мембранні рецептори до андрогенів. Мета цього огляду – проаналізувати відомі дані про вплив андрогенів на ланки соматичної рефлексорної дуги.

**Ключові слова:** тестостерон, андрогени, рецептори, нервова система, нейрон, аксон.

### ВЛИЯНИЕ АНДРОГЕНОВ НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СОМАТИЧЕСКОЙ РЕФЛЕКТОРНОЙ ДУГИ

Родинский А. Г., Ткаченко С. С., Маража И. А., Романенко Л. А., Княжева Е. В.

**Резюме.** Тестостерон у мужчин играет главную роль не только в аспектах репродуктивного здоровья, но также в обеспечении мышечной и костной массы, эритропоеза, а также в метаболизме глюкозы и липидов. Кроме того, есть исследования, согласно которым многие нейроны и глиальные клетки экспрессируют как ядерные, так и мембранные рецепторы к андрогенам. Цель этого обзора – проанализировать известные данные о влиянии андрогенов на звенья соматической рефлексорной дуги.

**Ключевые слова:** тестостерон, андрогены, рецепторы, нервная система, нейрон, аксон.

### INFLUENCE OF ANDROGENS ON THE FUNCTIONING OF THE SOMATIC REFLEX ARC

Rodinsky A. G., Tkachenko S. S., Marazha I. A., Romanenko L. A., Knyazheva E. V.

**Abstract.** Many neurons and glial cells express androgen receptors. Research in a number of models in vitro and in vivo has shown that steroid hormones, in addition to the classical genomic model of action, can influence the course of cellular processes by non-genes. Androgens can interact with intracellular calcium regulators. A further effect of androgens is the rapid change  $[Ca^{2+}]_i$ .  $Ca^{2+}$  functions as an omnipresent second messenger molecule and the modulation of intracellular  $Ca^{2+}$  levels affects a wide range of cellular processes, including cell proliferation, apoptosis, necrosis, mobility, and gene expression. The androgen receptor is predominantly cytoplasmic in the absence of a hormone and is rapidly transmitted to the nucleus after application of testosterone. Androgens acting through androgen receptors may be important neurotrophic factors for muscle development. There is evidence of a positive effect of testosterone substitution therapy with spinal cord injury on muscle size without traditional overload. Androgens reduce the contribution of neuromuscular transmission to the development of the fatigue of the diaphragm with repetitive stimulation, mainly due to high-speed neuromotor units, whereas in units containing fibers of type I or IIa, hormonal therapy has no effect. There is a laboratory confirmation that treatment with pharmacological testosterone increases the level of mRNA encoding the synthesis of choline acetyltransferase (HAT) in motor neurons of the spinal cord in adult male rats. An increase in the content of HAT mRNA in motor carriers can potentially lead to an increase in the activity of the HAT on the axon terminal, thereby increasing the presynaptic ability to synthesize acetylcholine. The use of androgens in castrated animals resulted in a significant and prolonged increase in BDNF expression in the facial motor neurons and reduced the amount of synaptic waste after facial nerve transplantation, as well as the acceleration of axon regeneration. The effect of testosterone is also associated with an increase in the size of the catheter neurons, the growth of neurites, ductility and synaptogenesis. The hormone reduces the degree of damage to the spinal cord in vitro.

Neurotrophic factors and steroid hormones interact in the processes of regulation of various neuronal processes, such as the growth of neurites, differentiation and neuroprotection. The use of testosterone for therapeutic purposes protects motor neurons from atrophy caused by the death of adjacent motor neurons.

There are studies that androgens greatly contribute to the reorganization of the neural chains of the spinal cord of adults, in particular, are crucial for maintaining the organization of synaptic inputs of spinal motor neurons. Androgens provide neuroprotection of CNS neurons due to the lack of growth factors in apoptosis. Androgens can affect the turnover of a cytoskeleton matrix responsible for the structure of the axon. Testosterone has a neuroprotective effect in nerve fibers and the testosterone deficiency can lead to various forms of degeneration of the nerves, which may ultimately result in even anatomical changes. Neuroprotective effects are manifested at the physiological concentration of the hormone and due to the interaction with the receptors of androgens. Some data suggest that neuroprotection of androgens may be mediated by the mitigation of oxidative stress. Thus, directly through membrane or nuclear receptors, or indirectly by metabolic effects, androgens affect all the links in the somatic reflex arc. However, very few studies show the peculiarities of their functioning, in vivo, and electrophysiological studies have almost not been conducted, which provides the basis for further searches for answers to questions about the influence of male sex hormones on the nervous system.

**Key words:** testosterone, androgens, receptors, nervous system, neuron, axon.

*Рецензент – проф. Міщенко І. В.*

*Стаття надійшла 22.01.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-65-70

UDC 616.832-004.2

*Filenko B. M., Roiko N. V., Proskurnia S. A., Sovhyria S. M., Vynnyk N. I.*

### **MULTIPLE SCLEROSIS: SOME ASPECTS ON PATHOGENESIS AND MORPHOLOGY**

**Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava)**

**Borysfylenko@gmail.com**

**Publication relation to planned scientific research projects.** This work is part of the scientific theme “Patterns of morphogenesis of organs, tissues and vascular-nerve formations are normal, with pathology and under the influence of external ones factors” № 0118U004457.

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, progressive demyelinating disease of the central nervous system.

It affects mostly young people of working age with the peak incidence at the age of 20-40 years. MS is more often observed in women and manifests 1-2 years earlier than in men [1]. The publications report that the incidence of MS is progressively growing from year to year, especially in economically developed countries. The prevalence of this disease depends on the geographic latitude, designating three zones of morbidity risk: high risk zone (more than 50 cases per 100 000 people), moderate risk zone (10-50 cases per 100 000 people) and low risk zone (less than 10 cases per 100 000 people). Notably, Ukraine is located on the border of the high and moderate risk zones, and the morbidity rate in Ukraine is rapidly growing. Progression of MS leads to early disability and death [2,3,4]. All these facts confirm the relevance of the problem and necessity for its comprehensive study.

Currently, the etiology of multiple sclerosis is unknown and considered as the multifactorial disease. Genetic and immunological factors, viral infection and influence of exogenous factors play the crucial role.

Genetic susceptibility to multiple sclerosis is confirmed by numerous findings of genealogical, twin and population studies. This provision is proved by the fact that the risk for MS development in monozygotic twins is 7 times higher than in dizygotic ones [2]. However, the index of MS concordance in monozygotic twins is accounted for only 25-30% that does not fit the framework of the monogenic model of inheritance and can be explained by the polygenic inheritance and genetic polymorphism, as well as the influence of external factors. This is also confirmed by the study of the MS mor-

bidity in migrants, the rate of which is dependent on the variety of medical and social factors, though its growth in migration from region with low risk to region of the high risk is self-evident [5].

It has been established that intoxication and diet are considered the most possible external factors. Recently, the impact of insolation and associated vitamin D deficiency [6,7], as the main factor of geographical dissemination, smoking [7,8] and ecological characteristics of the habitat of patients [4,9,10] have been the issue for discussion.

Viral hypothesis for the development of multiple sclerosis appears to be of main importance, since high IgG concentration to many viruses has been found in the cerebrospinal fluid and blood of more than 90% of patients with MS. Indirect evidence that MS is caused by viruses is the relation of several viruses with demyelinating encephalopathy in people and induced demyelination in experimental animals infected with viruses. However, none of the viruses were isolated from the brain of patients with multiple sclerosis [11].

Notwithstanding the important or even critical role of various microorganisms, only Epstein-Barr virus stands out as a consistent and strong risk factor among the infectious agents that can be related to MS. The comparison of the risk for MS in infected and uninfected people has shown that the possible onset of multiple sclerosis is 10 times higher in young people with HIV infection, whereas it is 20 times higher in people with mononucleosis in the past history. The presence of antigenic mimicry between the main myelin protein and Epstein-Barr virus pan-peptide has been found [12,13]. The role of other pathogens, namely, Human herpes virus 6 [14], Chlamydia pneumoniae [15], chicken pox, rubella, measles and others can be also considered [16,17]. In addition, some researchers believe the presence of inflammatory infiltrates in the brain plaques and tissue to be a strong evidence of the infectious nature of multiple sclerosis [18].