



НЕЙРОСТЕРОИДЫ ПРИ АДДИКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Абдуллаева Наргиза Нурмамаевна

Касимов Арслонбек Атабаевич

Эшпулатов Шербек Суннатило угли

Норбеков Бобур Шариф угли

Кафедра неврологии

Самаркандский государственный медицинский университет

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.8103492>

ARTICLE INFO

Received: 24th June 2023

Accepted: 29th June 2023

Online: 30th June 2023

KEY WORDS

Дегидроэпиандростерон
сульфат, андростендион и
прегненолон,
аллопрегнанолон и
тетрагидро-
дезоксикортикостерон.

ABSTRACT

Биохимические, физиологические и фармакологические аспекты гормональной регуляции жизнедеятельности организма эндогенными химическими соединениями стероидной структуры достаточно хорошо известны уже несколько десятилетий. Речь идет в первую очередь о стероидных гормонах из группы глюкокортикоидов, которые являются основным химическим фактором стресса.

Введение. На протяжении последних 15 лет обнаружены и интенсивно исследуются стероиды, образующиеся в центральной и периферической нервной системе. Они обладают иным спектром биологической активности и в противоположность гормонам, которые действуют дистантно, эти вещества, получившие название нейростероидов (НС), взаимодействуют с расположенными вблизи места их синтеза мишенями.

Первоначально семейство НС состояло из одного члена — дегидроэпиандростерон сульфата (DHEAS), обнаруженного в головном мозге после гонадои адrenaлэктомии. Впоследствии были описаны андростендион и прегненолон (PREG) и их сульфатированные и липидные производные, а также тетрагидрометаболизмы прогестерона (PROG) и дезоксикортикостерона (DOC).

НС синтезируются *de novo* в клетках головного мозга из холестерина. В образовании различных представителей этого семейства принимает участие ряд ферментов, отвечающих за преобразование различных химических групп. Среди таких ферментов могут быть названы цитохром P450, модифицирующий боковую цепь холестерина, ароматаза, 5 α -редуктаза, 3 α -гидроксистероид-дегидрогеназа, и 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназа.

В отличие от внутриклеточных рецепторов стероидных гормонов, выступающих в роли транскрипционных факторов, в головном мозге в качестве мишеней НС выступают мембранные рецепторы нейромедиаторов, с которыми эти низкомолекулярные вещества взаимодействуют по механизму аллостерической



регуляции. Например, связываясь со специфическим «стероидным сайтом», отличным от активного центра ГАМКА-рецептора, аллопрегнанолон (ALLO) и тетрагидро-деоксикортикостерон (THDOC) усиливают, а прегненолон сульфат (PREGS) и DHEAS снижают выраженность ГАМКергического сигнала. PREGS увеличивает, а ALLO-сульфат (ALLOS) уменьшает эффективность взаимодействия лигандов и функциональную активность НМДА-рецепторов. Никотиновые рецепторы испытывают негативные влияния со стороны THDOC, ALLO и PROG и позитивно модулируются эстрадиолом. Помимо регуляции указанных рецепторов и проведения соответствующих нервных импульсов, НС участвуют в реализации многих важных функций глиальных клеток, в частности, процессов миелинизации.

Исходя из приведенного перечня рецепторных мишеней НС, уместно было бы предполагать, что стероиды могут быть вовлечены в механизмы формирования некоторых видов аддикции. Однако анализируемые ниже проведенные и проводящиеся многочисленные экспериментальные исследования, указывают на значительно более сложную картину, а их результаты могут внести существенный вклад в разработку теоретических моделей биологических звеньев патогенеза зависимости от широкого круга химических соединений с соответствующими диагностическими и терапевтическими перспективами.

Нейростероиды и опиоиды

Представление о возможной роли НС в развитии фармакологических эффектов опиоидов базируется как на описанной выше возможности регуляции этими соединениями широкого круга нейрохимических систем, так и на экспериментах по определению специфического взаимодействия. В частности, известно, что у лабораторных животных анальгетическая активность PROG купируется налоксоном, а синтетические аналоги НС альфадолон и альфаксалон потенцируют антиноцицепцию, вызванную морфином, фентанилом или оксикодоном. При клиническом исследовании выявлен факт снижения эффективной дозы морфина на фоне альфадолона у пациентов после ортопедической пластики коленного сустава, при этом стероид не вызывал седации, угнетения дыхания, тошноты или рвоты.

При введении аддиктивных опиоидных алкалоидов изменяется содержание НС в мозге: например, при выработке условной реакции предпочтения места с помощью морфина у животных обнаруживается снижение количества дегидроэпиандростерона (DHEA) в п. accumbens и PREG в гипоталамусе. Усредненный уровень PREG, PREG-сульфата, PROG в головном мозге также значительно снижен у зависимых животных, в то время как при преципитированном налоксоном синдроме отмены тканевая концентрация DHEA, DHEAS, PREG, PREGS, PROG и ALLO возрастает.

В поведенческих экспериментах НС ослабляют проявления физической зависимости от морфина и даже предотвращают их развитие, уменьшая проявления толерантности к опиоидам. Исходя из общих соображений, можно полагать, что соединения, действующие подобным образом, должны обладать собственным аддиктивным потенциалом. Действительно, в методологической парадигме дискриминационных стимулов, более подробно описанной ниже, ряд НС способен модифицировать оперантное поведение, при этом морфин не демонстрирует



способности замещать PREG. Последнее обстоятельство предоставляет достаточно веские основания для предположения о том, что описанные эффекты НС не обусловлены их взаимодействием с опиоидными рецепторами или иными компонентами опиоидных систем, а реализуются по иным нейрохимическим путям. Это положение не противоречит перечню известных рецепторных мишеней НС.

Нейростероиды и кокаин

В отличие от опиоидов, по крайней мере одна из макромолекулярных мишеней кокаина является общей для этого наркотика и некоторых НС. В частности, и кокаин и PREGS непосредственно взаимодействуют с рецепторами σ -1 подтипа, принимающих участие в формировании гетеротримерного комплекса с рецепторами к инозитолфосфату IP(3)R и анкирином — адапторным белком цитоскелета. Небезынтересно отметить, что указанный тример регулирует деятельность внутриклеточного Ca^{2+} зависимого сигнального пути, который, кроме того, активируется системой «дофаминовый D₁-рецептор — фосфолипаза C», еще одной мишенью кокаина. Возможно, что существуют и иные точки пересечения фармакологической активности кокаина и НС.

В литературе представлены результаты единичных исследований по влиянию НС на проявления аддиктивных свойств кокаина. Известно, что некоторые фармакологические модификации эндогенного синтеза кортикостерона (главным образом субхронические воздействия синтетическими аналогами) изменяют выраженность подкрепляющих свойств кокаина, хотя сам стероид, также как и адреналэктомия, не влияют на них. Трактовка подобных результатов сегодня представляется затруднительной, поскольку описаны многочисленные варианты, свидетельствующие как за, так и против наличия взаимосвязей между периферическим и центральным пулами стероидов. С другой стороны, DHEA даже в низких дозах существенно уменьшает самовведение кокаина животными и снижает интенсивность направленного на поиск наркотика оперантного поведения, не обладая при этом собственными кокаино-подобными свойствами.

Нейростероиды и никотин

Несмотря на то, что никотиновые рецепторы являются одной из макромолекулярных структур, на которые НС оказывают непосредственное регулирующее влияние, а, следовательно, велика вероятность их вовлеченности в развитие никотиновой зависимости, научная литература лишь в незначительной степени подтверждает эту возможность. Однократное и длительное введение никотина сопровождается увеличением содержания в головном мозге и плазме крови ALLO и его предшественников PREG и PROG. Эффект сохраняется при преципитированном мекамиламином синдроме отмены никотина и не воспроизводился на адренал/орхиэктомированных животных.

Непосредственное введение никотина в гиппокамп вызывает угасание условно рефлекторных навыков у алкоголизированных крыс [34]. На этот эффект не влияет ALLO, однако, он блокируется PREGS, по мнению авторов, разнонаправленное действие НС формируется за счет негативной или позитивной аллостерической регуляции ГАМКА-рецепторов, соответственно. Вероятно, объяснение следует усложнить,



поскольку оба НС способны нейтрализовать проконвульсантный эффект никотина, при этом ALLO демонстрирует антиконвульсантную активность и на интактных животных.

Кроме того, установлено, что концентрация циркулирующего в крови DHEA у пациентов с шизофренией (при ее диагностике по DSM-IV-TR) не коррелирует с выраженностью позитивной или негативной симптоматики по шкале PANSS, однако у курящих больных уровень стероида был значительно ниже по сравнению с некурящими, что свидетельствует о целесообразности дальнейших исследований значимости НС в патогенезе не только никотиновой зависимости, но и эндогенных психозов.

Нейростероиды и бензодиазепины

Исследования взаимодействия НС и бензодиазепинов (БД) обусловлены достаточно прочно укоренившимися взглядами на сложное строение ГАМКА-рецептора, на котором среди прочих имеются специфические аллостерические участки связывания БД и НС.

Позитивный модулятор ГАМКА-рецептора ALLO потенцирует действие ГАМК, и на этот эффект не влияет антагонист БД флумазенил. С другой стороны, ALLO ингибирует спонтанную активность ГАМКергических нейронов, и, хотя это действие НС не зависит от флумазенила, оно частично обращается парциальным агонистом БД Ro15-4513. Пренатальная аппликация диазепама приводит к нарушениям метаболизма НС, проявляющим региональную и гендерную специфичность, которые, однако, не сопровождаются изменениями чувствительности ГАМКА-рецепторов к действию стероидов. Синтез НС также изменяется под воздействием эндогенных лигандов бензодиазепинового связывающего участка ГАМКА-рецептора: октадеканейропептида (18-членного фрагмента молекулы ингибитора связывания диазепама— DBI) и β -карболинов.

В поведенческих экспериментах установлено, что PROG и ALLO при однократном введении проявляют анксиолитические свойства, однако, их постоянное применение выявляет увеличение уровня тревожности у животных. Дополнительные свидетельства о модификации тревоги НС изложены в разделе, посвященном алкоголю, однако, отметим, что прямые данные о взаимодействии стероидов с БД аддиктологической направленности в литературе не представлены.

Нейростероиды и алкоголь

Интерес к проблеме «НС — алкоголь» поддерживается теми же обстоятельствами, что и к БД, а именно: значительной ролью, отводящейся ГАМКА-рецепторам в механизмах действия этилового спирта на ЦНС. Некоторые исследователи, рассматривая систему «Этанол— ГАМК—эффект», оценивают изменения метаболизма НС под действием этанола как один из механизмов его влияния на ГАМКергическую систему. Хотя на вопрос о «специфичности» действия алкоголя на ГАМКА-рецепторы, вероятно, следует отвечать отрицательно, их значительная роль в формировании алкогольной патологии не может подвергаться сомнению.

Три группы процессов, вовлекающих ГАМКАрецепторы, выявляются при действии этанола: изменение экспрессии соответствующих генов и субъединичного



состава рецептора, стимуляция стероидогенеза, изменение пластичности ГАМКергических нейронов. В отношении последнего феномена, по крайней мере, для ингибирования этанолом длительной потенциации пластичности, показана ведущая роль НС. С другой стороны, значимость того факта, что под действием этанола может меняться композиция субъединиц ГАМКА-рецептора, пока не находит соответствующего подтверждения на пути изменения чувствительности рецептора к НС. Полагают, что увеличение синтеза НС *de novo* в ЦНС отражает независимый путь влияния этанола на ГАМКергическую трансмиссию. Это подтверждается, в частности, тем, что непрямой, обусловленный НС эффект этанола обнаруживается при электрофизиологическом исследовании ГАМКергических нейронов черной субстанции.

При однократном введении этанол повышает содержание НС в префронтальной коре головного мозга, однако, этот эффект не прослеживается у животных после адренал/гонадаэктомии, что можно рассматривать как указание на преимущественно периферическое происхождение НС, обнаруживаемых в ЦНС. Вероятно, об этом же могут свидетельствовать данные об отсутствии стимулирующего образования НС действия этанола у самок экспериментальных животных. Острая алкогольная интоксикация приводит к повышению уровня основных позитивных модуляторов ГАМКА-рецепторов ALLO и THDOC в коре головного мозга и гиппокампе крыс; при этом эффект значительно более выражен у предпочитающей растворы этанола сардинской линии sP, чем у отвергающей их sNP.

При моделировании алкогольной зависимости с помощью одного из наиболее адекватных приемов — прерывистой алкоголизации — наблюдается снижение судорожного порога, повышение уровня тревожности у животных, перекрестная толерантность к ГАМКергическим седативно-снотворным средствам; небезынтересно отметить, что эффективность этанола коррелирует со снижением уровня 3 α -гидростероид-5 α -прегнан-20-он (тетрагидро-PREG-прегнанолон) и соответствует изменениям трансляции ферментов 5 α -редуктазы и 3 α -гидростероид-дегидрогеназы.

Центральное введение ALLO в гиппокамп не только продуцирует анксиолитическое действие, но и ослабляет проявления синдрома отмены алкоголя и снижает уровень его добровольного употребления экспериментальными животными. Однако системное введение этого НС, напротив, усиливает его потребление. В детализированном исследовании, проведенном на мышах линии C57BL/6J, выявлена способность ALLO модулировать разные фазы процесса потребления алкоголя: в малых дозах он усиливает, а в больших — ингибирует потребление мышами спирта. При этом обнаруживается дозовая зависимость в усилении интенсивности потребления алкоголя в первые 5 мин наблюдений и ингибировании всей 2-часовой экспериментальной сессии. Вероятно, ALLO принимает участие в потере контроля при злоупотреблении этанолом.

НС способны модифицировать проявления толерантности к этанолу, например, анксиолитическое действие этанола и анксиогенные проявления синдрома отмены усиливаются PROG, но ослабляются DHEAS [44]. PREGS усиливает, а эпипрегнанолон предотвращает развитие толерантности к нарушающему координацию действию



этанол. Эффект PREGS не был специфичным в отношении регистрируемых параметров и выявлялся при определении гипотермического действия этанола, на которое аналогичное действие оказывал DHEAS.

Хотя фармакологический анализ позволяет установить имеющиеся различия между аддитивным атаксическим и гипногенным эффектом этанола и БД или НС, т.е. указывает на вовлеченность ГАМКА-рецепторов, процесс может не ограничиваться ГАМК-системой. Так, пренатальная алкогольная интоксикация приводит к последующему нарушению модулирующей активности НС в отношении НМДА-рецепторов.

Аддиктивный потенциал нейростероидов

Выше при описании взаимодействия НС с опиоидами было указано на возможность наличия собственных аддиктивных свойств у стероидов, поскольку они могут замещать морфин в дискриминационном тесте. Другие исследования расширяют возможный перекрест и свидетельствуют о том, что в качестве замещаемого агента могут также выступать этанол, барбитураты или БД. Однако это качество присуще не всем НС: позитивный модулятор ГАМКА-рецепторов THDOC способен замещать этанол в методике дискриминационных стимулов, тогда как DHEAS, негативный модулятор, не обладая собственной активностью, не снижает действия THDOC. Необходимо отметить, что замещающее действие имеет частичный характер, тогда как полная замена этанола может быть достигнута применением ГАМК-миметических агентов, взаимодействующих с разными локусами ГАМКА-рецептора (диазепам, пентобарбитал) или антагонистами глутаматного НМДА-рецептора. Наличие подкрепляющих свойств у ALLO демонстрируется двухбутылочным тестом в условиях свободного выбора между НС и водой, однако, эта активность не подтверждается при исследовании оперантного поведения крыс предварительно тренированных на самовведение веществ.

Редкие экспериментальные молекулярно-биологические манипуляции установили незначимость δ -субъединицы ГАМКА-рецептора для реализации дискриминационных свойств этанола или веществ, способных к его замещению — барбитуратов, БД или НС.

Выводы: Таким образом, на основании представленного материала нетрудно сделать некоторые обобщающие ремарки, хотя их семантика не представляется простой для понимания. Причину затруднений, вероятно, следует искать не только и не столько в разнообразии мишеней НС в головном мозге и специфике механизмов воздействия на организм аддиктивных соединений. Во всяком случае, наименее определенные результаты получены в тех случаях, когда исследовали системы, являющиеся общими мишенями для НС и аддиктивных средств; напротив, наибольшая степень модификации аддиктивных процессов НС наблюдается там, где наличие общих мишеней не доказано. Указанное заставляет полагать, что аналитикосинтетическая попытка создания обобщающей картины участия НС в формировании аддиктивного поведения и реализации подкрепляющих свойств соединений путем устранения кажущихся противоречий не имеет достаточного фактологического подтверждения. Можно лишь высказать несколько предположений.



Во-первых, исходно различные механизмы аддикций, регулируемые НС через разные мишени, могут конвергировать или интегрировать на каком-либо определенном уровне, например, на дофаминовой системе. Этому существуют некоторые доказательства: в частности, ALLO [40] и PREG стимулируют и способны усиливать вызванное морфином высвобождение дофамина в *n. accumbens*.

Во-вторых, НС могут участвовать в формировании некоторых феноменов, например, памяти, которым в настоящее время уделяется все большее внимание как физиологическому субстрату, лежащему в основе развития патологических процессов в ЦНС, в том числе аддиктивному поведению.

В-третьих, возможно, существует дополнительная мишень для НС, патогенетическое значение которой сегодня неизвестно; на роль подобной мишени может претендовать специфический прегнанный X-рецептор PXR (NR112). Однако уже сегодня понятно, что дальнейшие исследования роли НС в феноменах аддикции могут иметь обещающие теоретические патогенетические и диагностические последствия, тогда как их терапевтический потенциал остается дискуссионным.

References:

1. Akramova D. et al. Stroke incidence and association with risk factors in women in Uzbekistan //Cerebrovascular Diseases. – Allschwilerstrasse 10, Ch-4009 Basel, Switzerland : Karger, 2017. – Т. 43.
2. Bobomuratov T.A., Sharipova O.A., Akramova N.T. Assessing the impact of secondary prevention among boys with bronchiectasis and delayed pubertal development // Science and Innovations in the Globalized world. San Diego, 2016. Vol. 1. P. 114-119.
3. Khamdamov B.Z. Indicators of immunocytocine status in purulent-necrotic lesions of the lower extremities in patients with diabetes mellitus.//American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2020 10(7) 473-478.
4. M. I. Kamalova, N.K.Khaidarov, Sh.E.Islamov, Pathomorphological Features of hemorrhagic brain strokes, Journal of Biomedicine and Practice 2020, Special issue, pp. 101-105
5. Kamalova Malika Ilkhomovna, Islamov Shavkat Eriyigitovich, Khaidarov Nodir Kadyrovich. Morphological Features Of Microvascular Tissue Of The Brain At Hemorrhagic Stroke. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 2020. 2(10), 53-59
6. Khodjieva D. T., Khaydarova D. K., Khaydarov N. K. Complex evaluation of clinical and instrumental data for justification of optimal treatment activities in patients with resistant forms of epilepsy. American Journal of Research. USA. № 11-12, 2018. C.186-193.
7. Khodjieva D. T., Khaydarova D. K. Clinical and neurophysiological characteristics of post-insular cognitive disorders and issues of therapy optimization. Central Asian Journal of Pediatrics. Dec.2019. P 82-86
8. Kasimov, Arslanbek; Abdullaeva, Nargiza; Djurabekova, Aziza; Shomurodova, Dilnoza//Features of diagnosis and clinic of post-traumatic epilepsy against the background



of concomitant somatic diseases. *International Journal of Pharmaceutical Research* (09752366) . Jul-Sep2020, Vol. 12 Issue 3, p1788-1792. 5p.

9. Kasimov Arslanbek Atabaevich, Bozorova Sabohat Normo'min qizi, & Gulkhayo Eshmatovna Zhumanova. (2022). Results of a study of clinical and neurophysiological changes in patients with post-traumatic epilepsy with concomitant somatic diseases on the basis of complex drug therapy. *World bulletin of public health* 10, 186-190

10. Kasimov Arslanbek Atabaevich. (2022). Dynamics of clinical and neurophysiological changes against the background of complex medical therapy in patients with posttraumatic epilepsy with concomitant somatic diseases. *Frontline Medical Sciences and Pharmaceutical Journal*, 2(03), 78–87.

11. Khudaynazarova Muattar Tokhirjonovna, Ruziyev Jononbek Elmurodovich, & Kasimov Arslanbek Atabayevich. (2022). Peculiarities of diagnosis and clinical picture of posttraumatic epilepsy against the background of concomitant somatic diseases. *World bulletin of public health*, 10, 121-126.

12. Uralov, F. S. ., Khurramov, M. B. ., Kasimov, A. A. ., & Mamurova, M. M. . (2022). Modern Methods of Epilepsy Treatment and Prevention of Tactical and Therapeutic Errors in Epilepsy Treatment. *International Journal Of Health Systems And Medical Sciences*, 1(4), 374–377.

13. Шомуродова Д. С., Джурабекова А. Т., Мамурова М. М. Особенности и прогноз поражения нервной системы у беременных женщин с преэклампсией характеризуемые методами функциональной диагностики //журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2020. – Т. 1. – №. 2.

14. Мамурова, М., Рузиева, Ш., Олланова, Ш., Хакимова, С., & Джурабекова, А. (2015). Клинико-неврологические особенности Хронических цереброваскулярных заболеваний, обусловленных Артериальной гипертензией, у пациентов молодого возраста. *Журнал вестник врача*, 1(4), 39–42.

15. Мамурова М. М., Джурабекова А. Т., Игамова С. С. Оценка когнитивных вызванных потенциалов головного мозга (р-300) у лиц молодого возраста с артериальной гипотензией //журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2021. – Т. 2. – №. 1.

16. Rakhmonova H.N., Rakhmonov Z.M. Innervation Relationships of the Gallbladder Nerve Apparatus with Spinal and Rheumatic Nerve Ganglia (Literature Review). *Eurasian Medical Research Periodical*, 18, 105-108.

17. Рузиева, Ш., Мамурова, М., Хакимова, С., & Джурабекова, А. (2016). Клиническая характеристика больных с транзиторными ишемическими атаками. *Журнал проблемы биологии и медицины*, (2 (87), 79–82