

И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов, Д.С. Зуева, К.Ю. Кондибор, А.С. Красняк

Модуляторы эстрогеновых рецепторов – перспективные нейропротекторы

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: эстрогеновые рецепторы, церебральная патология, нейропротективные эффекты.

В статье рассмотрены основные нейропротекторные эффекты модуляторов эстрогеновых рецепторов. Представлена современная классификация эстрогеновых рецепторов. Кроме того, авторами, на основании проведенных собственных экспериментальных исследований, продемонстрирована способность модуляторов эстрогеновых рецепторов уменьшать степень митохондриальной дисфункции в опытах *in vitro*, а также проявлять энерготропное действие.

Модулятори естрогенових рецепторів – перспективні нейропротектори

І.Ф. Беленічев, С.В. Павлов, Д.С. Зуєва, К.Ю. Кондибор, А.С. Красняк

У статті розглянуто основні нейропротективні ефекти модуляторів естрогенових рецепторів. Приведено сучасну класифікацію естрогенових рецепторів. Крім того, авторами на підставі проведених власних експериментальних досліджень продемонстровано здатність модуляторів естрогенових рецепторів знижувати ступінь митохондриальної дисфункції в досліді *in vitro*, а також проявляти енерготоропну дію.

Ключові слова: естрогенові рецептори, церебральна патологія, нейропротективні ефекти.

Патологія. – 2009. – Т.6., №2. – С. 11-13.

Oestrogen receptors' modulators – perspective neuroprotectors

I. Belenichev, S. Pavlov, D. Zuyeva, K. Kondibor, A. Krasniak

This article deals with basic neuroprotective effects of oestrogen receptors. Modern classification of oestrogen receptors is given. The ability of oestrogen receptors modulators to decrease the degree of mitochondrial dysfunction *in vitro* and to show their energotropic action is shown by the results of authors own experiments.

Key words: estrogen receptors, brain pathology, neuroprotective effects.

Pathologia. 2009; 6(2): 11-13.

Нарушения высших мозговых функций встречаются при многих патологических состояниях центральной нервной системы. К ним можно отнести травмы мозга, инсульты, хроническую цереброваскулярную недостаточность, поражения мозга дегенеративного характера, нейроинтоксикации различными ядовитыми, в том числе и наркотическими веществами, перинатальное поражение нервной системы с последующей задержкой развития у детей. Следствием этих нарушений является стойкая утрата трудоспособности, полная инвалидизация и даже летальный исход при неуклонном прогрессировании патологического процесса в центральной нервной системе. Несмотря на довольно большую распространенность данной проблемы, результативность терапии у данной категории больных остаётся низкой и выбор препаратов, которые бы оказывали эффективное действие и положительно влияли на прогноз заболевания, весьма ограничен. В связи с этим, представляется очевидной необходимость активного поиска новых эффективных нейропротекторных средств, которые могли бы предупредить прогрессирование патологических изменений в головном мозге, тем самым значительно улучшить качество жизни пациентов, страдающих данными заболеваниями.

В последнее время появились данные о нейропротективном действии эстрогенов [7]. Кроме того, ряд исследователей отмечают, что в основе патогенеза нейродеструктивных заболеваний лежит недостаточное количество эстрогенов. Об этом свидетельствует то, что нарушения когнитивных функций встречаются чаще у

женщин в период менопаузы, когда выработка эстрогенов, в частности эстрадиола практически прекращается [1, 2, 3]. Исследованиями на лабораторных животных показано наличие терапевтического эффекта у препаратов эстрогенов при патологии ЦНС. Имеются также некоторые эпидемиологические данные о возможном нейропротекторном эффекте заместительной терапии эстрогенами у женщин в периоде постменопаузы.

Прямое воздействие эстрогенов на органы и ткани обеспечивается рецепторно-опосредованным путём. В настоящее время отчётливо идентифицируются различные рецепторы эстрогенов (ER- α , ER- β). Эстрогеновый рецептор (ER) представляет белок, принадлежащий к семейству гормонально-активирующих транскрипционных факторов, инициирующих транскрипцию генов [5]. В структуре ER выделяют 6 независимых, но функционально связанных доменов. «A/B» — аминокотерминальный домен, в меньшей степени сохраняющийся среди ядерных рецепторов. Домен «B» содержит AF-1 – активирующий транскрипционный фактор 1 (лиганд-независимый), позволяющий ЭР взаимодействовать с элементами транскрипции. Домен «C» состоит из 2 участков типа “цинковые пальцы” и поверхности димеризации, которая является местом соединения рецептора с ДНК клеток с помощью этих “цинковых пальцев”. Так называемая “шарнирная область” “D” домена необходима для придания определенной гибкости между ДНК и лигандсвязывающим доменом, кроме того, связывает белок теплового шока HSP 90. “E/F” домен является полифункциональным, “узнает” и связывает лиганд,

участвует в димеризации рецептора, взаимодействует с факторами транскрипции и кофакторами. Домен “E” содержит лигандзависимый AF-2. Домен “F” является карбокситерминальным [5]. В середине 90-х годов был открыт второй вид эстрадиолового рецептора — β-ЭР [1, 5]. Первый, ранее описанный, получил название α-ЭР. β-ЭР имеет меньшие размеры, при этом в нем только домен “C” на 95 % гомологичен α-ЭР, домены “E” и “F” гомологичны в 53,5 %, домен “D” — в 28,9 % и домены “A/B” — в 16,5% [5]. Таким образом, имеющиеся структурные различия обоих подтипов рецепторов определяют их разную аффинность к экзогенным и эндогенным лигандам, что имеет важное значение для реализации физиологических и, что главное, фармакологических эффектов [5]. Кроме того, оба типа рецептора различаются не только по связывающей способности и лигандной специфичности, но и по распределению в

тканях, что также позволяет объяснить тканеспецифичное действие лигандов. В связи с этим определённый интерес представляют сведения о преимущественной локализации подвидов эстрогеновых рецепторов в различных органах и тканях (табл.1). Знание преимущественного размещения рецепторов в различных тканях особенно важно для того, чтобы оказывать селективное влияние на эстрогеновые рецепторы [6].

Локализация большого количества β-эстрогеновых рецепторов в головном мозге свидетельствует о их значительной роли в функционировании нервных клеток и, как следствие этого, осуществление высших мозговых функций и регуляции жизнедеятельности всего организма. Исходя из данных *таблицы 1*, поиск новых нейропротекторов, вероятней всего, нужно осуществлять из группы модуляторов β-эстрогеновых рецепторов.

Собственными экспериментальными исследова-

Таблица 1

Экспрессия эстрогеновых рецепторов α и β в различных органах и системах

| Эстрогеновые рецепторы | Локализация |
|------------------------|---|
| α | Вентромедиальные и аркуатные ядра гипоталамуса Гипофиз миндалевидная область Печень Почки Надпочечники Костный мозг Макрофаги CD8 -Т-лимфоциты (супрессоры) В-лимфоциты |
| β | Супраоптические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса гиппокамп в области полей CA1 и CA3, зубчатая извилина, неокортекс, базальные ядра, обонятельные луковицы, ядро ложа терминальной полоски, шов среднего мозга Мозжечок Лёгкие Кишечник Мочевой пузырь Лимфоидная ткань Жировая ткань |
| α и β | Яичники Матка (больше α) Аденогипофиз (преобладают α-ЭР, преимущественно в гонадотропных и лактотропных клетках) преоптическая область гипоталамуса миндалины, гиппокамп, черная субстанция (преобладают β-ЭР) Тимус (больше β) Молочные железы (больше α) Кости (больше β) – в остеобластах α, в трабекулярной кости больше β, в кортикальной – больше α |

ниями *in vitro* нами была установлена способность 17-нитратэстродиола в суспензии митохондрий, выделенных из нейронов головного мозга крыс линии Вистар тормозить открытие митохондриальной поры, инициированное добавлением токсической дозы глутамата и нитропруссиды натрия в инкубационную среду. Кроме того, введение 17-нитратэстродиола приводило к снижению в суспензии митохондрий маркерных продуктов окислительной модификации белков – альдегид и кетон-фенилгидразонов, а также 8-гидроксигуанина (маркера окислительной деструкции нуклеиновых кислот).

В настоящее время, по данным зарубежных авторов, а также по нашим экспериментальным данным возможное нейропротективное действие эстрогенов может реализовываться за счет следующих механизмов:

– регуляторное действие на нейротрансмиттерные системы (серотонинергическая, адренергическая, холинергическая, дофаминергическая, ГАМК-ергическая и др.) [1, 3, 5, 7, 9, 11];

– снижение образования AP β 40 и AP β 42 из APP и блок нейротоксического действия AP β (25-35) [12, 1, 7], который образуется при болезни Альцгеймера;

– стимуляция экспрессии антиапоптотических белков семейства Bcl-xL [1, 9, 13];

– торможение окислительной модификации нуклеиновых кислот, снижение 8 – гидроксигуанина и генопротективное действие [5].

– облегчение высвобождения оксида азота (NO) из эндотелия сосудов [2] и предотвращение таким образом возникновения гипоксических состояний головного мозга;

– влияние на метаболизм липопротеинов, препятствующее развитию атеросклероза, который является значимым фактором риска возникновения острых и хронических ишемических атак головного мозга [2, 14].

Таким образом, учитывая достаточно широкий спектр нейротропной активности эстрогенов перспективным является их дальнейшее изучение на различных экспериментальных моделях церебральной патологии.

Литература

1. *Бабичев В.Н.* Влияние эстрогенов на центральную нервную систему // Вестник Российской АМН.- 2005.- № 6. - С. 45-53.
2. *Шимановский Н.Л.*, Комплексное влияние женских половых гормонов на сердечнососудистую систему: польза и риск // Международный медицинский журнал. - 2007. - №3. - С. 51-55.
3. *Манушарова Р. А.* Синдром постоваризэктомии // Лечащий врач – 2004. - № 5. - С. 68-72.
4. *Каменецкая Г.Я.* Терапия депрессивных нарушений при хирургической менопаузе // Акушерство и гинекология. – 2005. - № 3. - С. 37-40.
5. *С.Б. Казакова, Н.С. Сапронов.* Сравнительный анализ эффектов эстрогенов и тамоксифена на высшие функции мозга // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2008. - Том 7, №6.- С 49-53.
6. *Татарчук Т. Ф., Сольский Я. П.* Эндокринная гинекология (клинические очерки), часть 1, Киев, 2003., 232 с.
7. *Н.Н.Яхно, И.С.Преображенская,* Лечение нейродегенеративных деменций // *Consilium Medicum.* 2004. - Том 06, № 12.- С.34-37.
8. *С.Б. Казакова, Н. С. Сапронов* Сравнительный анализ эстрогенов и тамоксифена на высшие функции мозга // *Экспериментальная и клиническая фармакология – 2008.* - Том 7, №6.- С 49-53.
9. *Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М., Павлов С.В.* Рациональная нейропротекция, Донецк, Издательский дом Заславский, 2009. – 260 с.
10. *Суслина З. А., Федорова Т. Н., Максимова М. Ю.* Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте // Журн. неврол. и псих. – 2000. – Т.100, №10. – С.34-38.
11. *Динзбург А.Л., Чирков А.М., Чиркова С.К.* Стресс- протективный эффект нейропептидов у обезьян // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 1995. – Вып.1. – С.19-21.
12. *Арефьева И.А.* Изучение действия аналога АКТГ и тафтсина на клетки нервной системы млекопитающих: Дисс. канд.биол.н. – М., 1992.
13. *А.М. Коршунов, И. С. Преображенская;* Программированная смерть клеток – Апоптоз. // Неврологический журнал. – 1998. - №1 – С. 3-9.
14. *Федин А.И.* Профилактика инсульта // Неврологический вестник. - 2005. - Т. XXXVII, вып. 1-2. - С.93-104.

Сведения о авторах:

Беленичев И.Ф., профессор, зав. каф. фармакологии ЗГМУ.

Павлов С.В. – к.мед.н., старший преподаватель каф. фармакологии ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Павлов С.В. Запорожский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, пр. Маяковского, 26, Запорожье, 69053; тел.: 80612342741