

А. В. Предтеченская¹, М. Ф. Некрасова²

¹ Новосибирский государственный университет
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия

² Новосибирский государственный медицинский университет
Красный пр., 52, Новосибирск, 630091, Россия

E-mail: elena_pred@mail.ru

РОЛЬ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Рассеянный склероз (РС) – одно из наиболее распространенных заболеваний центральной нервной системы, встречающееся преимущественно у женщин. По традиционным представлениям, РС связан с аутоиммунным локальным или множественным воспалением миелина проводников головного и спинного мозга с последующей аксональной дегенерацией. Заболевание характеризуется интермиттирующим или хроническим прогрессивным течением. На ранних этапах клиническая ремиссия связана с возможностью ремиелинизации, но переход в прогрессивный тип течения знаменуется снижением или утратой репаративных способностей миелина. Современное лечение РС лимитировано применением иммуномодуляторов или противовоспалительных средств, которые являются лишь паллиативными и не уменьшают прогрессирования процесса. Исследователь, изучающий проблему РС, сталкивается с тремя вопросами: что защищает миелин, что активизирует его репаративные возможности, почему женщины заболевают значительно чаще, а мужчины болеют значительно тяжелее?

Новые подходы в выяснении роли половых стероидов (эстрогенов, прогестерона, тестостерона) в патогенезе РС и возможное терапевтическое их использование стали предметом нового научного направления. И хотя клинические наблюдения стали только иницирующими, дающими общее направление исследований, экспериментальные

данные показали, что эстрогены и прогестины оказывают разносторонний протективный эффект на течение РС и возникновение экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ), широко известной модели РС. Более того, оба гормона содействуют формированию миелина и восстановлению нервной проводимости, т. е. ремиелинизации. Эти многообещающие экспериментальные результаты поощряют проспективные клинические испытания по изучению влияния гормональной терапии на течение РС, в частности использование оральных контрацептивов (ОК) и средств гормонозаместительной терапии (ГЗТ).

Три обстоятельства инициировали исследование роли половых гормонов в возникновении и особенностях течения РС.

1. Отчетливый гендерный диморфизм РС – преобладание женщин среди больных. Эпидемиологический анализ демонстрирует следующие соотношения по заболеваемости в разных возрастных группах: в возрасте примерно 20 лет соотношение женщин и мужчин составляет 3,2 : 1, а 30 лет – 2,6 : 1. Эти пропорции убедительно свидетельствуют о трехкратной «защищенности» мужчин [1]. В последние два десятилетия увеличилось число заболевших женщин, превосходя традиционное соотношение 3 : 1. Причина этого нарастающего разрыва пока не ясна [2; 3].

2. Благоприятное течение РС в период беременности. В 2009 г. опубликованы предварительные результаты многоцентрового ис-

следования, проводившегося в Западной Европе по проекту POPARTMUS (Post Partum Multiple Sclerosis). Оказалось, что к третьему триместру беременности частота рецидивов РС снижается на $\frac{2}{3}$ по сравнению с догестационным годом жизни пациентки. На эти же $\frac{2}{3}$ частота рецидивов увеличивалась в первые три месяца после родов по сравнению с догестационным годом [4; 5].

3. Положительные результаты случайного применения ОК в США в 70-х гг. прошлого столетия у женщин с РС [5–8]. Постепенно совершенствование состава ОК с уменьшением дозы этинилэстрадиола от 150 до 15 мкг привело к уменьшению или утрате их положительного, «защитного», влияния на течение РС. Этот фрагмент исследования РС неожиданно прервался, вероятно, в связи с побочными эффектами ОК, широко обсуждаемыми в медицинской литературе. Однако этот неожиданный опыт участия половых стероидов в заболеваемости и развитии РС не дает покоя исследователям; в настоящее время используется в экспериментальных работах очень широко.

Клинико-лабораторные исследования

Сопоставление дебютов РС в определенных возрастных группах с уровнем половых гормонов у мужчин и женщин [9–11] показало, что у женщин пик заболеваемости РС приходится на окончание полового созревания в возрасте 20 лет. В этом возрасте уровень эстрадиола стабилизируется после периода бурного роста, начиная с 12–14 лет жизни. У мужчин аналогичный пик секреции тестостерона смещен и приходится на период 25–30 лет, затем стабилизируется и очень медленно и незначительно снижается с увеличением возраста. Соответственно пик заболеваемости РС у мужчин смещается к началу периода стабилизации секреции тестостерона [9–11]. Стабилизация секреции половых гормонов ассоциирована с началом РС в разные возрастные периоды у женщин и мужчин. Таким образом, высокая скорость синтеза и секреции половых стероидов у женщин и мужчин оказывает протективное действие, приурочивая дебюты РС к периоду первого физиологического снижения уровня основных половых гормонов.

Вероятнее всего, во время беременности плацента, продуцирующая разнообразные

половые стероиды, является фактором защиты для женщин, страдающих РС. Послеродовой период с внезапной утратой стероидной протекции со стороны плаценты становится самым неблагоприятным для лиц с РС. Заметим, что основным эстрогеном при беременности является не яичниковый эстрадиол, а плацентарный эстриол [12]. Он в 100 раз слабее эстрадиола, но функция защиты обеспечивается им достаточно успешно при длительном воздействии и связывании с рецепторами эстрогенов. Собственно плацента не продуцирует глюкокортикоиды, поэтому едва ли они могут претендовать на роль главного нейропротектора в период беременности.

Помимо корреляции дебюта РС со снижением секреции главных половых гормонов, у женщин и мужчин с РС обнаружены другие важные взаимоотношения половых стероидов [5; 13; 14]. Оказалось, что повышение уровня тестостерона у женщин приводит к увеличению степени тяжести заболевания, что подтверждено экспериментально: при МРТ-исследовании обнаружено наибольшее число зон накопления гадолиния, а в культурах мозговой ткани увеличивалось количество невосстанавливаемых мозговых структур [11]. У мужчин тяжесть повреждения коррелирует со снижением уровня эстрадиола, а не тестостерона, т. е. эстрадиол является протективным фактором как для мужчин, так и женщин.

Данные о рецепторной активности структур головного мозга в отношении андрогенов проливают свет на значительную (трехкратную) защищенность мужчин от РС [15–17]. В головном мозге дегидроэпиандростерон (ДЭА) и тестостерон посредством ароматазы частично превращаются в эстрадиол, из чего следует, что мужской мозг находится под двойной защитой. Первый уровень защиты – естественные андрогены и эстрадиол, поступающие в системный кровоток, второй – эстрадиол церебральный, ароматизированный из андрогенов. У женщин же уровень защиты только один – эстрогены, однако суммарная рецепторная активность к эстрогенам у женщин выше.

Недостаточно информации относительно особенностей периода менопаузы в течении РС. В исследовании, проведенном в Швеции [18], сообщается о 146 женщинах, страдающих РС и опрошенных в период менопаузы:

наиболее достоверные сведения об улучшении состояния были связаны с приемом ГЗТ у 75 % лиц, получавших синтетические аналоги половых стероидов. Недостаточно работ по изучению влияния фазы менструального цикла (фолликулиновая, лютеиновая, овуляторный пик) на колебание «подвижных» симптомов РС и накопление гадолиния при МРТ-визуализации [19; 20]. Таким образом, эстрадиол проявляет нейропротективные свойства в различные возрастные периоды жизни как у женщин, так и мужчин, а андрогены – только у лиц мужского пола.

Взаимоотношения иммунных механизмов провоспалительного и противовоспалительного запуска под действием половых стероидов – принципиальный вопрос для современной нейроиммунологии. Установлено, что старт провоспалительных цитокинов сопряжен со снижением уровня всех эстрогенов (эстрадиола, эстрогена и эстриола), тестостерона и надпочечникового дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С) и знаменуется гиперпродукцией в остром периоде интерлейкинов IL-1, IL-6, IL-8 и TNF- α (фактор некроза опухоли), а далее поддерживается IL-2 [21–24]. Восстановление уровня стероидов до нормы сопряжено с активацией противовоспалительных цитокинов. Характер влияния различных классов интерлейкинов при РС сложен и, главное, противоречив. На «иммунологическом поле» появляются все новые «игроки», значение которых часто не ясно [25]. Показано существование подтипа энцефалитогенных Т-клеток, высокочувствительных к эстрадиолу и его метаболиту – эстриолу. Он является ингибитором ряда провоспалительных цитокинов в мозге (IL-2, IFN, TNF- α). В отношении эффектов эстриола существует отчетливое гендерное отличие: у мужчин он повышает уровень противовоспалительного цитокина IL-5, а у женщин этого эффекта нет.

Феномен положительного влияния беременности на течение РС ранее традиционно связывали с уровнем прогестерона, однако последние исследования показали, что он не стимулирует образование противовоспалительных факторов, хотя и не повышает уровень провоспалительных цитокинов [26; 27]. Более того, прогестерон не обладает протективным влиянием в отношении развития острой фазы экспериментального энцефаломиелимита (ЭАЭ), хотя в поддержании эффек-

тов эстрогенов ему отводится позитивная роль на поздних стадиях ЭАЭ.

Андрогены также запускают иммунологический каскад: ДЭА снижает продукцию IFN, TNF, IL-12, в том числе в ответ на нагрузку основным белком миелина. Сходные эффекты демонстрируют синтетические андрогены – андростен и андростентриол, а также естественные дериваты тестостерона – андростендиол и андростерон [28].

Таким образом, изменение иммунологического фона при РС имеет отчетливо вторичный характер, продукция цитокинов модулируется уровнями половых стероидов, что доказано на экспериментальных моделях. Цитокины являются участниками ординарного воспаления, провоспалительные эффекты активируются снижением секреции всех половых гормонов, т. е. иммуномодулирующий эффект эстрогенов (Е) и андрогенов (тестостерона, ДЭА-С) очевиден. Вероятно, в иммунологической защите баланс половых стероидов играет ключевую, инициирующую роль. Но это положение, на наш взгляд, должно быть уточнено исследованием влияния на иммунологические показатели комбинаций «эстрогены / прогестины», «эстрогены / андрогены» и «прогестины / андрогены», более характерными для организма, чем изолированное влияние гормонов.

Противоречивый характер иммунологической компоненты при обострении или ремиссии РС хорошо демонстрирует следующее заключение R. H. Straub: «Большинство клеток иммунной системы экспрессирует эстрогенные рецепторы (ER) и может оказывать как воспалительный, так и противовоспалительный эффект в зависимости от патофизиологического контекста» [29].

Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит и влияние половых стероидов

Хотя аутентичность моделей демиелинизации и РС интенсивно обсуждается, ЭАЭ предоставляет возможность демонстрации места половых стероидов в патогенезе демиелинизации. Роль половых стероидов в запуске ремиелинизации изучена на культурах олигодендроцитов и в органотипической культуре срезов мозга новорожденных мышей. Обоснованием такого подхода стало предположение о принципиальном единстве

событий ремиелинизации после демиелинизирующей агрессии и на этапах миелинизации проводников в постнатальном периоде. Безусловно, сигнальные механизмы, участвующие в формировании миелиновой оболочки во время эмбрионального развития, не идентичны тем, которые активируют репарацию миелина у взрослых [25]. Кроме того, трудно провести границу между иммунопротективным и нейротективным эффектами эстрогенов и прогестина в оценке конечного эффекта ремиелинизации по результатам исследования культур. Установлено, что эстрогены, введенные до иммунизации, задерживали возникновение и уменьшали тяжесть симптомов ЭАЭ в связи со снижением активности провоспалительных цитокинов и макрофагов. Эстрогены связываются с двумя ядерными рецепторами ER- α и - β , но иммунопротективный эффект обязан ER- α [30]. Недавние исследования подтвердили, что этинилэстрадиол (ЕЕ) может значительно снижать продукцию провоспалительных цитокинов и активность макрофагальной инфильтрации в ходе активного ЭАЭ. Механизмы этого иммунопротективного эффекта, вероятно, включают множество мишеней: снижение прямой продукции Th1, ингибирование экспрессии специфической металлопротеиназы-9, влияние на фильтрацию моноцитов через гематоэнцефалический барьер. Но отмечена важная роль ЕЕ и на другие Е-сенситивные мишени: макрофаги, микроглию, астроциты. Последние также иммунокомпетентны в отношении продукции цитокинов, хемокинов и простагландинов, но все они находятся под юрисдикцией эстрогенов и прогестерона. Непосредственными мишенями этих половых гормонов являются также нейроны и олигодендроциты [31–33].

Установлен важный факт: при коротком воздействии эстрогенов понижается продукция воспалительных цитокинов, при пролонгированной стимуляции эстрогены дают оппозитные эффекты [34]. Как относится к этому заключению? Ясно одно: оно должно учитываться в последующей разработке схем лечения этинилэстрадиолом.

Различные типы иммунных клеток экспрессируют и прогестероновые рецепторы PrgR [35; 36]. Ряд авторов связывают протективные эффекты беременности на течение РС именно с прогестероном посредством регуляции баланса Th1 / Th2 в сторону повы-

шения продукции противовоспалительных лимфоцитов [26]. Влияние прогестерона изучено значительно хуже, однако использование подкожного импланта прогестерона у мышей-самок за неделю до индуцированного ЭАЭ снижало воспалительный ответ, степень демиелинизации и аксональной дегенерации. В то время как эстрогены инициативно участвуют в управлении воспалительным ответом, прогестерон начинает работать примерно через 2 нед. после иммунизации миелиновыми пептидами [37–39]. Это наблюдение открывает дополнительные возможности в последующем терапевтическом применении гормональных препаратов для циклического лечения больных с РС. Важно отметить, что не все синтетические прогестины оказывают сходный нейротективный эффект и пригодны для лечения при заболеваниях ЦНС. Например, 17 α -гидроксипрогестерон – дериват медроксипрогестерон ацетата, используемый в ГЗТ, – увеличивает тяжесть ЭАЭ, а 19-норпрогестерон нивелирует эстроген-обусловленную нейротекцию [40].

Существуют экспериментальные свидетельства и позитивного нейротективного ремиелинизирующего эффекта прогестерона в периферической нервной системе, где миелинизация аксонов осуществляется Шванновскими клетками. [41].

На органотипических структурах срезов мозжечка новорожденных мышей и взрослых особей, которым произведена индуцированная демиелинизация, показано, что прогестерон повышает пролиферацию и созревание ранних клеток предшественников олигодендроцитов [42]. Это важное наблюдение демонстрирует, что успешная ремиелинизация нуждается в пролиферации и дифференцировке олигодендроцитов в ЦНС под влиянием прогестинов, которые действуют на клетки глии на разных этапах созревания, начиная от нейронных предшественников до зрелых олигодендроцитов [43]. Лечение молодых животных комбинированными препаратами, содержащими эстрадиол и прогестерон, препятствовало потере миелина, но когда гормоны вводились по отдельности, эффект ремиелинизации был весьма скромный. Это наблюдение демонстрирует, что эстрадиол и прогестерон являются гормонами, действующими на ткани сообща, их комбинированное действие должно быть исполь-

зовано в терапевтических целях. Недавнее исследование эффектов прогестерона на модели травмированного спинного мозга показало, что на первых этапах лечения прогестероном происходит стимуляция роста клеток-предшественников, а длительное лечение способствует созреванию олигодендроцитов и синтезу ими миелина [44].

Таким образом, эстрадиол-опосредованная защита минимизирует повреждения мозга в остром периоде экспериментального энцефаломиелита (эстрадиол является протекторным фактором как для мужских, так и для женских особей), а прогестерон закрепляет этот эффект, проявляя свои иммунопротективные и нейропротективные свойства в подостром периоде ЭАЭ [42].

Какие терапевтические возможности раскрывает установление нейропротекторной роли половых стероидов для РС? Для женщин это, конечно, использование этинилэстрадиола, входящего в состав оральных контрацептивов, который влияет на те же рецепторы, что и эстрадиол, и вызывает те же противовоспалительные эффекты [33].

Первые ОК, которые применялись в лечении больных с РС в 1970-х гг., содержали колоссальную по современным меркам дозу в 150 мкг этинилэстрадиола (местранол). Обнадеживающие результаты применения этого ОК в ликвидации обострения РС, без сомнения, были связаны с дозой ЕЕ, обеспечивающей средний уровень эстрогенов в крови более 100 пМ/л. Но в 1990-х гг. аналогичные исследования показали, что ОК дают неоднозначный результат: точно не ухудшают, но не всегда улучшают течение РС у женщин. По наполненности этинилэстрадиолом эти препараты содержали всего 40–50 мкг, а в последние 5 лет публиковались работы, в которых указывалось об отсутствии достоверного влияния ОК на течение РС у женщин. Современные ОК, являющиеся низко- и микродозированными (15–20 мкг), оказывают полноценный контрацептивный эффект, но не состоятельны в иммуномодулирующем и нейропротекторном действии. Именно в этот период появились опубликованные исследования о сомнительном влиянии ОК на течение РС.

Мы имеем собственный опыт применения низкодозированных ОК у молодых женщин, в анамнезе которых и дебют РС, и каждое новое обострение начинались с нарушения

менструального цикла. Многолетнее использование различных ОК, содержащих низкие дозы (20–30 мкг) этинилэстрадиола, позволило избежать тяжелых осложнений РС, построить и осуществить репродуктивную программу и, самое главное, полноценно жить и работать (максимальный период наблюдения составил 16 лет).

В современные стандарты лечения пациентов с РС не входят гормонозаместительные половые стероиды. Долгие годы обсуждается их риск при длительном применении. Безусловно, цель современной фармацевтики и фармакологии – стремление к совершенству ОК и ГЗТ, снижение их побочных эффектов и безопасное использование в любом возрасте. Однако следует отметить гипотетический риск развития онкологических заболеваний через 20 лет и обреченность больных в молодом возрасте.

Результаты использования препаратов тестостерона у мужчин при РС малочисленны и сомнительны, хотя документированы свидетельства снижения уровня тестостерона у 24 % мужчин в дебюте РС. Мужчины вообще меньше, чем женщины, реагируют на лечение и глюкокортикостероидами. Эффективность терапии доказана в отношении ментальных функций и нарастания мышечной силы, а также уменьшения накопления гадолиния в очагах демиелинизации, по данным МРТ [45].

Как минимум два принципиальных вопроса остаются открытыми.

1. Почему снижается секреция половых стероидов в дебюте и при обострении РС? Понятно, что это не первичный гипогонадизм, который имеет четкие генетические (дисгенезия гонад) или гинекологические причины. Так, может быть, первичные поражения гипоталамической области инициируют гонадную недостаточность?

2. Почему не у всех людей со сниженной секрецией половых стероидов развивается РС, тем более что дефицит стероидов, зафиксированный в периферической крови при РС, не имеет драматического характера?

Отвечая на первый вопрос, мы основываемся на известном факте, что «излюбленным» местом дебютной локализации воспалительного процесса при РС являются перивентрикулярные площадки вокруг третьего и боковых желудочков мозга. Эта подталамическая область регуляции гормонально-

го и других видов гомеостаза является местом стратегической секреции рилизинг-гормонов, в том числе гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Мелкоклеточные нейроны, продуцирующие ГнРГ и попавшие в зону повреждения, вероятно, становятся несостоятельными в стимулировании своей основной мишени – гонадотропных клеток гипофиза. Отсюда следует снижение базовой и, в особенности, импульсной секреции ФСГ и ЛГ, а также изменение их соотношения. Это, в свою очередь, приводит к дефициту секреции половых стероидов гонадами. Естественным последствием этой нарушенной центральной регуляции является дефицит эстрогенов, прогестерона и тестостерона. Поэтому истинным дебютом РС зачастую становятся не зрительные, пирамидные или мозжечковые расстройства, а нарушения менструального цикла (гипоменструальный синдром или ювенильные кровотечения). Они могут предшествовать церебральным нарушениям на несколько месяцев вперед. Неврологами эти гинекологические события никогда не связываются ни по времени, ни по сути с церебральными расстройствами, гинекологический анамнез вообще не входит в круг интересов неврологов, а тяжесть последующих неврологических нарушений стирает значимость предшествующих менструальных расстройств у больного.

В силу понятных причин невозможно провести клиническую аналогию тестостероновой недостаточности для мужчин.

Мы отчетливо понимаем всю неоднозначность интерпретаций роли стероидных гормонов в патогенезе РС. Безусловно, в сложном «пазле» РС особую роль играет генетический фон, причем в виде комбинации нескольких десятков генов. Однако хочется отметить, что наличие ассоциации между определенными генами системы HLA и заболеванием отнюдь не есть доказательство генетической обусловленности РС. Известно, к примеру, что аналогичные сочетания выявлены и при ревматоидном артрите. Кстати, это заболевание также характеризуется отчетливым преобладанием женщин в эпидемиологической структуре.

Представляется, что на проблему РС следует посмотреть под иным углом: генетический фон определяет не столько развитие РС и даже не особенности работы иммунной системы, сколько изменяет порядок взаимо-

действия и чувствительность клеток к универсальным регуляторам метаболизма – половым стероидным гормонам? При лечении обострений РС мы никогда не учитываем исходного уровня кортизола или его метаболитов. Действительно, эти показатели не отражают степени тяжести и стадии заболевания. При однозначном и однонаправленном снижении половых стероидов при РС также не обнаружено жесткой связи уровня половых гормонов и тяжести заболевания. Кроме того, непонятно, почему при достаточной защищенности андрогенами и эстрогенами мужчины реже, но тяжелее болеют РС? И, наконец, несопоставимо больше число людей, у которых в силу разных обстоятельств снижается (и часто существенно, до нулевых значений) уровень половых гормонов, и число лиц, заболевших РС.

Складывается впечатление, что традиционные (прежде всего иммунологические) подходы к изучению РС если не исчерпали себя, то зашли в некий тупик. Совершенно очевидно, что аутоиммунный процесс, протекающий в центральной нервной системе при РС, это лишь «бунт машины», лишившейся управляющего воздействия. Временами это управляющее воздействие восстанавливается, происходит ремиелинизация, регресс симптомов, затем события повторяются. Половые стероиды, по нашему мнению, являются важными кандидатами на роль менеджеров процессов демиелинизации и ремиелинизации. Однако до настоящего времени им явно не уделялось достаточно внимания при исследовании РС.

Список литературы

1. Fromont A., Binquet C., Sauleau E. A. Geographic Variations of Multiple Sclerosis in France // *Brain*. 2010. Vol. 133. P. 1889–1899.
2. Noonan C. W., Kathman C. J., White M. C. Prevalence Estimates for MS in the United States and Evidence of an Increasing Trend in Women // *Neurology*. 2002. Vol. 58. P. 136–138.
3. Bentzen J., Flachs E. M., Stenager E. Prevalence of Multiple Sclerosis in Denmark 1950–2005 // *Multiple Sclerosis*. 2010. Vol. 16. P. 520–525.
4. Vukusic S., Ionescu I., El-Etr M. The Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis (PO-

PART'MUS) Trial: Rationale, Objectives and State of Advancement // *J. Neurol. Sci.* 2009. Vol. 286. P. 114–118.

5. *Shuster E. A.* Hormonal Influences in Multiple Sclerosis // *Advances in Multiple Sclerosis and Experimental Demyelinating Diseases: Current Topics in Microbiology and Immunology* / Ed. by M. Rodriguez. Berlin; Heidelberg, 2008. P. 318–321.

6. *Thorogood M., Hannaford P. C.* The Influence of Oral Contraceptives on the Risk of Multiple Sclerosis // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998. Vol. 105. P. 1296–1299.

7. *Hernan M. A., Hohol M. J., Olek M. J.* Oral Contraceptives and the Incidence of the Multiple Sclerosis // *Neurology.* 2000. Vol. 2. P. 848–853.

8. *Alonso A., Clark C. J.* Oral Contraceptives and the Risk of Multiple Sclerosis: A Review of Epidemiologic Evidence // *J. Neurol. Sci.* 2009. Vol. 286. P. 73–75.

9. *Tomassini V., Onesti E., Mainero C.* Sex Hormones Modulate Brain Damage in Multiple Sclerosis: MRI Evidence // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2005. Vol. 76. P. 272–275.

10. *Fazekas F., Enzinger C., Wallner-Blazek M.* Gender Differences in MRI Studies on Multiple Sclerosis // *J. Neurol. Sci.* 2009. Vol. 286. P. 28–30.

11. *Tomassini V., Pozzilli C.* Sex Hormones, Brain Damage and Clinical Course of Multiple Sclerosis // *J. Neurol. Sci.* 2009. Vol. 286. P. 35–39.

12. Репродуктивная эндокринология: Пер. с англ. / Под ред. С. С. К. Йен, Р. Б. Джаффе. М., 1998. Т. 2.

13. *Gold S. M., Voscuhl R. R.* Estrogen Treatment in MS // *J. Neurol. Sci.* 2009. Vol. 286. P. 99–103.

14. *Nicot A.* Gender and Sex Hormones in Multiple Sclerosis: Pathology and Therapy // *Front. Biosci.* 2009. Vol. 14. P. 4477–4515.

15. *Wolf O. T., Kirschbaum C.* Function of Dehydroepiandrosterone and Its Sulfate in Central Nervous System: Effects of Cognition and Emotion in Animals and Humans // *Brain. Res. Rev.* 1999. Vol. 30. P. 264–288.

16. *Akwa Y., Young J., Kabbadj K.* Neurosteroids: Biosynthesis, Metabolism and Function of Pregnenolone and Dehydroepiandrosterone in the Brain // *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.* 1991. Vol. 40. P. 71–81.

17. *Meyer J. H., Lee S., Wittenberg G. F.* Neurosteroid Regulation of Inhibitory Synaptic

Transmission on Rat Hippocampus *in vitro* // *Neurosci.* 1999. Vol. 90. P. 1177–1183.

18. *Smith R., Studt J. W.* A Pilot Study of the Effect upon Multiple Sclerosis of the Menopause Hormone Replacement Therapy and the Menstrual Cycle // *J. R. Soc. Med.* 1992. Vol. 85. P. 612–613.

19. *Bansil S., Lee H. J., Jindal S.* Correlation between Sex Hormones and Magnetic Resonance Imaging Lesions in Multiple Sclerosis // *Acta Neurol. Scand.* 1999. Vol. 99. P. 91–94.

20. *Pozzilli C., Fallaschi P., Mainero C.* MRI in Multiple Sclerosis during the Menstrual Cycle: Relationship with Sex Hormone Patterns // *Neurol.* 1999. Vol. 53. P. 622–624.

21. *Offner H.* Neuroimmunoprotective Effects of Estrogen and Derivatives in Therapeutic Implications for Multiple Sclerosis // *J. Neurosci. Res.* 2004. Vol. 78. P. 603–624.

22. *Polanczyk M. J., Jones R. E., Subramanian S.* T-lymphocytes Do Not Directly Mediate the Protective Effect of Estrogen on Experimental Autoimmune Encephalomyelitis // *Am. J. Pathol.* 2004. Vol. 165. P. 2069–2077.

23. *Broek H. van den, Damoiseaux J., De Baets M.* The Influence of Sex Hormones on Cytokines in Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: A Review // *Mult. Scler.* 2005. Vol. 11. P. 349–359.

24. *De Leon-Nava M. A., Nava K., Soldevilla G.* Immune Sexual Dimorphism: Effect of Gonadal Steroids on the Expression of Cytokines, Sex Steroid Receptors, and Lymphocyte Proliferation // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2009. Vol. 113. P. 57–64.

25. *Kipp M., Beyer C.* Impact of Sex Steroids on Neuroinflammatory Processes and Experimental Multiple Sclerosis // *Front. Neuroendocrinol.* 2009. Vol. 30. P. 188–200.

26. *Szekeres-Bartho J., Halasz M., Palkovics T.* Progesterone in Pregnancy: Receptor-Ligand Interaction and Signaling Pathways // *J. Reprod. Immunol.* 2009. Vol. 83. P. 60–64.

27. *Yates M. A., Li Y., Chlebeck P., Proctor T.* Progesterone Treatment Reduces Disease Severity and Increases IL-10 in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis // *J. Neuroimmunol.* 2010. Vol. 220. P. 136–139.

28. *El-Etr M., Vukusic S., Gignoux L.* Steroid Hormones in Multiple Sclerosis // *J. Neurol. Sci.* 2005. Vol. 233. P. 49–54.

29. *Straub R. H.* The Complex Role of Estrogens in Inflammation // *Endocr. Rev.* 2007. Vol. 28. P. 521–574.

30. *Billon-Gales A., Fontain C., Douin-Echinard V.* Endothelial Estrogen Receptor-Alpha Plays a Crucial Role in the Atheroprotective Action of 17Beta-Estradiol in Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient Mice // *Circulation*. 2009. Vol. 120. P. 2567–2576.
31. *Gold S. M., Sasidhar M. V., Morales L. B.* Estrogen Treatment Decreases Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 in Autoimmune Demyelinating Disease through Estrogen Receptor Alpha (ER-alpha) // *Lab. Invest.* 2009. Vol. 89. P. 1076–1083.
32. *Giraud S. N., Caron C. M., Pham-Dinh D.* Estradiol Inhibits Ongoing Autoimmune Neuroinflammation and NFkappaB-dependent CCL2 Expression in Reactive Astrocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. Vol. 107. P. 8416–8421.
33. *Calippe B., Douin-Echinard V., Delpy L.* 17(Beta)-Estradiol Promotes TLR4-Triggered Proinflammatory Mediator Production through Direct Estrogen Receptor (Alpha) Signaling in Macrophages *in vivo* // *J. Immunol.* 2010. Vol. 185. P. 1169–1176.
34. *Calippe B., Douin-Echinard V., Laffargue M.* Chronic Estradiol Administration *in vivo* Promotes the Proinflammatory Response of Macrophages to TLR4 Activation: Involvement of the Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway // *J. Immunol.* 2008. Vol. 180. P. 7980–7988.
35. *Garay L., Gonzalez-Deniselle M. C., Meyer M.* Protective Effects of Progesterone Administration on Axonal Pathology in Mice with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis // *Brain. Res.* 2009. Vol. 1283. P. 177–185.
36. *Brinton R. D., Thompson R. F., Foy M. R.* Progesterone Receptors: form and Function in Brain // *Front. Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 29. P. 313–339.
37. *Ibanez C., Shields S. A., El-Etr M.* Systemic Progesterone Administration Results in a Partial Reversal of the Age-Associated Decline in CNS Remyelination Following Toxin-Induced Demyelination in Male Rats // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2004. Vol. 30. P. 80–89.
38. *Yu H. J., Fei J., Chen X. S.* Progesterone Attenuates Neurological Behavioural Deficits of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis through Remyelination with Nucleus-Sublocalized Olig1 Protein // *Neurosci. Lett.* 2010. Vol. 476. P. 42–45.
39. *Roof R. L., Duvdevani R., Heyburn J. W.* Progesterone Rapidly Decreases Brain Edema: Treatment Delayed up to 24 h Is Still Effective // *Exp. Neurol.* 1996. Vol. 138. P. 246–251.
40. *Arnason B. G., Richman D. P.* Effect of Oral Contraceptives on Experimental Demyelinating Disease // *Arch. Neurol.* 1969. Vol. 21. P. 103–108.
41. *Koenig H. L., Schumacher M., Ferzaz B.* Progesterone Synthesis and Myelin Formation by Schwann Cells // *Science*. 1995. Vol. 268. P. 1500–1503.
42. *Ghoumari A. M., Ibanez C., El-Etr M.* Progesterone and Its Metabolites Increase Myelin Basic Protein Expression in Organotypic Slice Cultures of Rat Cerebellum // *J. Neurochem.* 2003. Vol. 86. P. 848–859.
43. *Ghoumari A. M., Baulieu E. E., Schumacher M.* Progesterone Increases Oligodendroglial Cell Proliferation in Rat Cerebella Slice Cultures // *Neuroscience*. 2005. Vol. 135. P. 47–58.
44. *Acs P., Kipp M., Norkute A.* 17beta-Estradiol and Progesterone Prevent Cuprizone Provoked Demyelination of Corpus Callosum in Male Mice // *Glia*. 2009. Vol. 57. P. 807–814.
45. *Sicotte N. L., Giesser B. S., Tandon V.* Testosterone Treatment in Multiple Sclerosis: A Pilot Study // *Arch. Neurol.* 2007. Vol. 64. P. 683–688.

Материал поступил в редколлегию 01.04.2011