

УДК 612.616.31

УЧАСТЬ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ В ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Тимофійчук І.Р., Савчук Т.П., Семененко С.Б., Слободян К.В., Боштан С.В.

Буковинський державний медичний університет, кафедра фізіології імені Я.Д. Кіришенבלата, Чернівці, Україна, Researcher ID I-1185-2016, ORCID ID: 0000-0003-2617-9697

Researcher ID I-1214-2016, ORCID ID: 0000-0002-1782-1812

Researcher ID I-1201-2016, ORCID ID: 0000-0002-6124-1938

Researcher ID I-1501-2016, ORCID ID: 0000-0001-5601-2244, e-mail: inga10051973@ukr.net

Резюме. У наукових роботах останніх років з'явилося багато доказів того, що статеві гормони беруть активну участь у процесах нейрогенезу, синаптогенезу, здійснюють вплив на енергетичний баланс нейронів шляхом регуляції функцій мітохондрій. Більша частота розвитку хвороби Альцгеймера у жінок в період менопаузи наштовхує науковців на думку про вплив статевих гормонів на розвиток нейродегенеративних захворювань. Дослідження, які мають на меті проаналізувати вплив статевих гормонів на функції і морфологію різних відділів головного мозку, є актуальними.

Основна частина. Хвороба Альцгеймера є причиною суттєвих цитоархітектонічних змін в структурах мозку, які відповідають за когнітивні функції. Вражаються і лобні долі, які відповідають за прийняття рішень, індивідуальність, рухи, мову; тім'яна доля, яка контролює мову, тактильні відчуття, просторові і температурні відчуття, і мигдалини, які відповідають за емоційний контроль. При ХА у всіх зазначених структурах накопичуються амілоїдні бляшки та нейрофібрилярні клубки. Одним із механізмів нейропротекторної дії естрогенів є зменшення накопичення амілоїда. Вікове зниження концентрації статевих гормонів є причиною різних нейроендокринних змін і проявляється зменшенням об'ємів мозку, зменшенням розмірів нейронів, кількості дендритів, зростанням апоптозу, нейродегенеративних процесів, що проявляється зміною поведінкових реакцій.

Висновки. Літературні джерела наводять багато доказів щодо нейропротекторної ролі естрогенів, а клініцисти розглядають естрогени, як лікарські препарати, які можна застосовувати з метою попередження нейродегенеративних процесів. Багато питань щодо впливу нейростероїдів на ЦНС потребують подальшого вивчення.

Ключові слова. Хвороба Альцгеймера, естрогени, прогестерон, ароматаза, естрогенові рецептори.

Вступ. Хвороба Альцгеймера (ХА) – нейродегенеративне захворювання з неухильним прогресуванням розладів пам'яті і вищих кіркових функцій до тотальної втрати інтелекту і психічної діяльності в цілому [1]. Останнім часом зауважують зростання кількості пацієнтів з ХА, що може бути результатом старіння населення. Пошук ефективних лікарських препаратів на цьому етапі є завданням номер один на шляху до покращення стану пацієнтів з ХА.

З точки зору патогенезу, ХА є гетерогенним захворюванням, і патогенетичний механізм розвитку цієї нейродегенеративної патології вивчений недостатньо, але дослідження останніх років довели, що статеві стероїди беруть безпосередню участь у регуляції поведінкових реакцій і нейроендокринних функцій центральної нервової системи.

В огляді літератури ми поставили за мету проаналізувати вплив статевих гормонів на функції і морфологію різних відділів головного мозку, та особливо тих структур, які зазнають нейродегенеративних змін під час розвитку ХА.

Основна частина. ХА найбільш поширена форма деменції серед осіб похилого віку, і вона частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків, з урахуванням більшої середньої тривалості життя жінок. Літературні дані вказують, що застосування естрогенів у пацієнтів із ХА не викликає позитивної динаміки і не є фактором лікування, але застосування цих препаратів гальмує розвиток ХА [6].

Функції мозку залежать від підтримання синаптичних контактів, від здатності змінювати, усувати та створювати нові синапси в залежності від впливу оточуючих факторів. Цей ступінь пристосування визначається як

синаптична пластичність, і вона має значення для навчання і пам'яті [13]. Синаптична пластичність гіпокампа є основою просторової пам'яті та пізнання [27]. Важливим чинником синаптичної пластичності є убіквітин-кон'югуючий фермент (ubc-9), який може спричинити нервову патологію. Білок ubc-9 та мРНК були суттєво збільшені в корі та гіпокампі мишей APP/PS1. Введення естрогену призвело до зниження експресії ubc-9 у оваріектомованих тварин лінії APP/PS1. Дія естрогену реалізувалась не через естрогенові рецептори, а через інгібування фосфоінозитидної 3-кінази [20].

Хвороба Альцгеймера є причиною суттєвих цитоархітектонічних змін в структурах мозку, які відповідають за когнітивні функції. Різні структури неоднаково змінюються в процесі старіння і ХА, що дозволяє передбачити різні патогенетичні механізми при старінні і ХА [5]. ХА насамперед вражає нервові клітини скроневої частки кори головного мозку і гіпокампа, які відповідають за передачу інформації і консолідацію пам'яті. Вражаються і лобні частки, які відповідають за прийняття рішень, індивідуальність, рухи, мову; тім'яна частка, яка контролює мову, тактильні відчуття, просторові і температурні відчуття, і мигдалини, які відповідають за емоційний контроль [3]. Гіпокамп отримує холінергічні проєкції від вертикального ядра діагонального поля Брока (ДПБ). Крім того, гіпокамп пов'язаний з медіальним мамілярним ядром гіпоталамуса мамілоталамічним трактом, що формує пам'ять про нещодавні події. Базальне ядро Мейнерта (БЯМ) є джерелом холінергічних проєкцій на нову кору. Тому порушення синтезу ацетилхоліну ядром Мейнерта є важливим патогенетичним фактором у розвитку деменції. Від туберомамілярного ядра на кору великих півкуль, передньо-базальний мозок, мигдалину, міст, середній мозок і мозочок проєктуються гістамінергічні шляхи, які, крім нейроімуноендокринної і хроноритмічної регуляції, регулюють навчання і пам'ять. При ХА у всіх зазначених структурах накопичуються амілоїдні бляшки та нейрофібрилярні клубки [7]. Гіперфосфорилування тау-протеїна сприяє відкладанню нейрофібрилярних клубків, що є характерною ознакою ХА. Протягом усього життя жінки зазнають гормональних змін, які впливають на рівень тау-протеїну. Серед цих станів: статеве дозрівання, вагітність, період лактації, використання контрацептивних засобів. Вагітність у пізньому віці і тривала лактація пов'язані зі зменшенням ризику розвитку ХА. Тау-протеїн залучений у нейрональну пластичність: напри-

клад, найбільш фосфорильована форма тау-протеїну виражається на стадії плоду, зворотне транзиторне фосфорилування виникає під час глибокої анестезії, під час вагітності і лактації у щурів [16].

Останнім часом зростає зацікавленість щодо ролі статевих гормонів у діяльності нейронів і нейроглії [11]. Естрогени в організмі жінки регулюють розвиток статевих органів, беруть участь у становленні гіпоталамо-гіпофізарної системи і забезпечують репродуктивну функцію. Крім того, вони забезпечують такі «нерепродуктивні» функції як диференціювання та розвиток клітин мозку на різних етапах онтогенезу. Естрогени здійснюють вплив на пластичність процесів в центральній нервовій системі, що забезпечує умови для формування поведінкових, психологічних і статевих реакцій. Статеві гормони сповільнюють апоптоз клітин ЦНС і сприяють більшій витривалості клітин під час гіпоксії, гіпоглікемії [4,12]. Одним із механізмів нейропротекторної дії естрогенів є зменшення накопичення амілоїда, який є причиною розвитку ХА. У нервовій тканині виявляють нейропротекторний фактор *seladin-1*, який гальмує каспазу-3. Саме активація каспази-3 сприяє підсилению апоптозу нейронів і є ключовим механізмом в розвитку ХА [4, 9]. Клінічно доведено, що застосування естрогенів зменшує прояви депресії, психічні розлади. Вивчення впливу естрогенів на розвиток і функціонування ЦНС в різні періоди життя жінки, а особливо застосування естрогенів з метою корекції дисгормональних зрушень і, зрештою, з метою корекції когнітивної дисфункції, може відкрити нові підходи до лікування і корекції когнітивних розладів під час розвитку ХА. У період онтогенезу естрогени здійснюють селективний вплив на ріст аксонів і дендритів, регулюють процеси росту і міграції нейронів [4,7,12]. Фетальний метаболіт естетролу має потужну антиоксидантну, нейрогенну і проангіогенну дію, що послаблює гіпоксично-ішемічні процеси при гіпоксії новонароджених, а також здійснює вплив на рівень мієлінізації периферійних нервів [9]. У дорослому мозку естрогени контролюють об'єм ядер, число нейронів і морфологію дендритів [4, 12]. Нейрогенез у дорослому мозку активно відбувається у зубчатій звивині гіпокампа і субвентрикулярній зоні. Кількість нових клітин у зубчатій звивині залежить від рівня естрогенів, вона максимальна в проєктусі. Різко знижується після оваріектомії і відновлюється після введення естрадіолу. Естрадіол значно збільшує щільність нових нейронів в задніх кіркових і в задніх середніх

ядрах мигдалеподібного тіла, сприяє виживанню нових нейронів зубчастої звивини у кастрованих самців. Ділення і диференціювання нейронів безпосередньо контролюється нейротрофічними факторами [8]. Експериментально встановлено, що естрадіол модулює експресію гіпокампу з ГАМК-ергічними інтернейронами, які регулюють нейронну синхронізацію і когнітивні функції через мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), який регулює навчання і пам'ять, а його експресія дуже чутлива до естрадіолу. Дослідження, які були проведені на мишах з дефіцитом BDNF, встановили відсутність гормонального ефекту на когнітивні функції [19].

Естрогени (естрон, естрадіол) і прогестерон продукуються в яєчниках і частково в корі наднирників. Вони циркулюють у крові у вільному і зв'язаному з альбумінами чи глобулінами стані і можуть вільно проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Крім того, статеві стероїди здатні модулювати свій перехід із крові до мозку шляхом зміни проникності ГЕБ, естрогени знижують тонус судин і тим самим зменшують мозковий кровотік, тестостерон має протилежний ефект [11]. Судинні ефекти естрогенів обумовлені впливом на клітини ендотелію, міоцити судинної стінки і клітини імунної системи забезпечують вазоактивну, антиатерогенну і імуномодулюючу дію, що викликає NO-залежну вазодилатацію, підтримання рівня базального ангіогенезу [9]. В ендотеліальних клітинах судин мозку естрогени активізують енергетичні процеси, що знижує мітохондріальну продукцію вільних радикалів і здійснює потужний протизапальний вплив на церебральний кровотік [11].

Вважалось, що стероїдні гормони синтезуються лише в яєчниках і впливають на процеси транскрипції, але виявилось, що ці гормони синтезуються і в нейронних ланцюгах, де вони швидко, протягом хвилин, модулюють поведінкові реакції і регулюють просторову пам'ять [14].

Високі концентрації естрогенів підтримуються не тільки за рахунок синтезу, але й за рахунок локального синтезу ароматази, яка у великих концентраціях виявляється у тканині головного мозку. У низці робіт було встановлено, що кора великих півкуль за допомогою ароматази здатна синтезувати естрогени із андрогенів. У перинатальному періоді в мозку мавп відбувається локальна продукція естрогенів за участю ароматази [11, 24]. Нейроанатомічні дослідження із застосуванням імуногістохімічних і методів гібридизації *in situ* дозволили виявити, що ароматаза присутня в

нейронах кінцевої смужки, гіпокампа, кіркових структур, в частині нейронів вентромедіального і преоптичного ядер гіпоталамуса, мигдалеподібних тільцях, енокортикальних і сенсорних ділянках. Активність ароматази підсилюється після токсичних впливів. Розвиток ХА асоційований із зниженням активності ароматази в структурах гіпоталамуса [4, 24]. Накопичені дані вказують, що гіпокампальні нейрони синтезують як андрогени, так і естрогени [23]. Астроцити синтезують прогненолол, прогестерон, дегідроепіандростерон, андростендіон, тестостерон, естрадіол і естрон, нейрони, здатні до синтезу прогненололу, дегідроепіандростерону, андростендіону, естрадіолу і естрону [11]. Рівень гіпокампального 17 β -естрадіолу, тестостерону, дегідроепіандростерону, кортикостерону становить 5-15 нМ, і ці рівні є достатніми для модуляції синаптичної пластичності [26].

Механізм впливу естрогенів на пізнавальні функції є предметом дискусії між клініцистами та дослідниками. Цікавим є той факт, що гени, які кодують холінацетилтрансферазу і ацетилхолінестеразу, дефіцит яких типовий для ХА, містять ділянки, які чутливі до естрогенів [6]. Дефіцит стероїдних гормонів є причиною порушення нейронального транспорту попередника холіна, K⁺-залежного вивільнення ацетилхоліна і кількості М-холінорецепторів. Введення естрогенів оварієктомованим тваринам уже через 10 днів сприяє нормалізації кількості М-холінорецепторів, активації ацетилхолінтрансферази і регенерації холінергічних нейронів [10]. Клінічні дослідження виявили, що застосування естрогенів і інгібітора ацетилхолінестерази такірина у жінок з ХА сприяє покращенню пізнавальних функцій [6]. 17 β -естрадіол здатний відновити дефіцит просторової пам'яті у тварин із зменшенням експресії везикулярного ацетилхолін-транспортера у тварин обох статей, а зміни в експресії везикулярного ацетилхолін-транспортера потенційно можуть моделювати експресію ER α залежно від статі [21]. Дослідження з орхієктомією та ін'єкцією летрозоза (інгібітор ароматази) виявили порушення просторової пам'яті тільки після ін'єкції летрозоза, яка індукує втрату дендритних шипиків гіпокампа, синапсів та постсинаптичних білків, що вказує на відсутність безпосереднього впливу тестостерону на структури мозку [19].

Вікове зниження концентрації статевих гормонів є причиною різних нейроендокринних змін, які супроводжуються зменшенням об'ємів мозку, зменшенням розмірів нейронів, кількості дендритів, зростанням апоптозу,

нейродегенеративних процесів, що виявляється у зміні поведінкових реакцій [4]. Клінічні дослідження серед жінок, які перенесли овариєктомію одно- або двобічну, показали розвиток деменції, яка залежала від віку, коли проводилось оперативне втручання. [3, 4].

Рецептори статевих гормонів інтенсивно досліджувались у 60-70 роки ХХ ст. Рецептори до естрогенів у великій кількості представлені в ЦНС. Найбільша кількість ЕР α рецепторів знаходиться у вентромедіальному і аркуатному ядрі гіпоталамуса і гіпофізі. ЕР β розташовані в преоптичному, супраоптичному і паравентрикулярному ядрах гіпоталамуса, у ядрах кінцевої смужки, мигдалеподібних ядрах, кіркових структурах, шві, мозочку. В астроглії знаходять і ЕР α і β , а в мікроглії лише ЕР α [3, 6].

Основний механізм дії статевих гормонів полягає у зв'язуванні із вільними високоспецифічними і доступними внутрішньоклітинними рецепторами цих гормонів і здійсненні впливу на процеси транскрипції. Ядерні α і β рецептори естрадіолу є генетично і функціонально різними: вони відрізняються своїми властивостями зв'язування та специфічністю. Наприклад, неокортикальний естрадіоловий рецептор β існує протягом цілого життя, тоді як естрадіолові α рецептори експресуються тільки в період диференціювання нейронів неокортексу [2].

ЕР α розташовані в ядрах і в цитоплазмі холінергічних структур. У пацієнтів з ХА відмічається значна інтенсивність забарвлення ядерних естрогенових рецепторів α в базальному ядрі Мейнерта (БЯМ) і діагональному полі Брока (ДПБ). Кількість нейронів із ядерними ЕР α рецепторами зростає з віком у чоловіків і цитоплазматичних ЕР β незалежно від статі. Отримані дані свідчили про зростання кількості ЕР α рецепторів у передньо-базальному мозку при ХА [6]. У жінок старших 50 років у відділах гіпоталамуса, а саме тубермалярному ядрі і медіальному мамілярному ядрі, які мають вплив на когнітивні функції, з віком суттєво знижується кількість ЕР β і зростає кількість ЕР α [6,7].

Потенціальні можливості впливу статевих гормонів на нейрони і нейроглію не досліджені, але встановлено, що за рахунок активації цитозольних естрогенових і прогестеронових рецепторів вони можуть впливати на синтез білків, які входять до складу дендритних шипиків, [11] і тим самим змінювати характер синаптичних взаємодій між нейронами. Дендритні шипики є важливим компонентом кіркових ланцюгів, які функціонують як осно-

вна постсинаптична структура і отримують збуджувальні входи в пірамідальні нейрони в неокортексі і в якості анатомічного субстрату для збереження пам'яті. Ці нейронні структури можуть змінюватись під час навчання і після сенсорних маніпуляцій або черепно-мозкових травм [13, 21]. Експериментально встановлено, що у шурів протягом естрального циклу, який триває 4-5 днів, щільність дендритних шипиків гіпоталамуса значно змінюється, а овариєктомія дорослих самок значно зменшує щільність розташування дендритних шипиків у пірамідних клітинах гіпокампу [11]. Періодичні коливання рівня гонадних гормонів під час естрального циклу здійснюють вплив на процеси пам'яті і поведінку і, крім впливу на гіпокамп, суттєво впливають на дендрити первинної сомато-сенсорної кори. У ході експериментів на мишах було встановлено, що щільність розташування дендритних шипиків пірамідальних нейронів первинної сомато-сенсорної ділянки не змінюється під час циклу, але пластичність нейронів зазнає змін. Дендритні шипики більш пластичні під час еструса і проеструса, ніж під час метаеструса і диеструса, тобто деякі етапи циклу більш сприятливі в процесах консолідації пам'яті [13].

Відсутність ЕР α викликає порушення статевої і материнської поведінки на тлі підвищеної агресивності, в той час як відсутність ЕР β не викликає подібних змін [4]. Дослідження американських вчених встановили, що ЕР β є лікарською мішенню для консолідації пам'яті у жінок в постменопаузі, селективний естроген АС стимулює ефективні конфірмаційні зміни, необхідні для підсилення процесів транскрипції, ефективними є мікроінфузії в дорзальний гіпокамп і внутрішньочеревні ін'єкції [22]. Здатність 17 β -естрадіола до підсилення просторової пам'яті за рахунок активації гіпокампа залежить від швидкої активації позаклітинної сигнальної кінази в дорзальному гіпокампі і здійснюється через ЕР α і β [18, 12]. Роль стероїдних гормонів в активації гіпокампальних нейронів була доведена при вивченні коактиваторів рецепторів цих гормонів (SRA-1). Нокдаун SRA-1 значно низив експресію синаптичних білків та щільність в полі CA₁, а також погіршив просторову пам'ять і здатність до навчання в лабіринті Морріса [15].

Крім цитозольних естрогенових рецепторів, в мозку людини і тварин розташовані нецитозольні рецептори на гліальних клітинах, а також на аксонах і дендритах клітин неокортексу. З їх участю швидко змінюється функціональний стан нейронів без активації процесів транскрипції. ЕР_x – нецитозольні рецептори,

які розташовані в поверхневій мембрані нейронів, разом з цитозольними рецепторами контролюють постнатальний розвиток головного мозку і статеву поведінку. Зростання концентрації прогестерона викликає активацію ER_α, які розташовані в тім'яних і скроневих ділянках. Через нецитозольні естрогенові і прогестеронові рецептори статеві гормони здатні регулювати розвиток, пластичність, збудливість нейронів, роботу мітохондрій, синтез, виділення і транспорт медіаторів [11].

Дефіцит стероїдогенезу, який викликає зниження всіх форм естрогенів, позбавляє нервову тканину нейропротекції і робить її більш чутливою до оксидативного стресу. Частка мітохондріальних білків експресується в естрогензалежних генах, тому естрогени, підсилюючи мітохондріальну витривалість, сприяють виживанню нейронів [9]. Окисно-відновні процеси мітохондріально-транспортного електронного ланцюга є джерелами супероксидрадикалу. Хронічне накопичення вільних радикалів веде до дезактивації ключових ферментів і накопичення мутацій мітохондріальної ДНК, що розглядається як патогенетичний механізм вік-асоційованих захворювань ЦНС. У мембранах мітохондрій містяться естрогенові рецептори, і тому вона є повноцінною мішенню для протекції з боку гормонів, які регулюють життєздатність мітохондрій, їх функціонування, апоптоз і гомеостаз кальцію [8].

В умовах вільнорадикального окиснення естрадіол індукуює швидко елімінацію вільних радикалів, лімітує пошкодження мітохондріальних білків і ДНК і стимулює внутрішньоклітинний транспорт електролітів. В умовах посилення оксидативного стресу може запуститись гідроксилування естрадіола до метаболітів, які посилюють оксидативний стрес, що нівелює антиапоптичні і антиоксидантні ефекти естрогенів. При важких нейродегенеративних процесах застосування естрогенів може навіть посилювати перебіг саме внаслідок поглиблення оксидативного стресу і залучення естрогенів в прооксидантний каскад [4, 9]. Естрогени, які беруть участь в контролі експресії генів сімейства *Bcl-2*. *Bcl-2*, *Bcl-X1*, є інгібіторами апоптозу нейронів, в той час, як *Bax*, *Bad* і *Bid* діють як позитивні регулятори апоптозу. Є дані про регуляцію естрогенами рівня *Bcl-X1* позитивних клітин у гіпокампі і корі мозку. У оваріектомованих щурів, які отримували естрадіол, зростає експресія мРНК *Bcl-2*, що призводить до пригнічення продукції вільних радикалів, пригнічення цистеїнпротеаз і регуляції депонування Ca²⁺ в мітохондріях [10]. Позитивний ефект естрогенів на когнітивні

функції мозку при ХА може бути зумовлений активацією експресії NF-κB фактора, який сприяє активації антиоксидантних ферментів [10].

Дані, отримані в останні роки, свідчать, що зниження рівня естрогенів супроводжується змінами з боку клітинних мембран. Рецептори в структурах головного мозку, з якими зв'язуються статеві гормони, розташовані в спеціальних місцях – сигналосомах, які представляють комплекси з насичених жирних кислот, сфінголіпідів і холестеролу і вбудовані в ліпідний шар нейронних мембран. Швидка взаємодія гормонів з ER сигналосом викликає швидкі нейропротекторні ефекти, які захищають від розвитку ХА. Менопауза є фактором, який перебудовує структуру сигналосом у фронтальній корі мозку і нейрони стають чутливими до нейродегенеративних чинників. Дослідники вважають, що харчові добавки, збагачені жирними кислотами омега-3, і фітоестрогени можуть забезпечити захист від когнітивного старіння [22].

Висновки. Огляд літературних джерел, який охопив десятирічний період, продемонстрував, що за останні роки медична наука довела важливу роль ендогенних естрогенів та їх рецепторів не тільки у становленні репродуктивної системи. У ЦНС естрогени здатні захищати нейрони шляхом зниження некрозу, посилення нейрогенезу, зменшення продукції активних форм кисню і зменшення запалення. Естрогени виступають у ролі потужних нейропротекторів, і вже не тільки науковці, а і клініцисти розглядають естрогени як можливі лікарські препарати при нейродегенеративних захворюваннях і гострих пошкодженнях головного мозку (інсульт, травми) не тільки у жінок, а і у чоловіків. Огляд літератури висвітлює нові дані щодо впливу естрогенів на мозковий кровотік, гормональний вплив на мітохондріальну функцію і енергетичне забезпечення. Багато питань потребують детального вивчення, але зрозумілим стає той факт, що при обранні стратегії та тактики лікування неврологічних пацієнтів необхідно враховувати вплив нейростероїдів на структури ЦНС.

References:

1. Akshulakov S.K. Patomorfologiya, klinicheskie proiavleniya i sovremennoe lechenie / S.K. Akshulakov, Zh.T. Tkanev, S.D. Karibay // Neyrokhirurgia i nevrologiya Kazakhstana. – 2015. – Т. 39. №2. – С. 26-33.
2. Babichev V.N. Fiziologicheskiy smysl mnozhestvennosti retseptorov polovikh hormonov / V.N. Babichev // Biomeditsinskaia khimia. – 2006. – Т. 51. – №6. – С. 603-616.

3. Hrihorenko A.P., Rohaev E.I. Molekuliarnye osnovy bolezni Altsheymera / A.P. Hrihorenko, E.I. Rohaev // Molekuliarnaia biologia. – 2007. – T. 41. – № 2. – С. 331–345.
4. Ilovayskaia I.A. Vliianie estrohenov na funktsionalnoe sostoianie tsentralnoy nervnoy sistemy / I.A. Ilovayskaia, D.S. Mikhaylova // Vestnik reproduktivnogo zdorovia. – 2008. – № 12. – С. 25–28.
5. Ishunina T. A. Korkovye i podkorkovye struktury mozha cheloveka pri starenii – i bolezni Altsheymera / T. A. Ishunina // Morfolohicheskie vedomosti. – 2011. – №4. – С. 83–97.
6. Ishunina T. A. Estrohenovye retseptory α i β v hipotalamuse i perednebazalnom mozhe cheloveka pri bolezni Altsheymera / T. A. Ishunina // Neyrokhimia. – 2010. – T. 27. – №1. – С. 14–19.
7. Ishunina T. A. Estrohenovy retseptor α i varianty eho splaysinha v holovnom mozhe cheloveka. / T. A. Ishunina. Biolohicheskie membrany // 2012: – T. 29. – №4. – С. 253–258.
8. Kareva E.N. Estroheny i holovnoy mozh / E.N. Kareva, O.M. Oleynikova, V.O. Panov, N.L. Shymanovskiy, V.I. Skvortsova // Vestnik RAMN. – 2012. №2. – С. 48–60.
9. Tapilaskaia N.I. Endokrinolohia kohnitivnykh rastroystv: vozmozhnosti menopauzalnoy hormonalnoy terapii / N.I. Tapilaskaia, R.I. Hlushakov // Sovremennaia hinekolohia. – 2017. T. 10. – №2. – С. 30–34.
10. Fedotova Iu.O. Effekty estrohenov v TsNS / Iu.O. Fedotova, N.S. Sapronoova // Uspekhi fiziolohicheskikh nauk. – 2007. – T. 38. – № 2. – С. 46–62.
11. Khodyrev H.N. Vliianie estrohenov i prohesterona na funktsionalnoe sostoianie neyronov holovnoho mozha / H.N. Khodyrev, V.I. // Tsyркиn Vestnik Nizhehorodskoho Universiteta im. M.I. Lobachevskoho. – 2012. – T. 3. – №2. – С. 295–299.
12. Ashok Kumar, Linda A. Bean, Asha Rani, Travis Jackson, Thomas C. Foster. Contribution of estrogen receptor subtypes, ER α , ER β , and GPER1 in rapid estradiol-mediated enhancement of hippocampal synaptic transmission in mice. *Hippocampus*. 2015 Dec; 25(12): 1556–1566. doi:10.1002/hipo.22475
13. Bailin H., Heather M., Barnes, Trimmer E., Andrew M., Benard OO. 2018 Stable Density and Dynamics of Dendritic Spines of Cortical Neurons Across the Estrous Cycle While Expressing Differential Levels of Sensory-Evoked Plasticity. *Front Mol Neurosci*. 2018; 11: 83. doi:10.3389/fnmol.2018.00083
14. Benjamin A. Pawlisch Luke Ramage-Healey. Neuroestrogen signaling in the songbird auditory cortex propagates into a sensorimotor network via an 'interface' nucleus. *Neuroscience*. 2015 Jan 22; 0: 522–535. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.10.023
15. Bian C, Huang Y, Zhu H, Zhao Y, Zhao J, Zhang J. Steroid Receptor Coactivator-1 Knock-down Decreases Synaptic Plasticity and Impairs Spatial Memory in the Hippocampus of Mice. *Neuroscience*. 2018 May 1;377:114–125. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.02.034.
16. Daniel Muñoz-Mayorga, Christian Guerra-Araiza, Luz Torner, Teresa Morales. Tau Phosphorylation in Female Neurodegeneration: Role of Estrogens, Progesterone, and Prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 133. doi: 10.3389/fendo.2018.00133
17. Fortress AM, Fan L, Orr PT, Zhao Z, Frick KM. Estradiol-induced object recognition memory consolidation is dependent on activation of mTOR signaling in the dorsal hippocampus. *Learn Mem*. 2013 Feb 19; 20(3):147–55. doi: 10.1101/lm.026732.112.
18. Jaekyoon Kim, Julia S. Szinte, Marissa I. Boulware, Karyn M. Frick. 17 β -Estradiol and Agonism of G-protein-Coupled Estrogen Receptor Enhance Hippocampal Memory via Different Cell-Signaling Mechanisms *J Neurosci*. 2016;36(11): 3309–3321. doi:10.1523/JNEUROSCI.0257-15.2016
19. Jeong JK, Burrows K, Tremere LA, Pinaud R. *Eur J Neurosci*. Neurochemical organization and experience-dependent activation of estrogen-associated circuits in the songbird auditory forebrain. 2011 Jul; 34(2):283–91. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07743.
20. Lai YJ, Liu L, Hu XT, He L, Chen GJ. Estrogen Modulates *ubc9* Expression and Synaptic Redistribution in the Brain of APP/PS1 Mice and Cortical Neurons. *J Mol Neurosci*. 2017 Mar;61[3]:436–448. doi: 10.1007/s12031-017-0884-2.
21. Pereira LM, Guimarães IM, Oliveira VEM, Bastos CP, Ribeiro FM, Prado VF. Estradiol effect on short-term object memory under hypocho- lnergic condition., *Brain Res Bull*. 2018 Feb 12; 148:323–33. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.01.012.
22. Raquel M., Diaz M. Estrogen Interactions With Lipid Rafts Related to Neuroprotection. Impact of Brain Ageing and Menopause. *Front Neurosci*. 2018; 12: 128. doi:10.3389/fnins.2018.00128
23. Tuscher JJ, Fortress AM, Kim J, Frick KM. Regulation of object recognition and object placement by ovarian sex steroid hormones. *Behav Brain Res*. 2015 May 15;285:140–57. doi: 10.1016/j.bbr.2014.08.001.

24. Tuscher JJ, Szinte JS, Starrett JR, Krentzel AA, Fortress AM, Remage-Healey L, Frick KM. Inhibition of local estrogen synthesis in the hippocampus impairs hippocampal memory consolidation in ovariectomized female mice. *Horm Behav*. 2016 Jul;83:60-67. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.05.001.
25. Wu YWC, Du X., 1 M van den Buuse, Hill RA. Analyzing the influence of BDNF heterozygosity on spatial memory response to 17 β -estradiol. *Transl Psychiatry*. 2015 Jan; 5[1]: 498. doi:10.1038/tp.2014.143
26. Yasushi Hojo, Shimpei Higo, Suguru Kawato, Yusuke Hatanaka, Yuuki Ooishi, Gen Murakami. Hippocampal Synthesis of Sex Steroids and Corticosteroids: Essential for Modulation of Synaptic Plasticity. *Front Endocrinol [Lausanne]*. 2011; 2: 43. doi:10.3389/fendo.2011.00043
27. Zhao J, Bian C, Liu M, Zhao Y, Sun T, Xing F, Zhang J. J. Orchiectomy and letrozole differentially regulate synaptic plasticity and spatial memory in a manner that is mediated by SRC-1 in the hippocampus of male mice. *Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Apr;178:354-368. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.02.007.

УДК 612.616.31

УЧАСТИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Тимофийчук И.Р., Савчук Т.П., Семененко С.Б., Слободян К.В., Боштан С.В.

*Буковинский государственный медицинский университет, кафедра физиологии имени Я.Д. Киришенблата, Черновцы, Украина, Researcher ID I-1185-2016, ORCID ID: 0000-0003-2617-9697
Researcher ID I-1214-2016
ORCID ID: 0000-0002-1782-1812
Researcher ID I-1201-2016
ORCID ID: 0000-0002-6124-1938
Researcher ID I-1501-2016
ORCID ID: 0000-0001-5601-2244
e-mail: inga10051973@ukr.net*

Резюме. В научных работах последних лет появилось много доказательств того, что половые гормоны активно участвуют в процессах нейrogenеза, синаптогенеза, оказывающих влияние на энергетический баланс

нейронов путем регуляции функций митохондрий. Большая частота развития болезни Альцгеймера у женщин в период менопаузы наталкивает ученых на мысль о влиянии половых гормонов на развитие нейродегенеративных заболеваний. Исследования, целью которых является анализ влияния половых гормонов на функции и морфологию различных отделов головного мозга, актуальны.

Основная часть. Болезнь Альцгеймера является причиной существенных цитоархитектонических изменений в структурах мозга, которые отвечают за когнитивные функции. Поражаются и лобные доли, ответственные за принятие решений, индивидуальность, движения, речь; теменная доля, которая контролирует речь, тактильные ощущения, пространственные и температурные ощущения, и миндалины, которые отвечают за эмоциональный контроль. При БА во всех указанных структурах накапливаются амилоидные бляшки и нейрофибрилярные клубки. Одним из механизмов нейропротекторного действия эстрогенов является уменьшение накопления амилоида. Возрастное снижение концентрации половых гормонов является причиной различных нейроэндокринных изменений и проявляется уменьшением объемов мозга, уменьшением размеров нейронов, количества дендритов, ростом апоптоза, нейродегенеративных процессов, проявляется изменением поведенческих реакций.

Выводы. Литературные источники приводят много доказательств нейропротекторной роли эстрогенов, а клиницисты рассматривают эстрогены, как лекарственные препараты, которые можно применять в целях предупреждения нейродегенеративных процессов. Многие вопросы о влиянии нейростероидов на ЦНС требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова. Болезнь Альцгеймера, эстрогены, прогестерон, ароматаза, эстрогеновые рецепторы.

UDC 612.616.31

SEX HORMONES PARTICIPATION IN THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF ALZHEIMER'S DISEASE

I.R. Timofiychuk, T.P. Savchuk, S.B. Semenenko, K.V. Slobodian.

*Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, Researcher ID I-1185-2016, ORCID ID: 0000-0003-2617-9697
Researcher ID I-1214-2016
ORCID ID: 0000-0002-1782-1812
Researcher ID I-1201-2016
ORCID ID: 0000-0002-6124-1938
Researcher ID I-1501-2016
ORCID ID: 0000-0001-5601-2244
e-mail: inga10051973@ukr.net*

Abstract. In scientific works of recent years increasing attention is paid to the influence of sex hormones on behavioral reactions, and mental activity. There is a lot of evidence that sex hormones are actively involved in the processes of neurogenesis, synaptogenesis, affecting the energy balance of neurons by regulating the functions of mitochondria. The higher incidence of Alzheimer's (AD) in women during menopause causes scientists to think about the influence of sex hormones on the development of neurodegenerative diseases.

In this literature review, we set the **goal** to analyze the influence of sex hormones on the function and morphology of different brain sections, and especially those structures undergoing neurodegenerative changes during the development of AD.

Main part. Alzheimer's Disease is the cause of significant cytoarchitectonic changes in brain structures that are responsible for cognitive function. Different structures vary in different ways in the process of aging and AD, which allows for predicting various pathogenetic mechanisms. AD primarily affects the nerve cells of the temporal lobe of the cerebral cortex and the hippocampus, which are responsible for the transmission of information and consolidation of memory. Damage to frontal lobes are responsible for making decisions, movement, language; parietal lobe that controls language, tactile sensations, spatial and temporal sensations, and tonsils responsible for emotional control. At AD in all of these structures, amyloid plaques and neurofibrillary tangles accumulate. One of the mechanisms of neuroprotective action of estrogens is the reduction of amyloid

accumulation. Neurogenesis in the adult brain is active in the nucleus of the hippocampus and subventricular zone. It is significantly reduced after ovariectomy and is restored after the introduction of estradiol. It was believed that steroid hormones are synthesized only in the ovaries and affect the processes of transcription, but it turned out that these hormones are synthesized and in neural chains where they quickly, in minutes, modulate behavioral reactions and regulate spatial memory. The age-related decrease in the concentration of sex hormones is the cause of various neuroendocrine changes, and is manifested by a decrease in brain volumes, a decrease in the size of the neurons, the number of dendrites, an increase in apoptosis, neurodegenerative processes, manifested by a change in behavioral responses. The main mechanism of action of sex hormones is to bind to free highly specific and accessible intracellular receptors of these hormones and to influence the processes of transcription.

Conclusions. An overview of literary sources, which took the decade has shown that in recent years medical science has proven that endogenous estrogens and their receptors play an important role not only in the reproductive system. Estrogens act as powerful neuroprotectors, and scientists, and their clinicians consider estrogens as possible medications for neurodegenerative diseases and acute brain damage (stroke, trauma) not only in women, but also in men. The literature review highlighted new data on the influence of estrogens on cerebral blood flow, hormonal effects on mitochondrial function and energy supply. Many questions require a further study, but it is understandable that when choosing strategies and tactics for the treatment of neurological patients, it is necessary to take into account the effects of neurosteroids on CNS structures.

Keywords. Alzheimer's disease, estrogen, progesterone, aromatase, estrogen receptors.

Стаття надійшла до редакції 05.04.2018 р.