

# Нейробиологические механизмы влияния эстрогенов на патогенез шизофрении

Общепринятые современные биологические теории шизофрении, основанные на экспериментальных данных и подтверждаемые клиническими исследованиями, включают дофаминовую и глутаматную теории. Наряду с другими активно изучаемыми гипотезами, интерес представляют исследования роли половых гормонов в патогенезе шизофрении. Наиболее известны эстрогеновые гипотезы шизофрении: гипотеза гипозэстрогенизма, описывающая хронический дефицит эстрогенов у женщин с шизофренией, и эстроген-протективная гипотеза, постулирующая защитную по отношению к развитию шизофрении роль эстрогенов у женщин детородного возраста [4].

Целью исследования является обзор современных литературных данных по проблеме нейробиологических механизмов влияния половых гормонов на патогенез шизофрении.

Поиск научных статей осуществлялся в электронных базах данных PubMed, Springer, SAGE с 2000 г. по 2015 г. по ключевым словосочетаниям «эстрогены и шизофрения», «нейропротективная функция эстрогенов», «эстрогеновая гипотеза».

Научные исследования последних 15 лет, касающиеся нейробиологических эффектов эстрогенов, показали, что эстрадиол выполняет разнообразные функции в головном мозге. Так, было выявлено, что эстрадиол регулирует экспрессию генов, жизнеспособность нейронов, процесс дифференцировки нейронов и глии, синаптическую передачу, а также имеет противовоспалительные и репаративные свойства [2]. Эстрогены могут модулировать количество и чувствительность дофаминовых рецепторов, моноаминергическую трансмиссию и имеют существенное влияние на дофамин, серотонин и ГАМК [3]. В некоторых исследованиях было показано, что длительный прием эстрадиола снижает чувствительность D2-дофаминовых рецепторов мезолимбической дофаминергической системы, вызывая ослабление дофаминовой нейротрансмиссии, что схоже с действием нейролептиков [2]. Для понимания роли эстрогенов в патогенезе шизофрении необходимо детальное изучение молекулярных механизмов влияния эстрогенов на головной мозг.

В экспериментальных и клинических исследованиях с помощью селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов были получены данные, что в ЦНС существует 2 типа эстрогеновых рецепторов –  $\alpha$  и  $\beta$ . Эти рецепторы в большом количестве представлены в гиппокампе, гипоталамо/преоптическом пространстве, миндалине, среднем мозге, в задних рогах и корешках спинного мозга. Рецепторы типа  $\beta$ , кроме того, находятся в мозжечке. В нейронах эстрогеновые рецепторы расположены на ядре, а также в цитоплазматической мембране и органеллах нервных и глиальных клеток. Соответственно, эстрогены влияют на головной мозг посредством медленных механизмов регуляции транскрипционных процессов в ядре и быстрых мембранных и цитоплазматических механизмов. Кроме того, 17 $\beta$ -эстрадиол может влиять на головной мозг через неспецифические рецепторы (ионные каналы) и нерцепторные механизмы – антиоксидантные [3].

В экспериментальных исследованиях было показано взаимовлияние эстрогенов и различных транскрипционных ростовых факторов (нейротрофический фактор мозга, инсулиноподобный фактор роста 1). Действие 17 $\beta$ -эстрадиола в головном мозге и активность эстрогеновых рецепторов может варьировать в зависимости от доступности этих факторов, которые могут повреждаться при старении и в менопаузе. В некоторых типах нейронов была обнаружена коэкспрессия эстрогеновых рецепторов и нейротрофического фактора мозга. Нарушение взаимодействия между 17 $\beta$ -эстрадиолом и нейротрофическим фактором мозга может способствовать возникновению и развитию некоторых неврологических и психических заболеваний [3]. Эти данные согласуются с исследованиями, касающимися роли нейротрофического фактора мозга в патогенезе шизофрении [1].

Половые гормоны играют важную роль в формировании и активации нейронных связей в головном мозге. Существует предположение о том, что нарушение структурных связей головного мозга, изменение плотности нервной ткани области мозга, связанных с обеспечением внимания, рабочей памяти, исполнительных и эмоционально-волевых функций при шизофрении частично может быть связано с дисбалансом половых гормонов. В немногочисленных исследованиях, контролирующих и уровень эстрогенов, и структурные особенности головного мозга, у пациентов с психотическими расстройствами обнаруживается связь сниженного уровня эстрогенов и уменьшения толщины коры мозга, что согласуется с эстрогеновыми гипотезами шизофрении [5].

Несмотря на то, что о влиянии половых гормонов на развитие шизофрении было известно более века назад [4], механизмы этого влияния до сих пор остаются мало изученными. Имеющиеся на сегодняшний день эстрогеновые гипотезы активно изучаются и находят свое подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эстрогеновые гипотезы не противоречат другим современным представлениям о патогенезе шизофрении, а, скорее, дополняют их. Это особенно важно в контексте дифференцированного подхода к лечению пациентов с шизофренией с учетом их половозрастных особенностей и гормонального фона.

### Литература

1. Молекулярно-генетические исследования шизофрении с ранним началом / С.А. Пахомова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – Vol. 2. – С. 66–69.
2. Neuroprotection of sex steroids / M. Liu [et al.] // Minerva Endocrinol. – 2010. – Vol. 35, № 2. – P. 127–143.
3. Neuroprotective actions of selective estrogen receptor modulators / L.L. DonCarlos [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 2009. – Vol. 34, № 1. – P. 113–122.
4. Riecher-Rössler, A. Oestrogen effects in schizophrenia and their potential therapeutic implications – Review / A. Riecher-Rössler // Arch Womens Ment Health. – 2002. – Vol. 5. – P. 111–118.
5. Testing the estrogen hypothesis of schizophrenia: associations between cumulative estrogen exposure and cerebral structural measures / C. van der Leeuw [et al.] // Schizophrenia Research. – 2013. – Vol. 150. – P. 114–120.

