

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ ПРОГЕСТЕРОНА

Э. Б. Арушанян¹

Прогестерон и его дериваты, синтезируемые клетками глиии в мозговой ткани женских и мужских организмов, обеспечивают местно ряд важных эффектов, которые не зависят непосредственно от специфической половой функции гормона. Будучи нейростероидами, они обладают нейропротективной и психотропной активностью, которые могут быть использованы в клинической практике с лечебными целями.

Ключевые слова: прогестерон; защита мозга; психотропная активность.

Гормон яичников прогестерон (P_4) обеспечивает в женском организме ряд важных и хорошо изученных эндокринных функций. Между тем, в последние годы в экспериментальной и клинической медицине он вызывает повышенный интерес, благодаря своей недавно открытой нейротропной активности, которая не связана непосредственно с его известными гормональными свойствами и не зависит от пола. Это позволяет среди прочего пересмотреть и дополнить существующие представления о его лечебных возможностях.

Новые сведения о биологической роли P_4 появились после того, как в конце минувшего века было доказано существование в клетках головного мозга комплекса ферментов, способных метаболизировать стероидные гормоны, что привело к открытию неизвестного ранее семейства биологически активных соединений, получивших название нейростероидов. К ним, кроме P_4 , принадлежат его прекурсор прегненолон, ведущий метаболит аллопрегненолон, дигидроэпиандростерон и некоторые другие, которые оказались прямо включены в регуляцию деятельности церебральных структур. Установлено, что все они синтезируются из холестерина и других предшественников непосредственно в мозговой ткани, поскольку ни овариэктомия, ни удаление надпочечников у животных не влияют на их содержание. Мало того, независимо от половой принадлежности в мозге их содержание может значительно превышать плазменную концентрацию [6, 7, 19].

Существенное значение для синтеза и метаболических превращений различных нейростероидов имеют глиальные клеточные элементы. Они связаны с образованием самого P_4 , а также его предшественника прегнанола и основного метаболита аллопрегненола, поскольку содержат весь комплекс ферментов, участвующих в их формировании. Глия за счёт своих контактов с нейронами и синаптическим аппаратом в специфических структурах мозга обеспечивает нейросте-

роидный контроль за многими нейромедиаторными процессами и потому уже аргіогі должна участвовать в стероидной регуляции многих церебральных функций [14].

Центральные нейротропные свойства P_4 , подобно его периферическим эндокринным эффектам, зависят от мобилизации целого комплекса близких по своей биологической роли рецепторов. Они вовлечены в функционирование как геномных, так и внегеномных клеточных механизмов и неодинаково распределяются в различных мозговых структурах.

Нейробиологическую активность P_4 определяет активация, в первую очередь, двух типов ядерных прогестинных рецепторов, модулирующих экспрессию генов, которые вовлечены в регуляцию выработки целого ряда нейрональных факторов (циклических нуклеотидов, нейромедиаторов, факторов роста и др.). В случае быстрых клеточных реакций в ответе на P_4 могут участвовать и две разновидности мембранных P_4 рецепторов. Они существенно дополняют другие внегеномные эффекты P_4 , базирующиеся на регуляции электрической активности нейронов через изменение функции ГАМК рецепторов. Сам P_4 и, в большей степени, его метаболит аллопрегненолон, связываясь со специфическим нейростероидным сайтом в составе тормозного ГАМК рецептора, увеличивают вход анионов хлора с последующим ингибированием нервных клеток [20, 37].

Во многих образованиях головного мозга грызунов показано довольно широкое распределение различных типов P_4 рецепторов. Они представлены в структурах, сопряжённых с обеспечением специфической эндокринной роли гормона, а также в тех, от которых зависит реализация его неспецифических психотропных эффектов. В первом случае речь идёт о ядрах гипоталамуса, контролирующих репродуктивные процессы, во втором — об экстрагипоталамических центрах. Сюда относятся фронтальные отделы новой коры, тесно связанные с когнитивными функциями, а также лимбические структуры, подобные гиппокампу, участ-

¹ Кафедра фармакологии Ставропольского государственного медицинского университета 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310.

вующие в регуляции памяти и эмоционального состояния [25, 32].

С теоретической и прикладной точек зрения существенный интерес вызывают две формы нейротропной активности P_4 . Во-первых, он обнаруживает нейропротекторное действие и оказывается эффективным при органической патологии центральной нервной системы разного генеза. Во-вторых, доказано его заметное влияние на психо-эмоциональную сферу, что позволяет говорить о наличии у P_4 также и психотропных свойств.

Нейропротекторное действие прогестерона

Проявления P_4 нейропротекции. В опытах на животных и в исследованиях в клинике представлены убедительные аргументы в пользу наличия у P_4 способности обеспечивать защиту нервных клеток от повреждения. Протекторная активность показана при черепно-мозговой травме, инсульте, возрастной ишемии мозга и нейродегенеративных заболеваниях, повреждении спинного мозга, боковом амиотрофическом склерозе и некоторых других видах органического поражения нервной системы.

Свидетельством протекторных возможностей P_4 при черепно-мозговой травме являются результаты многих опытов на крысах. В частности, билатеральная контузия, наносимая в области медиальной фронтальной коры, сопровождалась посттравматическими поведенческими нарушениями с явлениями отёка и воспаления в области травмы, а также снижением числа клеточных элементов в соседних мозговых структурах. Парентеральное введение P_4 (в дозах 8 или 16 мг/кг), спустя 1 ч после травмы, а также ежедневно на протяжении недели, ускоряло нормализацию поведения, ограничивало выраженность неврологических расстройств и местного морфологического дефекта. Интересно, что в сочетании с препаратом витамина D описанное действие P_4 заметно усиливалось [35, 39]. Аналогичный результат показан в опытах на мышцах с локальной черепно-мозговой травмой, когда вводимый даже через 24 ч после неё P_4 давал протекторный эффект в виде ограничения церебрального отёка за счёт понижения сосудистой проницаемости [24]. Повторное введение P_4 7-дневным крысам с повреждением мозга значительно ускоряло репаративные процессы и повышало плотность нейронов в миндалинах и гиппокампе [8].

Сходные данные представлены и в отношении региональной цереброваскулярной патологии в виде инсульта, который моделировали путём лигирования средней мозговой артерии или за счёт фототромбоза.

Как установлено в опытах на крысах с окклюзией мозговой артерии, предварительное либо последующее парентеральное введение P_4 (4 или 8 мг/кг), в сравнении с контрольными животными, достоверно ограничивало зону инфаркта мозга и его отёк. Этому сопутствовало ослабление неврологического дефицита и усиление регенеративных процессов в коре и не-

которых подкорковых структурах. Одновременно уменьшалась выраженность воспалительного процесса, если его дополнительно обостряли с помощью липополисахарида, вводимого через 1 сут после операции [13, 48].

Существенно, что у P_4 при окклюзионном экспериментальном инсульте оказалось шире “терапевтическое окно” в сравнении с некоторыми средствами традиционной терапии этой патологии. В частности, он ограничивал зону поражения мозга и восстанавливал поведенческую активность животных и в том случае, когда применялся не через 2–3 ч, а даже спустя 6–8 ч после лигирования сосуда. Вместе с тем, в отличие от его метаболита аллопрегненолона, P_4 лишён способности улучшать реологические свойства крови у крыс с инсультом [40, 42].

Кроме локальных патологических процессов, P_4 оказался эффективен и при борьбе с масштабной церебральной ишемией. Его предварительное введение крысам, у которых затем кратковременно перекрывали обе сонные артерии, ограничивало метаболические и морфологические нарушения в мозговой ткани в ответ на ишемию/реперфузию, быстрее нормализовало двигательную активность животных [11, 44].

Наряду с многочисленными экспериментальными доказательствами нейропротекторных свойств P_4 , представленными на моделях черепно-мозговой травмы, инсульта и глобальной церебральной гипоксии, показаны его защитные возможности и при других видах неврологической патологии. Так, P_4 ограничивал дегенерацию спинальных мотонейронов у популяции трансгенных мышей, на которых легко воспроизводится боковой амиотрофический склероз. Он отчётливо лимитировал у животных болевую чувствительность и нейропатическую боль, связанную с повреждением спинного мозга, тогда как аллопрегненолон заметнее ослаблял гипералгезию у животных, на которых моделировали сахарный диабет (диабетическая нейропатия) [2, 15].

Наконец, представлены доказательства в пользу участия ряда нейростероидов, в том числе P_4 и его метаболитов, в процессах эпилептогенеза. На различных моделях судорожных состояний (коразоловые, пилокарпиновые, травматические судороги, височная эпилепсия и др.) показана способность P_4 и аллопрегненолона повышать судорожный порог, путём защиты нейронов от токсического повреждения и усиления функции тормозных ГАМК-ергических механизмов [12, 26].

Значительное число вполне убедительных экспериментальных данных в пользу нейропротекторной роли P_4 в качестве нейростероида (выше в виде иллюстрации приведена лишь небольшая их часть) определило появление соответствующих клинических исследований. Они были направлены на выявление лечебных свойств P_4 у людей при указанных неврологических заболеваниях. В результате в последние годы опубли-

ковано несколько десятков работ, обобщающих эти наблюдения. Достоверность сделанных в них выводов сегодня не вызывает сомнений, поскольку в соответствии с требованиями доказательной медицины они имели рандомизированную, плацебо контролируемую форму и выполнялись независимо друг от друга в компетентных научных центрах разных стран [18, 34].

Наибольшее количество клинических исследований посвящено применению P_4 при черепно-мозговой травме. Так, например, в Национальном институте здоровья (США) под наблюдением находилось 1200 пациентов с подобной патологией [38]. Применение P_4 (1 мг/кг в первые часы после травмы и затем регулярно на протяжении суток внутривенно по 0,5 мг/кг/ч) позволило существенно снизить показатели смертности со значимым уменьшением выраженности поведенческих и неврологических расстройств. По морфологическим данным этому сопутствовало ограничение церебрального отёка и дегенерации корковых и гиппокампальных нейронов. Немаловажно, что в группе лиц, получавших P_4 , в сравнении с традиционным лечением в катамнезе реже отмечались случаи тяжёлой инвалидизации.

Доказана эффективность P_4 и у больных с ишемическим инсультом [13, 29]. Как и при черепно-мозговой травме, он снижал частоту летальных исходов и ускорял течение восстановительного периода, снижая гибель клеточных элементов в зоне ишемии. В согласии с экспериментальными находками у P_4 оказалось сравнительно широкое “терапевтическое окно”, обеспечивающее защиту мозга на протяжении не только первых часов, но даже дней после эксцесса. Настоятельно рекомендовать включение P_4 в схему традиционной терапии инсульта позволяют, по мнению авторов, его хорошая переносимость и общедоступность. Следует учитывать и низкую стоимость препаратов P_4 .

Рассматривая клиническую эффективность P_4 в качестве нейропротекторного средства, нельзя сбрасывать со счетов его естественную роль в женском организме. Известно, что овариальные гормоны эстрогенного и гестагенного происхождения задерживают развитие возрастных нейродегенеративных процессов в головном мозге женщин, которые резко усиливаются с наступлением менопаузы или после овариэктомии. Это увеличивает риск развития заболеваний, подобных болезни Альцгеймера. Отсюда использование препаратов экзогенного P_4 не только у женщин определённого возраста, но и у мужчин рассматривается сегодня в качестве важного профилактического приёма для предупреждения и терапии возрастной нейродегенеративной патологии (болезни Паркинсона, Альцгеймера и др.) [36].

Механизмы P_4 нейропротекции. В настоящее время хорошо изучены и подробно описаны многообразные клеточные и молекулярные механизмы, посредством которых P_4 обеспечивает защиту центральных нейронов от повреждения.

Известно, что ишемическое поражение церебральных нейронов и глии вне зависимости от его генеза сопровождается запуском целого каскада стереотипных патохимических процессов, завершающихся гибелью клеток и нарушением функции содержащих их структур мозга. Между тем, у P_4 установлена способность на разных этапах вмешиваться в течение указанных процессов.

В частности, в опытах *in vitro* на культуре гиппокампальных нейронов показано, что P_4 отчётливо ослабляет повреждение клеток, связанное с внутриклеточным накоплением ионов кальция под влиянием глутамата. В исследованиях *in vivo* на крысах доказана также связь его защитного действия с ограничением выраженности окислительного стресса. У животных с механической травмой головного мозга P_4 повышал антиоксидантный потенциал травмированной ткани гиппокампа в виде роста активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Одновременно падала экспрессия индуцируемой синтазы оксида азота [33].

В качестве аутопротекторного механизма P_4 , очевидно, осуществляет защиту головного мозга и с помощью других факторов. В том числе, регулируя активность воспалительного процесса за счёт снижения выработки провоспалительных цитокинов, ингибирования ЦОГ-2 и ограничения экссудации в очаге церебрального поражения. В результате уменьшаются зона некроза в очаге поражения и отёчность мозговой ткани. Такой эффект с успехом дополняется и показанными у P_4 антиапоптозными свойствами [44].

Разными путями P_4 также вмешивается в репаративные процессы, направленные на восстановление ткани после церебрального поражения. Его повторное введение животным с глобальной ишемией или перенесшим локальную травму головного мозга сопровождалось как увеличением числа клеточных элементов в неокортексе и гиппокампе, так и усилением роста отростков нейронов. Причиной может служить вызываемая P_4 активация микроглии. Как доказано на линии нокаутных мышей, в запуске данного механизма участвует мобилизация лишь одной разновидности мембранных рецепторов P_4 , поскольку клетки микроглии не экспрессируют P_4 рецепторы классического геномного типа [4, 28]. С другой стороны, вызываемая P_4 усиленная регенерация в области экспериментального ишемического инсульта у крыс и темпы ограничения зоны некроза прямо зависят от его стимулирующего действия на выработку некоторых ферментов и факторов роста. Как оказалось в этом, помимо прочего, прямо заинтересованы матриксная металлопротеиназа-9, глиальный фибриллярный белок и сосудистый эндотелиальный фактор роста [47].

Важную роль в реализации нейродегенеративных свойств P_4 надо отнести его активирующему влиянию на процессы миелинизации нейронов. Нейростероиды, прежде всего P_4 , будучи синтезированы глиальными

ми клетками, участвуют в регуляции одной из важнейших их функций — синтезе миелиновых белков. Как установлено на культуре глиальных клеток, полученных из мозга новорожденных крыс, добавление в среду P_4 ведёт к увеличению числа олигодендроцитов, экспрессирующих базовый белок миелина. На модели повреждённого седалищного нерва грызунов обнаружено, что P_4 и его непосредственный прекурсор прегненолон активно участвуют в контроле образования шванновских клеток. Нарушение локального синтеза P_4 или блокада его рецепторов препятствуют ремиелинизации регенерирующих аксонов, а введение P_4 в область повреждения, напротив, усиливает формирование нового миелина [38].

Распространённым механизмом защиты клеток головного мозга от гипоксии и других неблагоприятных воздействий служит временное ограничение их активности, чем во многом определяются протекторные эффекты гипбернации и средств для наркоза. Как показывают результаты экспериментальных исследований, P_4 и, в большей степени, его основной метаболит аллопрегненолон способны осуществлять нейропротекцию за счёт усиления тормозной ГАМК-ергической передачи в различных мозговых структурах.

Повторное введение P_4 увеличивало, например, экспрессию мРНК нейростероидного сайта в составе ГАМК_A рецептора нейронов фронтальной коры ишемизированного мозга крыс. К аналогичному результату приводило добавление аллопрегненолона к срезам гиппокампа животных, подвергнутых черепно-мозговой травме. Синтетический аналог эндогенного аллопрегненолона ганаксолон при локальной аппликации к срезам покрышки среднего мозга повышал активность тормозных ГАМК-ергических интернейронов, защищая от повреждения расположенные здесь дофаминергические клетки. Во всех ситуациях действие P_4 и аллопрегненолона, как аллостерических модуляторов ГАМК_A рецепторов, потенцировалось их агонистом мусцимолом и, напротив, ослаблялось антагонистом бикикуллином [16, 41].

Следовательно, P_4 и его метаболиты на клеточном уровне располагают целым комплексом механизмов, посредством которых они способны осуществлять разностороннюю протекцию нейронов и клеток глии головного мозга от повреждения. Эти факты служат веским основанием для включения препаратов нейростероидов в практику борьбы с различными формами органической патологии головного мозга.

Психотропная активность прогестерона

Наряду с нейропротекторными свойствами, P_4 и его дериваты обладают и отчётливой психотропной активностью. Она может являться составной частью психофизиологии женского организма, связанной с особенностями влияния эстрогенных и гестагенных гормонов яичников на деятельность мозговых структур. Однако, как свидетельствуют результаты экспериментальных и клинических работ последних лет, изучение

центральных эффектов нейростероидов представляет отдельный интерес. Эти исследования по существу обещают открыть новую и весьма перспективную страницу в современной психофармакологии. Дело в том, что с помощью указанных соединений сегодня намечаются нетрадиционные пути вмешательства в аффективную сферу и познавательные процессы не только у женщин, но и у мужчин.

Первым хорошо обоснованным составным элементом психотропного действия P_4 служит его влияние на тесно взаимосвязанные состояния стресса, тревоги и психической депрессии. В ряде работ для их оценки на грызунах использовали обычные в психофармакологической практике тесты (“открытое поле”, приподнятый крестообразный лабиринт, челночная камера для регистрации пассивно-оборонительной условной реакции и др.), которые подтвердили значительное сходство в профиле поведенческой активности P_4 и классических психотропных средств, подобных, например, анксиолитикам бензодиазепиновой ряда.

Действие прогестерона, заключающееся в ограничении моторики, подавлении реакции на стресс, уменьшении страха перед открытым пространством и болевого наказания и т.п., зарегистрировано уже после однократного подкожного введения P_4 или аллопрегненолона в дозах 4 и 8 мг/кг. Если тревога сопровождала черепно-мозговую травму, то её устранение способствовало восстановлению клеточного состава новой коры и подкорковых образований. С другой стороны, локальная микроинъекция аллопрегненолона в латеральную перегородку либо дорсальный гиппокамп у крыс оказывали нормализующее влияние на поведение животных. В основе противотревожного эффекта P_4 может лежать описанная выше активация ГАМК_A рецептора, поскольку такое действие предупреждалось блокатором этих рецепторов бикикуллином [8, 9, 23].

Распространёнными тестами для изучения депрессивного состояния служат динамика плавательного поведения грызунов, либо время иммобилизации мышей при подвешивании за хвост. Периоды неподвижности в обоих тестах существенно укорачивались под влиянием P_4 и аллопрегненолона, что принимают за свидетельство их антидепрессивной активности [17, 27].

Эти данные в сочетании с результатами некоторых исследований на людях позволили в последнее время активно обсуждать вопрос о клинических возможностях нейростероидов, прежде всего, аллопрегненолона в практике лечения тревожных и депрессивных расстройств. Основанием служат сведения, по которым длительное стрессорное воздействие, провоцирующее впоследствии невроз, психическую депрессию или панические атаки, совпадает со снижением плазменного уровня аллопрегненолона. С другой стороны, некоторые антидепрессанты с седативными свойствами, подобные миртазапину, как и отдельные ингибиторы об-

ратного захвата серотонина, вшиваются в стероидогенез нервной ткани, влияя на ключевые ферменты процесса, в первую очередь 5 альфа-редуктазу, контролирующую синтез аллопрегненолона. Потому его накопление коррелирует с ослаблением депрессивного состояния [5, 30].

В пользу прямой связи P_4 с развитием депрессии свидетельствуют и выводы из работы Carta M. Y. et al. [10]. Они обратили внимание на то, что в третьем триместре беременности большинство женщин испытывает психический дискомфорт, коррелирующий с повышенным содержанием P_4 в крови. Однако вскоре после родов, когда его уровень резко падает, зачастую развиваются дисфория и послеродовая психическая депрессия, которая, кстати, устраняется инъекциями P_4 . Точно также колебания плазменной концентрации P_4 могут быть ответственны и за негативные сдвиги в психическом статусе женщин в определённые фазы овариально-менструального цикла. Эти сведения подтверждает и то обстоятельство, что успех в лечении женщин антидепрессантом флуоксетином прямо зависел от нормализации метаболизма нейростероидов. Последнее наблюдение согласуется с экспериментальными находками, согласно которым ограничение депрессивных проявлений, возникающих у мышей под влиянием клозапина или оланзапина, совпадает с повышением концентрации прегненолона в гиппокампе и фронтальной коре животных.

Вторая группа доказательств психотропной активности P_4 и его метаболитов касается их влияния на познавательную деятельность мозга в виде активации процессов памяти и обучения. Оптимизирующее влияние на когнитивные процессы у женщин овариальных гормонов эстрогенного и гестагенного типа известно давно, и такого рода данные уже обобщались нами ранее [1]. Сведения, полученные в последние годы, указывают на непосредственную связь подобного эффекта с нормализацией функции повреждённых церебральных структур.

Как показано на различных моделях мозговой патологии у крыс (черепно-мозговая травма, региональное или глобальное ишемическое повреждение), ухудшение памяти и пространственной ориентации в водном, либо У-образном лабиринте существенно ослабляются даже после однократных инъекций P_4 или аллопрегненолона (по 8 мг/кг внутривенно). Это совпадает с позитивными морфологическими сдвигами в гиппокампе. С другой стороны, у линий мышей, лишённых рецепторов P_4 , в первые недели послеутробного развития медленнее происходит созревание фронтальных зон неокортекса и формирование внутрикортикальных связей, непосредственно вовлекаемых в организацию когнитивных процессов [21, 22, 35, 45].

P_4 , по-видимому, имеет также прямое отношение к возрастному ухудшению познавательной деятельности, поскольку ограничение способности к пространственной ориентации в водном лабиринте Морриса у

пожилых крыс чётко совпадало со снижением в их гиппокампе концентрации прекурсора P_4 прегненолона. В то же время его прямое внутривнутригиппоампальное введение ослабляло поведенческий дефицит. Правда, чрезмерно высокая концентрация уровня аллопрегненолона в крови может приводить к негативным последствиям. Так, если у мышей создавали хронический избыток плазменной концентрации этого метаболита P_4 (в частности, в условиях постоянного стрессирования), то старение животных резко ускорялось с накоплением в мозговой ткани бета-амилоидного белка, типичного для болезни Альцгеймера [3, 43].

Происхождение разных видов психотропной активности P_4 и связанных с ним нейростероидов, вероятно, определяется теми же клеточными механизмами, которые лежат в основе их вышеописанных нейротрофических свойств. По мнению ряда исследователей, эти сведения представляют самостоятельный интерес для психофармакологии и со временем могут быть востребованы при создании новых психотропных препаратов, отличных от ныне существующих.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы внимание многих исследователей привлекают прогестерон и близкие ему соединения, объединяемые в целый класс нейростероидных гормонов. В отличие от известных гестагенов яичников они формируются клетками глии вне зависимости от пола непосредственно в ткани центральной нервной системы. Здесь для их метаболических превращений существуют необходимые ферменты, а эффекты на клеточном уровне обеспечиваются геномным и внегеномным путём с помощью специфических рецепторов. Они широко представлены в мозговых структурах как связанных, так и не связанных с реализацией эндокринных функций. К числу последних относятся фронтальные отделы новой коры и подкорковые лимбические образования.

Согласно многочисленным экспериментальным данным и результатам клинических наблюдений, в головном мозге биологическая роль P_4 и других нейростероидов (в первую очередь, его ведущего метаболита аллопрегненолона) сводится к двум основным эффектам: защите нейронов от любого повреждения и контролю за психоэмоциональным состоянием человека и животных. Оба эффекта обеспечиваются целым комплексом механизмов, изученных в настоящее время достаточно полно. Всё это позволяет уже сегодня использовать P_4 и его дериваты в клинической практике, прежде всего, для борьбы с различными формами органической церебральной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Рос. псих. журн.*, **2**, 56 – 61 (2005).
2. S. Afrazi, S. Esmali-Mahani, V. Sheibani, *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, **139**, 98 – 103 (2014).
3. J. Akwa, E. E. Baulieu, *J. Soc. Biol.*, **193**, 293 – 298 (1999).

4. N. Bali, J. M. Afreheoto, T. E. Morgan, *Endocrinology*, **154**, 2468 – 2480 (2013).
5. N. Bali, S. Jaggi, *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **48**, 64 – 78 (2014).
6. E. E. Baulieu, P. Robel, *J. Neurosteroid. Biochem. Mol. Biol.*, **37**, 395 – 403 (1990).
7. E. E. Baulieu, P. Robel, O. Vazier, et al., *In: Receptor Interaction*, Macmillan (1987), pp. 89 – 104.
8. B. Baykara, I. Aksu, E. Buyuk, et al., *Biochem. Histochem.*, **88**, 250 – 257 (2013).
9. D. Bitran, M. Shiekh, M. McLeod, *J. Neuroendocrinol.*, **7**, 171 – 177 (1995).
10. M. G. Carta, K. M. Bhat, A. Preti, *Behav. Brain Funct.*, **8**, 61 – 65 (2012).
11. C. Espinosa-Garcia, A. Hernandez, M. Cervantes, *Brain Res.*, **1545**, 23 – 34 (2013).
12. O. Ferando, I. Mody, *Epilepsia*, **53**(9), 89 – 101 (2012).
13. C. L. Gibson, B. Coomber, J. Rothbone, *Neuroscientist*, **15**, 324 – 332 (2009).
14. N. Jiang, M. Chopp, D. Stein, *Brain Res.*, **735**, 101 – 107 (1996).
15. J. Korn, T. Y. Kim, K. B. Cho, *Neurobiol. Dis.*, **59**, 80 – 85 (2013).
16. S. R. Knight, C. Davidson, A. M. Young, *J. Neuroendocrinol.*, **24**, 1135 – 1143 (2012).
17. C. J. Koonce, C. A. Frye, *Behav. Brain Res.*, **253**, 232 – 239 (2013).
18. K. W. Mc Conenghy, J. Hatton, L. Hughes, *CNS Drugs*, **26**, 613 – 636 (2012).
19. M. D. Magewska, *Progr. Neurobiol.*, **38**, 379 – 395 (1992).
20. S. Mani, *Endocrinology*, **149**, 2750 – 2756 (2008).
21. R. C. Melcangi, G. C. Panzica, *Progr. Neurobiol.*, **113**, 1 – 5 (2014).
22. G. Morali, P. Montes, L. Hernandez-Morales, et al., *Restor. Neurol. Neurosci.*, **29**, 1 – 15 (2011).
23. C. Norhdurfter, R. Rupprecht, G. Rammes, *Cur. Top. Med. Chem.*, **12**, 360 – 370 (2012).
24. J. L. Pascual, M. A. Murcy, S. Li, et al., *Am. J. Surg.*, **206**, 840 – 845 (2013).
25. S. L. Petersen, K. A. Intliekofer, P. J. Moura-Colon, et al., *Front. Neurosci.*, **7**, 164 (2013).
26. D. S. Reddy, *Front. Cell Neurosci.*, **7**, 115 – 117 (2013).
27. J. F. Rodriguez-Landa, C. Contreras, R. J. Garcia-Rios, *Behav. Pharmacol.*, **20**, 614 – 622 (2009).
28. A. M. Sanchez, M. J. Flamini, A. R. Genazzani, *Mol. Endocrinol.*, **27**, 693 – 702 (2013).
29. J. Sayeed, D. J. Stein, *Progr. Brain Res.*, **175**, 219 – 237 (2009).
30. C. Schule, C. Nortdurffer, R. Rupprecht, *Progr. Neurobiol.*, **113**, 79 – 87 (2014).
31. M. Schumacher, R. Guennoun, D. G. Stein, *Pharmacol. Therp.*, **116**, 77 – 106 (2007).
32. M. Schumacher, C. Mattern, R. Guennoun, et al., *Progr. Neurobiol.*, **113**, 6 – 31 (2014).
33. N. Shahrokhin, M. K. Hubbard, S. Joukar, *Pak. J. Pharm. Sci.*, **25**, 219 – 225 (2012).
34. M. Shakeri, M. R. Boustani, N. Pak, et al., *Clin. Neurol. Neurosurg.*, **115**, 2019 – 2022 (2013).
35. D. Si, H. Wang, G. Wang, et al., *Neurosci. Lett.*, **553**, 18 – 23 (2013).
36. M. Singh, C. Su., *Horm. Behav.*, **63**, 284 – 290 (2013).
37. M. Singh, C. Su., S. Ng, *Front. Neurosci.*, **19**, 159 (2013).
38. D. G. Stein, *Dialogues Clin. Neurosci.*, **13**, 352 – 339 (2011).
39. H. Tang, F. Hua, J. Wang, et al., *Horm. Behav.*, **64**, 527 – 536 (2013).
40. J. W. Van Landingham, M. Cekic, S. M. Culter, et al., *J. Cereb. Blood Flow. Metab.*, **28**, 1786 – 1794 (2008).
41. E. Vashchinkina, K. Manner, O. Vekonischiya, et al., *Neuropharmacology*, **39**, 727 – 737 (2014).
42. B. Wali, T. Ishrat, S. Won, et al., *Brain*, **137**, 486 – 502 (2014).
43. M. Wang, *Minerva Ginecol.*, **65**, 5876 – 5883 (2013).
44. X. Wang, J. Zhang, D. Si, et al., *Int. J. Neurosci.*, **124**, 42 – 48 (2014).
45. J. Willing, C. K. Wagner, *Dev. Neurobiol.*, **74**, 16 – 24 (2014).
46. S. Yousuf, F. Atif, J. Sayeed, et al., *Neuroscience*, **239**, 92 – 102 (2013).
47. S. Yousuf, J. Sayeed, F. Atif, et al., *J. Cereb. Blood Flow. Metab.*, **34**, 297 – 306 (2014).
48. Z. Zhang, R. Yang, W. Cai, et al., *Neuropharmacology*, **58**, 930 – 939 (2010).

Поступила 18.04.14

NEUROPHARMACOLOGY OF PROGESTERONE

E. B. Arushanyan

Department of Pharmacology, Stavropol State Medical University, ul. Mira 310, Stavropol, 355017 Russia

Progesterone and its derivatives, synthesized by glial cells in brain tissue of both female and male organism, produce some important local effects, which do not depend upon specific endocrine function of this sex hormone. Being neurosteroids, these compounds exhibit neuroprotective and psychotropic activities, which can be used in clinical practice.

Keywords: progesterone; neuroprotection; psychotropic activity