НЕЙРОХИМИЯ, 2022, том 39, № 1, с. 3–16

ОБЗОРЫ

УДК 612.821

ОВАРИОЭКТОМИЯ КАК МОДЕЛЬ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

© 2022 г. Г. А. Григорьян*

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Поступила в редакцию 24.08.2021 г.
После доработки 26.08.2021 г.
Принята к публикации 28.08.2021 г.

В настоящей обзорной работе приводятся данные об овариоэктомии у грызунов, как удобной модели для оценки тревожно-депрессивных расстройств у женщин в около- и менопаузном периодах жизни. В первой части обзора рассматривается влияние овариоэктомии на развитие тревожного и депрессивно-подобного поведения в зависимости от возраста животного, времени проведения операции, начала тестирования после операции, характера используемых тестов и т.д. Уделяется внимание влиянию ОЭ совместно с хроническим стрессом и заместительной функции эстрогенов у ОЭ животных. Вторая часть обзора посвящена механизмам влияния овариоэктомии и заместительной эстрогенной терапии на развитие и предупреждение тревожного и депрессивно-подобного поведения. Рассматриваются поведенческие, гормональные, биохимические, молекулярно-клеточные и внутриклеточные сигнальные механизмы действия эстрогенов у ОЭ животных. Описывается роль в этих механизмах гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы, нейровоспалительной/иммунной системы, оксида азота, моноаминоэргических систем, трофических факторов, нейрогенеза, внутриклеточного сигналинга и т.д.

Ключевые слова: овариоэктомия, тревожность, депрессия, эстрогены, вынужденное плавание, приподнятый крестообразный лабиринт, предпочтение сахарозы, нейровоспаление, стресс, BDNF, нейрогенез

DOI: 10.31857/S102781332201006X

Известно, что женщины чаще, чем мужчины, страдают тревожно-депрессивными расстройствами [1]. В основе этих расстройств лежат нарушения нормальной работы гипоталамо-гипофизарной надпочечникой системы (ГГНС) и развитие нейровоспалительного процесса со специфическими иммунными, нейрохимическими, нейротрофическими, синаптическими и другими изменениями [2–7]. Хотя женщины страдают депрессией чаще, чем мужчины, они более устойчивы к ней. Мы уже отмечали ряд факторов, которые определяют эту устойчивость [8–13]. Вместе с тем одной из главных причин, которая влияет на устойчивость женщин к развитию тревожно-депрессивных расстройств, является защитная функция стероидных половых гормонов, и прежде всего, эстрогенов. Когда с возрастом, в периоды около- и менопаузы, или при ряде гинекологических заболеваний (эндометриоз, рак яичников и др.) эта функция ослабевает, то снижается также устойчивость к развитию симптомов депрессии и тревожности. Обычно с менопаузой и хирургической операцией удаления яичников (oöphorectomy) женщины встречаются в среднем возрасте. Изолированное или комбинированное с маткой удаление яичников значительно снижает уровень стероидных гормонов (эстрогена, прогестерона и тестостерона) в результате чего повышается риск развития тревожно-депрессивных расстройств. Практика показывает, что у женщин с хирургическим удалением матки и яичников депрессивные симптомы вызываются намного чаще, чем у женщин, которым операция не проводилась [14, 15]. Однако депрессивные расстройства могут быть связаны не только с недостатком выработки стероидных гормонов, но и быть следствием хронического стресса и переживаний, вызванных гинекологическим или иным заболеванием. Другими словами, надо принимать во внимание психическое состояние и настроение женщины не только после операции, но и до нее, т.е. учитывать как предоперационные, так и послеоперационные факторы. Иногда предоперационные факторы оказывают более сильное влияние на развитие депрессии, чем сама операция и ее последствия. Например, в работе [16] при анализе психоэмоционального состояния более одной тысячи женщин, перенесших операцию двухстороннего уда-

* Адресат для корреспонденции: 117865 Россия, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а; тел.: 334-70-00; e-mail: grigorygrigoryan@hotmail.com.

ления яичников, через 12 мес. после операции депрессивные симптомы проявились в 9%, а до операции в 27% случаев. У женщин в околоменопаузную и ранюю менопаузную фазы влияние уровня стероидных гормонов на развитие депрессивного состояния более предсказуемо [17, 18]. В литературе и клинической практике на этот счет существует даже специальный термин, “околоменопаузная или менопаузная депрессия”, которую лечат с помощью эстрогенных препаратов в комбинации с классическими антидепрессантами [1, 17–19]. Зависимость проявления депрессии от уровня стероидных гормонов прослеживается также у женщин после рождения ребенка. Такую депрессию называют еще postpartum (послеродовая) депрессией [20]. Околоменопаузная и менопаузная депрессии и расстройства, вызванные хирургической операцией удаления яичников, проявляются в основном у женщин среднего возраста, а постпартум депрессия возникает в связи с гормональными сдвигами в организме, происходящими во время беременности и после рождения ребенка. Таким образом, исследования у женщины тревожно-депрессивных расстройств в зависимости от уровня стероидных половых гормонов имеют существенные ограничения. Они касаются возраста женщины, ее эмоциональной оценки собственного состояния, связи с рождением ребенка и ряда других факторов. Если к этому добавить еще необходимость соблюдения строгих этических и медицинских норм при работе с человеком, то понятно, почему исследования такого рода все больше смещаются в сторону модельных экспериментов на животных. Ниже мы подробно остановимся на роли стероидных половых гормонов в развитии тревожного и депрессивно-подобного поведения. Для этого мы детально рассмотрим эффекты удаления яичников (овариоэктомия, ОЭ) на развитие тревожно-депрессивных расстройств в зависимости от возраста животного, времени проведения операции, времени тестирования после операции, характера используемых тестов и ряда других факторов. Мы также рассмотрим механизмы развития тревожно-депрессивных расстройств под влиянием овариоэктомии и роль в этих механизмах системы стресса и нейровоспаления, преобразований во внутриклеточных сигнальных путях, участие моноаминоэргических систем, трофических и других факторов. Наконец, мы опишем защитную заместительную функцию эстрогенов при овариоэктомии, предупреждающую развитие тревожно-депрессивных расстройств посредством корректирующих влияний на отмеченные выше механизмы.

ОВАРИОЭКТОМИЯ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

В большинстве работ на грызунах операция овариоэктомии приводит к развитию тревожного и/или депрессивно-подобного поведения. Однако эта связь не является однозначной. Все зависит от того, в каком возрасте выполняют операцию ОЭ, через какое время после нее проводят поведенческие тесты, какие конкретно тесты проводят, на каких животных (мышах или крысах), как оценивают действие ОЭ, применяют ее изолированно или в комбинации с хроническим стрессом разной природы и т.д.

Влияние овариоэктомии в зависимости от возраста животного. Исследования влияний ОЭ на развитие тревожного и депрессивно-подобного поведения в основном проводили на животных молодого возраста (2–3 мес.) [21–26]. Но в ряде работ влияние ОЭ исследовали на животных препубертатного [27, 28], среднего [29–31] и старого возраста [29, 32]. В некоторых работах [33, 34] проводили сравнительное исследование влияния ОЭ у животных разного возраста. В частности, Г. де Чавес и др. [34] в опытах на крысах показали, что животные с ОЭ в зрелом (6 мес.) и старом (18 мес.) возрасте проводили существенно меньше времени в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ), чем интактные крысы того же возраста. Т.е. проявляли большую тревожность по сравнению с контрольными животными. Время зависания в неподвижном состоянии в тесте вынужденного плавания (ВП) было значительно больше у старых крыс по сравнению с крысами среднего и молодого возраста, причем это наблюдалось в равной степени у ОЭ и интактных крыс. В работе А. Кисса и др. [35] операцию ОЭ проводили на молодых (3 мес.), зрелых (7–8 мес.) и крысах среднего возраста (12 мес.), после чего на 17-й день исследовали у них поведение в ОП, а на 24-25-й дни в тесте ВП. Каждая группа состояла из 3 подгрупп животных: с операцией ОЭ, ложно оперированных (контроль) и с операцией ОЭ и введением 17-β эстрадиола (E2). В тесте ВП у крыс молодого и зрелого возраста операция ОЭ существенно увеличивала время пребывания в неподвижности (усиление депрессивно-подобного поведения) по сравнению с контрольными животными. Введение эстрадиола (E2) уменьшало время неподвижности, причем до уровня даже ниже, чем у контрольных крыс. У животных среднего возраста таких различий не наблюдалось. Время пребывания в неподвижности у них было не меньше, чем у молодых и зрелых крыс, но внутри самой группы различий между ОЭ и ложно оперированными крысами не наблюдалось, а введение эстрадиола (E2) мало влияло на время неподвижности в тесте ВП. Не было различий между группами также в тесте от-

крытого поля (ОП) [35]. В опытах Ю. Федотовой и др. [33] крысы в возрасте 16–18 мес. через 4 мес. после операции ОЭ совершали существенно меньше выходов в открытые рукава ПКЛ и проводили в них, а также в светлом отсеке светло-темной камеры меньше времени по сравнению с интактными крысами того же возраста. А. Вольф и др. [31] показали, что ОЭ у крыс в возрасте 14- и 19-и мес. усиливает тревожное поведение в тесте ОП и в светло-темной камере и депрессивно-подобное поведение в тесте ВП по сравнению с контрольными животными. Примечательно, что введение эстрадиола замещало отсутствие эстрогенов у ОЭ крыс, но только в том случае, если оно начиналось сразу после операции ОЭ, а не спустя 5 мес. после нее [31]. В работе [29] операция ОЭ у крыс в возрасте 12 мес. слабо влияла на уровень тревожного поведения в тесте ОП, уменьшая только число выходов в его центр, и не влияла на поведение в тесте ПКЛ по сравнению с контрольными животными. Введение эстрадиола увеличивало число выходов в центр ОП у ОЭ животных до уровня контрольных крыс [29]. Исследование влияния ОЭ у мышей линии C57BL/6N в препубертатном периоде (24-й день жизни) и тестировании их в позднем пубертатном возрасте (40–47-й дни) не выявило изменений в уровне тревожного и депрессивно-подобного поведения в тестах ОП, ПКЛ и ВП по сравнению с контрольными животными [28]. Но в тесте зарывания мраморных полосок (20 шт.) в гнезда глубиной 3 см мыши с ОЭ уступали интактным мышам, что как-будто говорит об уменьшении у них уровня тревожности и склонности к компульсивным реакциям. Но авторы по-другому интерпретировали полученные результаты. По их мнению, крайние проявления, т.е. полное отсутствие зарываний мрамора или, наоборот, зарывание его в полном объеме, представляют собой две разные формы тревожно-подобного фенотипа поведения – избегательного и компульсивного. В такой интерпретации мыши с ОЭ проявляли тревожный фенотип, поскольку показывали избегательное поведение [28]. В еще одной работе из той же лаборатории [27] у самок-мышей операция ОЭ на 25-й день жизни приводила в возрасте 80–90 дней не к усилению, а к ослаблению тревожно-подобного поведения по сравнению с ложно оперированными животными. Это проявилось в увеличении времени пребывания в открытых рукавах ПКЛ и в центре ОП, и в увеличении общего пройденного расстояния. Ослабление тревожного поведения авторы связывают не с анксиолитическим действием препубертатной овариоэктомии, а с растормаживанием в результате операции двигательной активности и исследовательского поведения [27].

Таким образом, в целом за небольшими исключениями, можно считать, что чем старше возраст животного, тем сильнее проявляется влияние ОЭ на развитие тревожно-депрессивных расстройств. Это влияние практически отсутствует, если операцию ОЭ проводят в пубертатный (до полового созревания) период, но оно хорошо выражено у грызунов среднего возраста, соответствующего около- и менопаузному периодам у женщины, и в старом возрасте. В последнем случае, однако, различия в уровне тревожного и депрессивно-подобного поведения у ОЭ и контрольных животных часто не наблюдаются, а высокий уровень их проявления связан с влияниями возраста.

Влияние овариоэктомии в зависимости от времени, прошедшего с момента операции. В работе [22] поведение крыс линии Вистар исследовали через 1, 3, 6, 9, 12 и 15 нед. после операции ОЭ, которую проводили в возрасте 3-х месяцев. Контролем служили нормальные крысы, которых тестировали в фазы проэструса (максимальный уровень эстрогенов) и метэструса-диэструса (минимальный уровень), а также ОЭ крысы, но с замещающим (эстрогены) влиянием эстрадиола (E2). Все группы крыс с ОЭ проводили меньше времени и совершали меньше выходов в открытые рукава ПКЛ по сравнению с контрольными животными. Индекс тревожности был выше у ОЭ крыс. В тесте ВП время зависания в неподвижности у ОЭ крыс было больше, чем у контрольных животных при тестировании через 6, 12 и 15 нед. после ОЭ. Интересно, что у крыс с интервалом в 1 нед. после операции, тревожно-подобное поведение было выражено слабее, чем у крыс с интервалом в 3 и более недель, но сильнее, чем у контрольных крыс, получавших введение эстрадиола. Примерно, то же самое наблюдалось в тесте ВП, когда при малых интервалах (1 и 3 нед.) после ОЭ не было различий во времени зависания в неподвижности у ОЭ крыс по сравнению животными, получавшими введение эстрадиола. Авторы объясняют эти результаты компенсаторной активацией надпочечных желез, которые нивелируют низкую концентрацию стероидных гормонов в малые промежутки времени после операции ОЭ. В другой работе на мышах [25] депрессивно-подобное поведение в тесте ВП проявилось только у самок с ОЭ при больших интервалах между операцией и тестированием (6 и 12 нед.), и в тесте “подвешивания” за хвост через 12 нед. При постоперационном интервале до начала тестирования в 1 неделю различий не наблюдалось в обоих тестах. В тесте предпочтения сахарозы разницы в поведении у ОЭ и контрольной групп животных не было ни при одном из интервалов времени между операцией и тестированием [25]. Однако имеются работы, в которых различия в тесте ВП между ОЭ и контрольной группами проявлялись при небольших интервалах (1–2 нед.) [26, 36–38] и не проявлялись при больших интервалах (3–4 мес.) [38, 39]. Существенное влияние на депрессивно-по-

добное поведение крыс среднего возраста в зависимости от времени между операцией и тестированием обнаружилось под влиянием эстрогенов (этинил эстрадиола, EE2) и антидепрессантов (цитолопрама, ингибитора обратного захвата серотонина) [30]. Введение эстрадиола (E2) уменьшало время неподвижности в тесте ВП при постоперационном интервале в 1, но не 3 нед. Цитолопрам самостоятельно не влиял на время неподвижности, но в комбинации с эстрадиолом, оказывал антидепрессантный эффект при интервале между операцией ОЭ и началом тестирования в 1, но не 3 нед.

Таким образом, интервал времени между операцией ОЭ и началом тестирования играет существенную роль в проявлениях эффектов ОЭ. Чтобы влияние ОЭ начало проявляться, необходимо определенное время после операции. Обычно одну неделю занимает постоперационное восстановление. Но дальше требуется не менее 3-х (а лучше больше) недель, чтобы эффекты ОЭ начали проявляться, хотя, как отмечалось выше, и из этого правила бывают исключения.

Влияние овариоэктомии в комбинации с хроническим стрессом. М. Хайям и др. [40] исследовали влияние ОЭ совместно с хроническим умеренным стрессом на проявление тревожного и депрессивно-подобного поведения в тестах ОП и ВП. Операцию ОЭ проводили у крыс линии Вистар в возрасте 9–12 нед. Через 2 нед. после операции крыс подвергали хроническому умеренному стрессу с 17-го по 64-й дни. Тесты проводили дважды, до начала и после окончания процедуры предъявления хронического стресса. В тесте открытого поля ОЭ не влияла на уровень тревожно-подобного поведения по сравнению с контрольными животными ни до, ни после предъявления хронического стресса. В тесте ВП депрессивно-подобное поведение проявилось через 2 мес. после ОЭ при втором тестировании крыс (после стресса), но не проявилось при первом тестировании (до стресса), через две недели после ОЭ [40]. Следовательно, прибавление к ОЭ хронического умеренного стресса не влияло на уровень тревожности крыс, но вызывало у них депрессивно-подобное поведение. В опытах на мышах Р. Эйд и др. [21] исследовали влияние ОЭ и эстрогенов в комбинации с хроническим непредсказуемым стрессом на депрессивно-подобное поведение в тестах “подвешивания” за хвост, ВП и предпочтения сахарозы. Операцию ОЭ проводили в возрасте 3-х месяцев, а затем в течение 47 дней у мышей разных групп исследовали влияние эстрадиола и агонистов эстрогеновых α и β рецепторов на поведение мышей. С 28-го дня мышей делили на 2 группы, одну подвергали хроническому непредсказуемому стрессу, другую не подвергали. В тесте “подвешивания” за хвост, ОЭ вызывала увеличение времени неподвижности по сравнению с ложно оперированной группой, как совместно с хроническим непредсказумым стрессом, так и без него. Введение эстрогенов и агонистов эстрогеновых рецепторов уменьшало влияние ОЭ, но только у группы мышей, не получавших хронический непредсказуемый стресс. В тестах ВП и предпочтения сахарозы, ни одна из групп животных (с ОЭ и введением эстрогенов, с хроническим стрессом или без него) не проявляла признаков депрессивно-подобного поведения. Таким образом, влияние ОЭ (совместно с хроническим непредсказуемым стрессом или без него) на депрессивно-подобное поведение зависело от характера тестов, используемых для оценки этого поведения [21]. В работе Ф. Ге и др. [41] крысы линии Спрейг-Доули через неделю после операции ОЭ подвергались процедуре хронического непредсказуемого стресса продолжительностью в 6 недель. Между 6-й и 7-й нед. проводили тесты в ПКЛ, ОП, ВП и предпочтения сахарозы. В последнем тесте меньше всего сахарозы потребляла группа крыс с совместным влиянием ОЭ и хронического непредсказуемого стресса, затем группы крыс только с ОЭ и только с хроническим непредсказуемым стрессом. Эти группы крыс пили достоверно меньше раствора сахарозы по сравнению с контролем, но при сравнении их между собой существенных различий не наблюдалось. В тесте ПКЛ число выходов и время пребывания в открытых рукавах лабиринта было наименьшим у крыс группы ОЭ + хронический стресс и у группы только с хроническим стрессом. Различия между этими группами и контролем были достоверными. Группа крыс с ОЭ занимала промежуточное положение, но различия между ней и остальными группами были недостоверными. В ОП достоверные различия проявились только между группой ОЭ + хронический стресс и контрольными животными и только по показателю времени пребывания в центре ОП. В тесте ВП наибольшее время в неподвижности проводила группа крыс с ОЭ + хронический стресс. Примерно одинаковое время проводили группы крыс только с ОЭ и только с хроническим непредсказуемым стрессом, в обоих случаях различия с контрольной группой были достоверными. Таким образом, прибавление хронического непредсказуемого стресса к ОЭ усиливало проявления депрессивно-подобного поведения в тесте ВП и предпочтения сахарозы. В тесте ПКЛ операция ОЭ сама по себе не влияла на уровень тревожно-подобного поведения, но совместное влияние ОЭ с хроническим непредсказуемым стрессом усиливало уровень тревожности по сравнению с контрольными животными. В тесте ОП время нахождения в центре было достоверно меньше у группы ОЭ + хронический стресс, чем у контрольных животных [41]. В работе [42] у 2-х месячных мышей линии C57BL/6J исследовали влияние ОЭ в отдельности и совместно с субхроническим вариативным стрессом (1 ч в день, 6 дн.) на тревожное

и депрессивно-подобное поведение. По сравнению с контрольными животными уровень кортикостерона был выше только у мышей, подверженных совместному влиянию ОЭ и субхронического вариативного стресса. Во всех тестах только прибавление субхронического стресса к ОЭ достоверно ухудшало поведенческие показатели по сравнению с контрольными животными. А именно, в тесте предпочтения сахарозы мыши этой группы меньше других пили сладкий раствор сахарозы, хотя мыши ОЭ группы по этому показателю не отличались от контрольных животных. То же самое наблюдалось в тесте подвешивания за хвост, ВП и ОП. В первых двух тестах время пребывания в неподвижности было наибольшим у группы ОЭ + субхронический стресс, а в тесте ОП у этой группы было наименьшее пройденное расстояние. Показатели ОЭ группы мышей во всех тестах не отличались от показателей контрольных ложно оперированных животных [42]. В одной из работ [43] у крыс линии Вистар исследовали влияние бактериального провоспалительного липополисахарида (ЛПС) в отдельности и совместно с ОЭ на развитие тревожного и депрессивно-подобного поведения. В тесте ВП крысы групп с ОЭ, ЛПС и ОЭ + ЛПС проводили достоверно больше времени в неподвижности, чем контрольные животные. Больше всех время неподвижности было у крыс группы ОЭ + ЛПС, затем у ЛПС и затем у ОЭ групп. В тесте ОП все три группы значительно уступали контрольным животным по числу выходов в центр ОП, времени проведенному в центре, и пройденной дистанции, хотя различия между самими группами были небольшими. Похожая картина наблюдалась в тесте ПКЛ.

Таким образом, добавление к овариоэктомии хронических стрессов разной природы в основном усугубляло тревожное и депрессивно-подобное поведение, хотя в отдельных случаях, несмотря на синергичное влияние, аддитивных эффектов хронического стресса получить не удалось. Влияние совместного действия ОЭ и хронического стресса зависело от характера используемых тестов, вида животных, их возраста и типа применяемых стрессов.

Заместительная роль эстрогенов у овариоэктомированных животных. Выше мы уже приводили данные о заместительной функции эстрогенов у животных, перенесших операцию ОЭ, и их предохранительной роли в развитии тревожно-депрессивных расстройств. Надо сказать, что практически во всех работах эстрогены, вводимые животным с ОЭ, предохраняли или значительно ослабляли возникновение у них тревожного и депрессивно-подобного поведения. В частности, в опытах на мышах с ОЭ было показано, что введение 17β-эстрадиола (E2) (3, 10 и 30 мкг/кг) за 1 ч до начала теста ВП существенно уменьшало время пребывания животных в неподвижности, т.е. эстрадиол вызывал антидепрессантный эффект [44]. В тесте “подвешивания” за хвост спустя 32–34 дня после операции ОЭ введение эстрадиола (E2) в дозах 10, 100 и 1000 мкг/кг уменьшало время пребывания мышей в неподвижном состоянии до контрольного уровня, который был в два раза ниже, чем у ОЭ животных [45]. Аналогичные результаты были получены на ОЭ мышах при введении синтетического эстрогена, 17α-этинил эстрадиола (EE2) (0.3 и 1 мкг/кг и 0.03, 0.1 и 1 мг/кг) в тестах ВП и “подвешивания” за хвост [46]. Эстрадиол (E2) оказывал анксиолитический и антидепрессантный эффекты у мышей с ОЭ при интрацеребровентрикулярном (1 мкг/кг) и подкожном введении (50 мкг/кг) в тестах ОП и “подвешивания” за хвост [47]. Введение эстрадиола (E2) вызывало антидепрессантный эффект у ОЭ крыс в тесте ВП при остром (1 дн.) и хроническом (7 и 14 дн.) введении [48]. Показано, что в зависимости от влияния на разные эстрогеновые рецепторы (ERα или ERβ) эстрадиол вызывал разные эффекты. Так, введение агонистов ERβ вызывало у крыс анксиолитические и антидепрессантные эффекты, а агонистов ERα-анксиогенные эффекты [49, 50]. О том, что антидепрессантное влияние эстрадиола (E2) реализуется через активацию ERβ, дополнительно свидетельствуют данные, полученные на нокаутных мышах с отсутствием гена, кодирующего активность ERβ (BERKO мыши) [51]. У нокаутных ОЭ мышей введение эстрадиола не уменьшало время пребывания в неподвижном состоянии в тесте ВП. При введении агонистов ERβ снижалась активность ГГНС и уменьшался уровень кортикостерона, а при введении агонистов ERα уровень кортикостерона, наоборот, повышался. В работе Ф. Ян и др. [52] введение ОЭ крысам 10 мкг эстрадиола (E2) и селективного модулятора ERβ, диарилпропионитрила (diarylpropionitrile, DPN, 10 мкг) увеличивало число выходов в центр ОП и время пребывания в открытых рукавах ПКЛ, а в тесте ВП уменьшало время неподвижности. Т.е. эстрадиол и DPN оказывали анксиолитическое и антидепрессантное действие. Введение агониста ERα, пропилпиразол триола (propylpyrazole triol, PPT) такого эффекта не вызывало [52]. У крыс с операцией ОЭ в молодом (2–4 мес.) и среднем (12–14 мес.) возрасте введение эстрадиола (E2), флуоксетина и эстрадиола совместно с флуоксетином уменьшало время неподвижности, увеличивало время плавания и карабканий по стенкам цилиндра в тесте ВП [53]. Совместное введение E2 и флуоксетина увеличивало потребление раствора сахарозы на фоне хронического умеренного стресса, причем у крыс среднего возраста это увеличение проявилось на 2 нед. раньше, чем у молодых крыс. Т.е. совместное введение эстрадиола и флуоксетина оказыва-

ло антидепрессантное действие независимо от характера стресса и возраста животного.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ОВАРИОЭКТОМИИ И ПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭСТРОГЕНОВ

Овариоэктомия, гипоталамо-гипофизарная надпочечниковая система и эстрогены

В ряде работ было показано, что эстрадиол увеличивает реактивность ГГНС в ответ на стресс, что может быть следствием ослабления обратной отрицательной глюкокортикоидной связи на паравентрикулярное ядро гипоталамуса [49, 54]. У самок грызунов овариоэктомия снижала секрецию кортикостерона и АКТГ в ответ на стресс, а введение эстрадиола возвращало секрецию этих гормонов к контрольному уровню [49, 55]. Введение агониста ERβ, DPN значительно уменьшало реакции кортикостерона и АКТГ на стресс [56]. Такой же эффект вызывался при прямом введении DPN в паравентрикулярное ядро гипоталамуса [57]. Эти данные свидетельствуют о том, что активация ERβ выполняет функцию смягчения чрезмерной активации ГГНС под влиянием разных стрессоров [54]. В других работах, однако, эстрогены оказывали тормозное влияние на реакции ГГНС [58] в ответ на стресс, или вообще не оказывали эффекта [59]. Наблюдаемые расхождения в полученных результатах связывают с разной дозировкой и длительностью применения эстрадиола; разным временем, прошедшим с момента овариоэктомии до введения эстрадиола; и возможностью влияния эстрадиола на разные эстрогеновые рецепторы (ERα и ERβ), оказывающие противоположное влияние на регуляцию ГГНС [60]. Необходимо помнить, что поскольку гормоны надпочечников могут влиять на экспрессию ERβ, то наряду с эффектами ослабления обратной отрицательной глюкокортикоидной связи они могут изменять ERβ сигналинг в структурах ГГНС. В частности, было показано, что введение дексаметазона ОЭ крысам усиливает экспрессию ERβ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [61, 62], а адреналоэктомия, напротив, уменьшает уровень экспрессии эстрогеновых β-рецепторов в этом ядре. Введение кортикостерона восстанавливало экспрессию mRNA ERβ [61]. В противоположность действию агонистов ERβ на стресс-индуцируемую секрецию глюкокортикоидов, введение агониста ERα, пропилпиразол триола (propylpyrazole triol, PPT) усиливало реакции кортикостерона и АКТГ на ограничительный стресс [49, 56, 57, 63]. Введение PPT также увеличивало стресс-индуцируемую c-fos mRNA экспрессию в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [57]. В работе [49] были обнаружены ERα в ГАМК-эргических нейронах около паравентрикулярного ядра гипоталамуса, а эстрадиол, действуя на этом уровне, блокировал отрицательную обратную регуляцию активности ГГНС, вызванную дексаметазоном. Другими словами, функция эстрогеновых α-рецепторов может заключаться в торможении обратной отрицательной глюкокортикоидной связи с помощью ГАМК-эргических нейронов, расположенных около паравентрикулярного ядра гипоталамуса, и таким образом поддерживать высокий тонус ГГНС. По мнению Дж. Лью и др. [64] ERα-чувствительные нейроны вносят свой вклад в базовый уровень активности ГГНС, а активность этой системы в периоды стрессов зависит от нейронов с рецепторами обоих типов (ERα и ERβ).

Овариоэктомия, нейровоспаление и эстрогены

Показано, что стероидные гормоны яичников влияют на выработку и биологическую активность провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1 и IL-6 [65]. У крыс после операции ОЭ наблюдалось увеличение выработки провоспалительных цитокинов. Были повышены уровни цитокинов IL-1β и IL-18 в гиппокампе [66], и IL-1β, TNF-α, IL-6 – в гипоталамусе [67, 68]. Увеличивалось также число активированных микроглиальных клеток в префронтальной коре [41]. Прибавление к ОЭ хронического непредсказуемого стресса на протяжении 6 недель усиливало активность провоспалительных и прооксидительных молекул (IL-1β, IL-6, TNF-α, iNOS, и CX3CR1) и уменьшало активность противовоспалительного фактора *Arg1* и фактора *CD200*, отрицательно регулирующего микроглиальные клетки [41]. ОЭ вызывала деградацию IkB (inhibitor of nuclear factor kappa B) и усиливала экспрессию и фосфориляцию p65, что свидетельствует об активации NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) сигналинга и переключения микроглиальной поляризации от противовоспалительного M2 к провоспалительному M1 фенотипу, контролирующего транскрипцию провоспалительных цитокинов [69]. Недавно было показано, что эстрадиол (E2) снижает депрессивно-подобное поведение у старых (но не у молодых) мышей-самок в ответ на липополисахаридный (ЛПС) челендж через активацию E2/ERα/SIRT1/NF-κB сигнальных путей [70]. Различия в проявлениях депрессивно-подобного поведения у молодых и старых самок были связаны с разной активацией этих путей. Развитие депрессивно-подобного поведения и увеличение уровня цитокина IL-6 и транскрипционного фактора NF-jB в гиппокампе крыс в результате операции ОЭ объяснялось нехваткой эстрогенов [71]. Влияние овариэктомии было очень схоже с действием провоспалительного бактериального токсина, ЛПС. Как операция ОЭ, так и введение ЛПС, вызывало “болезненное состояние” (sickness be-

havior) – общее недомогание, вялость, повышение температуры и т.д. В работе [43] было показано, что операция ОЭ и введение ЛПС вызывают тревожное и депрессивно-подобное поведение сходным образом. Причем крысы с ОЭ + ЛПС проявляли более высокий уровень такого поведения, чем группы животных только с ОЭ или только с введением ЛПС. При этом наблюдалось существенное увеличение цитокинов IL-1β, TNF-α и IL-6 в гипоталамусе у ОЭ крыс по сравнению с ложно оперированными животными [67]. Но в сыворотке крови и жировой ткани у крыс ЛПС группы выше был только уровень цитокина IL-1β, но не TNF-α и IL-6. Введение эстрадиола (E2) ОЭ крысам среднего возраста (перорально 30 мкг/кг на протяжении 10 нед.) наряду с антидепрессантным эффектом вызывало up regulation ERα и ERβ в гиппокампе. Кроме того, ослаблялись индуцируемые овариоэктомией апоптоз и нейрональные повреждения, регуляция AMPK/NF-κB сигнальных путей, уменьшалась концентрация провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNFα, а также iNOS и COX-2 в гиппокампе крыс [72]. Е. Сюй и др. [73] показали, что у ОЭ крыс депрессивно-подобное поведение вызывалось за счет снижения уровня серотонина и увеличения уровней энзима IDO (indoleamine-2,3-dioxygenase), IFN-γ, IL-6, TLR-4 (toll like receptor) и фосфорилированного транскрипционного фактора NF-κB (субъединица p65) в гиппокампе, но не в префронтальной коре. Энзим IDO служит посредником между нейровоспалением и серотонинергической системой. Он индуцируется провоспалительными цитокинами и катализирует деградацию триптофана и превращение его в кайнуренин (kynurenine). Расщепление триптофана, в свою очередь, приводит к уменьшению серотонина в мозге. Таким образом, оверэкспрессия энзима IDO, расщепляя триптофан и уменьшая синтез серотонина в мозге, может быть одним из механизмов развития депрессивно-подобного поведения. Торможение энзима IDO предупреждало развитие депрессивно-подобного поведения под влиянием острого или хронического нейровоспалительного процесса [74]. Введение эстрадиола (E2) ослабляло депрессивно-подобное поведение и восстанавливало нейрохимические изменения в гиппокампе ОЭ крыс [73]. В другой работе [75] овариоэктомия наряду с увеличением провоспалительных цитокинов приводила к оверэкспрессии инфламмасомы NLRP3, принимающей активное участие в нейровоспалительном процессе. Инфламмасома способствует созреванию и секреции провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-18. Введение ОЭ мышам ингибитора инфламмасомы, VX-765 смягчало тревожное и депрессивно-подобное поведение и уменьшало концентрации цитокинов IL-1β и IL-18 в гиппокампе. Такой же эффект оказывали введения эстрадиола (E2) и агонистов эстрогеновых β, но не α-рецепторов. Авторы полагают, что дефицит эстрогенов в результате операции ОЭ вызывает активацию инфламмасомы NLRP3, которая приводит к нейровоспалению в гиппокампе, усилению тревожности и развитию депрессивно-подобного поведения [75].

Таким образом, операция ОЭ приводит к возникновению тревожного и депрессивно-подобного поведения через формирование процесса нейровоспаления, как одного из возможных механизмов для развития негативного состояния. Об этом свидетельствует увеличение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-18 и TNFα) в гиппокампе и гипоталамусе, переключения микроглиальной поляризации от противовоспалительного M2 к провоспалительному M1 фенотипу, контролирующего транскрипцию провоспалительных цитокинов. Введение эстрогенов возвращает отмеченные биохимические изменения к контрольным значениям через активацию эстрогеновых β, но не α- рецепторов.

Овариоэктомия, оксид азота и эстрогены

Один из возможных механизмов антидепрессантного действия эстрогенов у ОЭ животных связан с их влиянием на сигнальные пути L-аргинина/оксида азота/cGMP (cyclic guanosine monophosphate) [44]. Оксид азота (NO) вырабатывается из L-аргинина с помощью синтазы оксида азота (NOS). Показано, что торможение NOS в гиппокампе крыс вызывает антидепрессантный эффект [76, 77] за счет снижения уровня гуанозин монофосфата и (cGMP) и NO под влиянием ингибиторов NOS [78, 79]. У ОЭ мышей спустя 10 дней после операции введение эстрадиола (3, 10 и 30 мкг/кг) отдельно и в комбинации с неспецифическим ингибитором NOS, L-NAME и селективным ингибитором нейрональной nNOS, 7-NI вызывало существенное уменьшение времени неподвижности в тесте ВП [44]. Введение ОЭ животным предшественника NO, L-аргинина и cGMP селективного ингибитора фосфодиэстеразы 5 силденафила за полчаса до введения E2 блокировало антидепрессантный эффект эстрадиола. Такие же результаты были получены в тестах ВП и “подвешивания” за хвост у ОЭ мышей после введения синтетического 17α-этинил эстрадиола совместно с L-NAME или 7-NI [46].

Овариоэктомия, моноаминоэргические системы и эстрогены

Серотонин. Мы уже вкратце касались влияния овариоэктомии на серотонинергическую систему. Это влияние может осуществляться через разные механизмы, например, через изменение активности транспортера серотонина [37, 53] или посредством действия на фермент IDO, который

является посредником между серотонинергической системой и нейровоспалительным процессом [73]. В работе [80] введение эстрадиола (E2) непосредственно в поле CA3 гиппокампа овариоэктомированным крысам вызывало два эффекта. С одной стороны, замедлялся процесс клиренса серотонина, с другой, тормозилась способность флувоксамина (ингибитор обратного захвата серотонина) замедлять процесс клиренса серотонина. Авторы полагали, что эти разнонаправленные эффекты в ответ на системное введение эстрадиола реализуются через разные типы эстрогеновых рецепторов. Антидепрессантный эффект (замедление клиренса серотонина) вызывался, по их мнению, благодаря активации ERβ и/или GPR30 (эстрогеновый рецептор, связанный с G протеином) под влиянием агонистов DPN для ERβ и G1 для GPR30. Наоборот, блокада тормозного эффекта флувоксамина на клиренс серотонина проходила через активацию ERα, о чем свидетельствовало влияние агониста ERα, PPT [81]. В последующей работе [82] авторы показали, что замедление процесса клиренса серотонина (реализуемое через ERβ) под влиянием эстрадиола или DPN блокировалось в результате торможения MAPK/ERK1/2, но не PI3K/Akt сигнальных путей. Этот эффект осуществлялся во взаимодействии с TrkB и IGF-1 рецепторами. Ослабление, вызванного флувоксамином замедления процесса клиренса серотонина (реализуемое через ERα), блокировалось в результате торможения как MAPK/ERK1/2, так PI3K/Akt сигнальных путей. Это происходило во взаимодействии с рецептором IGF-1 и с метаботропным глутаматным рецептором 1, но не с TrkB [82]. Помимо влияния на активность транспортера серотонина эстрогеновые β-рецепторы участвуют также в процессах синтеза серотонина, через влияние на активность триптофан гидроксилазы 1 и 2 (см. подробно в обзоре [83]). Показано, что системное введение DPN и эстрадиола (E2) значительно усиливало экспрессию tph2 mRNA в каудальной и средне-дорзальной области дорзальных ядер шва [84]. Э. Эстрада-Камарена и др. [85] показали, что антидепрессантный эффект эстрогенов реализуется через активацию 5-HT 1A ауторецепторов, поскольку введение антагониста этих рецепторов, WAY100635 блокировало антидепрессантный эффект. Хроническое введение ингибиторов обратного захвата серотонина приводило к десенситизации пресинаптических 5-HT1A ауторецепторов, восстанавливало частоту разрядов серотонинергических нейронов в ядрах шва и усиливало высвобождение серотонина в нейронных терминалях [86]. Хроническое введение эстрадиола (E2) также усиливало частоту разрядов серотонинергических нейронов в дорзальных ядрах шва [87]. Но в отличие от ингибиторов обратного захвата серотонина, при хроническом введении эстрадиола требовалось меньше времени для эффекта десенситизации серотониновых ауторецепторов (1 нед. против 3-х нед.). Острое и хроническое введение эстрадиола усиливало экспрессию 5-HT 2A рецепторов в церебральной коре и прилежащем ядре [88, 89]. Таким образом, антидепрессантный эффект эстрадиола вызывался как при стимулировании постсинаптических 5-HT 2A рецепторов, так и при снижении активности пресинаптических 5-HT1A ауторецепторов в префронтальной коре и ядрах шва. В обоих случаях происходило усиление разрядной активности серотонинергических нейронов и повышенное высвобождение серотонина [88].

Норадреналин. В отличие от большого числа данных о связи эстрогенов с серотонином, информации о влиянии эстрогенов на норадренергическую систему мозга значительно меньше. Известно, что эстрогены вызывают усиленный оборот и высвобождение норадреналина в гипоталамусе [90]. Э. Эстрада-Камарена и др. [85] показали, что введение антагониста α2 адренергических рецепторов, айдаксозена (idaxozan) блокирует антидепрессантный эффект эстрогенов. Овариоэктомия у крыс существенно снижала оптическую плотность DBH-ir (dopamine-β-hydroxylase) (энзим, который катализирует переход дофамина в норадреналин) волокон и количество α1-адренорецепторов и ER α-позитивных нейронов в преоптической области гипоталамуса по сравнению с ложно оперированными животными [91]. Эти изменения нормализовались у группы ОЭ крыс, получавших хроническое (4 нед.) введение эстрадиола (E2). Количество DBH- и ERα-позитивных нейронов в голубом пятне уменьшалось у ОЭ крыс по сравнению с ложно оперированными животными, но у ОЭ + эстрадиол группы оно возвращалось к контрольным значениям [91]. Введение ингибитора обратного захвата норадреналина, венлафаксина (venlafaxine) (10 мг/кг перорально на протяжении 4 нед.) ОЭ крысам вызывало более сильный антидепрессантный эффект, если оно начиналось через 24 ч после ОЭ, нежели через 2 нед. после операции [92]. Поведенчески антидепрессантный эффект венлафаксина заключался в уменьшении времени неподвижности в тесте ВП у ОЭ крыс. На клеточно-молекулярном уровне венлафаксин индуцировал эритропоитин (erythropoietin, EPO) и mRNA экспрессию EPO рецептора, увеличивал уровни p-JAK2 (phospho-Janus kinase 2), фосфо-сигнального трансдуцера и активатора транскрипции 5 и фосфо-внеклеточной сигнально-регулируемой киназы 1/2 в гиппокампе ОЭ крыс. Венлафаксин также уменьшал активность каспазы 3 и фактора некроза опухоли альфа, увеличивал уровни BDNF в гиппокампе и эстрадиола в сыворотке крови. Другими словами, препарат оказывал нейропротекторный эффект у

ОЭ крыс благодаря активации EPO/EPOR/JAK2 сигнальных путей, противоапоптотической и противовоспалительной активности, а также за счет улучшения нейротрофической функции и роста выработки эстрогенов [92].

Дофамин. К. Сюй и др. [71] показали участие дофаминовых D3 рецепторов в проявлениях тревожного и депрессивно-подобного поведения, модулируемого эстрогенами. В их опытах на нокаутных мышах с отсутствием гена D3 рецепторов (D3KO) и овариоэктомией за 4 недели до поведенческих тестов было исследовано влияние хронического (9 дн.) введения эстрадиола (E2) (0.2 мг/кг) на тревожное и депрессивно-подобное поведение. В светлом отсеке светло-темной камеры D3KO мыши по сравнению с контрольными животными больше двигались, больше переходили из отсека в отсек, имели большую скорость движения и проходили большую дистанцию, но время пребывания их в светлом отсеке было примерно таким же, как у контрольных животных. Введение эстрадиола еще больше увеличивало различия между обеими группами. В тесте ВП время пребывания в неподвижности у D3KO мышей было существенно больше, чем у контрольных животных. Хроническое введение эстрадиола значительно уменьшало время неподвижности в тесте ВП у D3KO мышей [71]. Ю. Федотова и Н. Ордян [93] показали, что введение антагониста D1 рецепторов, уменьшало время пребывания в неподвижности крыс с ОЭ, а в комбинации SCH-23390 с эстрадиолом (E2) оно было еще меньшим по сравнению с контрольным введением физ.раствора. Агонист D1 рецепторов, SKF-38393 не влиял на время пребывания ОЭ крыс в неподвижности, но блокировал антидепрессантный эффект эстрадиола. В другой работе [39] антагонист D1 рецепторов, SCH-23390 самостоятельно и в комбинации с эстрадиолом (E2) вызывал у ОЭ крыс анксиолитический эффект в тестах светло-темной камеры и ОП. Введение эстрадиола увеличивало высвобождение дофамина в центральном ядре миндалины у ОЭ крыс [94]. Под влиянием эстрадиола и агониста ERβ, DPN происходило усиление активности D2 рецепторов в стриатуме и прилежащем ядре и транспортера дофамина в стриатуме у ОЭ крыс [95].

Таким образом, по меньшей мере, три типа дофаминовых рецепторов участвуют в заместительных эффектах эстрогенов у ОЭ крыс.

Овариоэктомия, трофические факторы и эстрогены

Накоплено много данных, согласно которым эстрогены влияют на активность трофических факторов (прежде всего BDNF), а те в свою очередь, противодействуют развитию тревожного и депрессивно-подобного поведения за счет активного влияния на нейрогенез, пролиферацию и выживаемость вновь рожденных клеток в зубчатой фасции гиппокампа. У ОЭ крыс было обнаружено проявление депрессивно-подобного поведения и уменьшение уровня BDNF в гиппокампе, но не в префронтальной коре [96]. При этом экспрессия TrkB, высоко родственного BDNF рецептора существенно не изменялась под влиянием ОЭ ни в гиппокампе, ни в префронтальной коре. Введение эстрадиола (2) ослабляло депрессивно-подобное поведение и повышало уровень BDNF в гиппокампе ОЭ крыс. Уровни E2 и BDNF в сыворотке крови позитивно коррелировали между собой [96]. Такие же результаты были получены у крыс с последствиями постинсультной депрессии, выявленной в тестах предпочтения сахарозы и ВП [97]. Эстрогенная терапия в течение 2-х нед. заметно улучшала неврологические симптомы и увеличивала экспрессию BDNF в гиппокампе. Введение эстрадиола (E2) ОЭ мышам, испытавшим хронический вариабельный умеренный стресс, смягчало депрессивно-подобное поведение и усиливало экспрессию BDNF в префронтальной коре [98]. В зубчатой фасции ОЭ крыс ограничительный стресс существенно увеличивал уровень BDNF у группы животных, получавших введение эстрадиола (за 53 ч до стресса) и прогестерона (за 5 ч до стресса), но уменьшал уровень BDNF при введении контрольного раствора (кунжутного масла) [99]. У ОЭ крыс, испытавших социальный стресс, было усилено депрессивно-подобное поведение в тесте ВП, увеличены уровни кортикостерона и АКТГ в сыворотке крови, но значительно снижена концентрация BDNF по сравнению с контрольными животными [100]. Эти изменения, однако, возвращались к исходным значениям под влиянием эстрадиола (2). Введение эстрадиола (E2) вызывало ослабление депрессивно-подобного поведения и усиление уровня BDNF в гиппокампе у крыс молодого, зрелого и среднего возраста [35]. Недавно У. Сакума и др. [101] показали влияние нового селективного модулятора эстрогеновых рецепторов, BE360 на проявления депрессивно-подобного поведения ОЭ мышей, подвергнутых субхроническому стрессу. Введение BE360 уменьшало депрессивно-подобное поведение у ОЭ + стресс мышей, увеличивало уровни BDNF, фосфорилированного p-CREB и Bcl-2 (B-cell lymphoma 2 – регулятор протеинов, управляющих процессом апоптоза) в гиппокампе. Существенно увеличивалось также число BrdU/DCX положительных клеток в зубчатой фасции гиппокампа. Авторы высказали предположение, что BE360 вызывает антидепрессантный эффект через стимулирование нейрогенеза гиппокампа посредством активации CREB/BDNF, Bcl-2 сигнальных путей [101].

Овариоэктомия, нейрогенез и эстрогены

Показано, что инъекции эстрадиола после ишемического инсульта существенно усиливают нейрогенез – увеличают число вновь рожденных нейронов в субвентрикулярной зоне и облегчают миграцию новых клеток к ишемическим областям [102]. Введение эстрадиола (2 нед.) (E2) спустя 3 нед. после окклюзии средней церебральной артерии оказывало антидепрессантное действие у ОЭ крыс с постинсультной депрессией, оцененной в тестах ВП и предпочтения сахарозы [103]. У ишемических крыс, получавших эстрадиол, было также увеличено число BrdU (bromodeoxyuridine)- и DCX (doublecortin)-позитивных клеток в зубчатой фасции гиппокампа и субвентрикулярной зоне по сравнению с контрольными животными, что свидетельствует об участии нейрогенеза гиппокампа в антидепрессантном действии эстрадиола [103]. В другой работе, также на модели ишемического инсульта у ОЭ мышей линии C57BL/6J, хроническое введение эстрадиола вызывало значительное увеличение числа вновь рожденных нейронов в дорзальной (но не в вентральной) части субвентрикулярной зоны [104]. Пролиферативное действие эстрадиола ограничивалось нейрональными предшественниками и не влияло на глиоз. Влияние эстрадиола на нейрогенез реализовалось через эстрогеновые α и β рецепторы, поскольку выключение каждого из этих рецепторов блокировало способность эстрадиола усиливать нейрогенез [104]. У ОЭ крыс совместное введение подпороговых доз флуоксетина и эстрадиола (E2) и введение их по отдельности в оптимальных дозах вызывало антидепрессантный эффект при тестировании животных в тесте ВП [105]. Кроме того происходило усиление клеточной пролиферации в гиппокампе, увеличение числа помеченных DCX незрелых нейронов и усложнения их дендитного дерева, что в целом указывает на связь отмеченных морфогистологических изменений с антидепрессантными эффектами флуоксетина и эстрадиола. Повторное введение эстрадиола в течение 15 дней после инъекции BrdU (200 мг/кг) уменьшало у ОЭ крыс выживаемость вновь рожденных нейронов, усиливало клеточную пролиферацию и уменьшало общее число погибших клеток в зубчатой фасции гиппокампа [106].

Таким образом, овариоэктомия у грызунов самостоятельно или в комбинации с ишемическим инсультом может приводить к депрессивно-подобному поведению, в которое определенный вклад вносит снижение нейрогенеза в гиппокампе и субвентрикулярной области. Заместительная терапия эстрадиолом (E2) восстанавливает нейрогенез и ослабляет депрессивно-подобное поведение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, обзор приведенных выше данных позволяет сделать заключение о том, что двухсторонняя овариоэктомия у крыс и мышей может служить хорошей моделью для оценки тревожно-депрессивных расстройств в около- и менопаузные периоды жизни у женщин. Причем очень важно, в каком возрасте осуществляется ОЭ, и сколько времени проходит с момента проведения операции до начала тестирования поведения. Наиболее чувствительными к развитию тревожного и депрессивно-поведения поведения оказываются ОЭ животные среднего возраста, который соответствует около- и менопаузному периодам жизни женщины. Влияние ОЭ практически не обнаруживается, если операция проводится до периода полового созревания (в пре- и пубертатный периоды), а при совершении операции в старом возрасте, хотя влияние ОЭ такое же, как в среднем возрасте, оно существенно не отличается от эффектов у ложно оперированных животных. Это говорит больше о влиянии старого возраста на развитие тревожно-депрессивных расстройств, чем о влиянии, вызванном недостатком стероидных гормонов в результате операции ОЭ, которых и так уже мало в этом возрасте. Заместительная терапия эстрогенами оказывается более эффективной у ОЭ животных в молодом и/или зрелом, но не в более позднем возрасте. Причем, она более эффективна в том случае, если начинает проводиться сразу после ОЭ, а не спустя несколько недель или месяцев после нее. Важную роль в проявлениях тревожного и депрессивно-подобного поведения у ОЭ животных играет интервал времени от момента операции до начала тестирования поведения. При малых интервалах (1–2 нед.) времени отрицательного влияния ОЭ на поведение либо вообще не наблюдается, либо может быть даже реверсивным, т.е. проявляться в виде антитревожных и антидепрессантных эффектов, что связывают с компенсаторными реакциями надпочечных желез, которые нивелируют низкую концентрацию стероидных гормонов в малые промежутки времени после операции. Обычно требуется не менее 3-х недель после операции, чтобы ОЭ стала вызывать тревожное и депрессивно-подобное поведение. Часто эффекты ОЭ исследуют совместно с влиянием разных форм хронического или субхронического стресса. Это делается для того, чтобы оценить возможность купирования тревожно-депрессивных расстройств у ОЭ животных под влиянием совместного и/или изолированного действия эстрадиола (E2), агонистов эстрогеновых α и β-рецепторов и классических антидепрессантов. Добавление к овариоэктомии хронических стрессов в основном усугубляет тревожное и депрессивно-подобное поведение, хотя в отдельных случаях, несмотря на синергичное влияние, аддитивных эффектов стресса получить

не удается. Эффекты совместного влияния ОЭ и хронического стресса зависят от характера используемых тестов, вида животных, их возраста и типа применяемых стрессов. Заместительная терапия эстрогенами практически всегда предохраняет или значительно ослабляет проявления тревожного и депрессивно-подобного поведения у ОЭ грызунов. Это происходит при введении естественного (17β-эстрадиола) и синтетического (17α-этинил эстрадиола, EE2) эстрадиола, при его острых и хронических инъекциях, при подкожном и интрацеребровентрикулярном введении, при малых (10 мкг/кг) и больших (1 мг/кг) дозах эстрогенов. В зависимости от влияния на эстрогеновые α- или β-рецепторы эстрадиол (E2) и его агонисты вызывают разные эффекты. Введение агонистов эстрогеновых β-рецепторов приводит к анксиолитическим и антидепрессантным эффектам, а агонистов эстрогеновых α-рецепторов – к анксиогенным эффектам.

В одном из наших ранних обзоров [7] мы детально описали механизмы развития тревожно-депрессивных расстройств в результате расстройства (“поломок”) функций разных уровней деятельности здорового мозга – от нарушения работы целостных функциональных систем до абортивных гормональных, биохимических, молекулярно-клеточных и иных преобразований. Не случайно стероидные половые гормоны, и прежде всего эстрогены, естественным образом (функционально) вклиниваются в эти механизмы, действуя синхронно на заинтересованные и вовлеченные звенья каждого уровня. Отметим, что, прежде всего под влиянием эстрадиола усиливается реактивность ГГНС, которая может быть следствием ослабления обратной отрицательной глюкокортикоидной связи на паравентрикулярное ядро гипоталамуса. Но имеются и противоположные результаты, которые объясняются влиянием эстрадиола на эстрогеновые α-рецепторы, которые оказывают обратное влияние на регуляцию ГГНС. Существует очень тесная связь между действием эстрогенов и нейровоспалительным процессом, который сегодня многими рассматривается, как один из вероятных патогенетических механизмов развития тревожно-депрессивных расстройств. Под влиянием ОЭ происходит значительное увеличение уровней провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1 и IL-6 в гипоталамусе и IL-1β и IL-18 в гиппокампе. Наоборот, введение эстрадиола или агонистов эстрогеновых β-рецепторов возвращает этот уровень к нормальным значениям. Под влиянием ОЭ существенно увеличивается экспрессия инфламмасомы NLRP3, которая принимает активное участие в нейровоспалительном процессе. Усиливается также экспрессия фермента IDO, который является посредником между нейровоспалением и серотонинергической системой мозга. Этот фермент индуцируется провоспалительными цитокинами и катализирует деградацию триптофана и превращение его в кайнуренин. В результате уменьшается синтез серотонина, недостаток которого, как известно, является одним из патогенетических звеньев в механизмах развития тревожного и депрессивно-подобного поведения. Введение эстрадиола (E) непосредственно в поле CA3 гиппокампа замедляет процесс клиренса серотонина благодаря активации эстрогеновых β-рецепторов. Этот процесс блокируется в результате торможения MAPK/ERK1/2 сигнальных путей во взаимодействии с IGF-1 рецептором и с метаботропным глутаматным рецептором 1. Эстрадиол через эстрогеновые β-рецепторы влияет также на синтез серотонина, регулируя активность триптофан гидроксилазы 1 и 2. Антидепрессантный эффект эстрадиола вызывается при стимулировании постсинаптических 5-HT 2A рецепторов и при снижении активности пресинаптических 5-HT1A ауторецепторов в префронтальной коре и ядрах шва. Эстрогены усиливают оборот и высвобождение норадреналина в гипоталамусе. Антидепрессантный эффект реализуется через активацию α1- и α2 адренорецепторов, регуляцию активности транспортера норадреналина и энзима дофамин-β-гидроксилазы, который катализирует переход дофамина в норадреналин. Эстрогены влияют на тревожное и депрессивно-подобное поведение также через модуляцию активности дофаминовых D1, D2 и D3 рецепторов. Недостаток эстрогенов у ОЭ у крыс вызывает значительное снижение уровня BDNF в гиппокампе, а введение эстрадиола (E2) возвращает этот уровень к нормальным значениям. Отмечается положительная связь между концентрациями эстрадиола и BDNF в сыворотке крови. Увеличение концентрации BDNF противодействует развитию тревожного и депрессивно-подобного поведения за счет активного влияния на нейрогенез, пролиферацию и выживаемость вновь рожденных клеток в зубчатой фасции гиппокампа. Стимулирование нейрогенеза гиппокампа под влиянием эстрогенов реализуется через активацию BDNF/CREB, Bcl-2 сигнальных путей.

Таким образом, природа создала у самок два мощных физиологических механизма борьбы с развитием тревожно-депрессивных расстройств. Первый из них [8, 9] связан со слабой реактивностью иммунной системы и нейровоспалительного процесса у самок в ответ на первый стресс в жизни. Запуск воспалительного процесса в ответ на ранний стресс характеризуется сенситизацией системы нейровоспаления, которую называют еще праймингом (priming). Сенситизация системы нейровоспаления у самцов и самок проходит по-разному. В то время как у самцов ранний стресс и рост уровня кортикостерона ведет к усилению активности иммунной системы, проявляемой в форме повышенной реактивности микроглии, у самок этот процесс либо вообще не влияет

на реактивность микроглии, либо проявляется в форме небольших абберантных изменений. При повторных стрессах у самцов из-за прайминга вызываются чрезмерные и часто неадекватные реакции со стороны ГГНС и других систем организма. У самок все протекает значительно мягче и слабее. Второй механизм связан с активностью у самок стероидных половых гормонов (эстрогенов), которые выполняют защитную, предохранительную роль в развитии тревожно-депрессивных расстройств. Не случайно, с ослаблением активности половых гормонов, в связи с возрастом (менопауза) или при удалении яичников утрачивается защитная роль эстрогенов, и, как результат, возникает всплеск тревожно-депрессивных расстройств, что мы и попытались обобщить в настоящем обзоре.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа частично поддержана грантом РФФИ (проект № 19-015- 00129А) и средствами государственного бюджета по госзаданию на 2019–2021 гг. (№ г.р. АААА-А17-117092040002-6).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Albert K.M., Boyd B.D., Taylor W.D., Newhouse P.A.* // J. Affect. Disord. 2021. V. 293. P. 355–362.
2. *Jia X., Gao Z., Hu H.* // Sci. China Life Sci. 2021. V. 64. № 6. P. 911–925.
3. *Troubat R., Barone P., Leman S., Desmidt T., Cressant A., Atanasova B., Brizard B., El Hage W., Surget A., Belzung C., Camus V.* // Eur. J. Neurosci. 2021. V. 53. № 1. P. 151–171.
4. *Pitsillou E., Bresnehan S.M., Kagarakis E.A., Wijoyo S.J., Liang J., Hung A., Karagiannis T.C.* // Mol. Biol. Rep. 2020. V. 47. № 1. P. 753–770.
5. *Григорьян Г.А, Гуляева Н.В.* // Журн. высш. нерв. деят-сти. 2015a. V. 65. № 6. P. 643–660.
6. *Stepanichev M.Yu., Dygalo N.N., Grigoryan G.A., Shishkina G., Gulyaeva N.V.* // BioMed. Research International. 2014. 1-20 (ID932757).
7. *Григорьян Г.А., Дыгало Н.Н., Гехт А.Б., Степаничев М.Ю., Гуляева Н.В.* // Успехи физ. наук. 2014. V. 44. № 2. P. 3–20.
8. *Брошевицкая Н.Д., Павлова И.В., Зайченко М.И., Онуфриев М.В., Моисеева Ю.В., Григорьян Г.А.* // Журн. высш. нерв. деят-сти. 2020. V. 70. № 2. P. 259–276.
9. *Брошевицкая Н.Д., Павлова И.В., Зайченко М.И., Груздева В.А., Григорьян Г.А.* // Физиол. журн. 2020. V. 106. № 7. P. 823–842.
10. *Fonken L.K., Frank M.G., Gaudet A.D., D'Angelo H.M., Daut R.A., Hampson E.C., Ayala M.T., Watkins L.R., Maier S.F.* // Brain Behav. Immun. 2018. V. 70. P. 257–267.
11. *Bekhbat M., Neigh G.N.* // Brain Behav. Immun. 2018. V. 73. P. 149–150.
12. *Григорьян Г.А., Гуляева Н.В.* // Журн. высш. нерв. деят-сти. 2015. V. 65. № 1. P. 19–32.
13. *Dalla C., Edgecomb C., Whetstone A.S., Shors T.J.* // Neuropsychopharm. 2008. V. 33. № 7. P. 1559–1569.
14. *Dennerstein L., Guthrie J.R., Clark M., Lehert P., Henderson V.W.* // Menopause. 2004. V. 11. № 5. P. 563–568.
15. *Farquar C.M., Harvey S.A., Yu Y., Sadler L., Stewart A.W.* // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. V. 194. № 3. P. 711–717.
16. *Rohl J., Kjerulff K., Langenberg P., Steege J.* // Am. J. Obsetet. Gynecol. 2008. V. 199. P. 22.e1–22.e5.
17. *Stute P., Spyropoulou A., Karageorgiou V., Cano A., Bitzer J., Ceausu I., Chedraui P., Durmusoglu F., Erkkola R., Goulis D.G., Lindén Hirschberg A., Kiesel L., Lopes P., Pines A., Rees M., van Trotsenburg M., Zervas I., Lambrinoudaki I.* // Maturitas. V. 2020. № 131. P. 91–101.
18. *Maki P.M., Kornstein S.G., Joffe H., Bromberger J.T., Freeman E.W., Athappilly G., Bobo W.V., Rubin L.H., Koleva H.K., Cohen L.S., Soares C.N.* // J. Womens Health (Larchmt). 2019. V. 28. № 2. P. 117–134.
19. *Soares C.N.* // Drugs Aging. 2013. V. 30. № 9. P. 677–685.
20. *O'Hara M.W., McCabe J.E.* // Annu. Rev. Clin. Psychol. 2013. V. 9. P. 379–407.
21. *Eid R.S., Lieblich S.E., Duarte-Guterman P., Chaiton J.A., Mah A.G., Wong S.J., Wen Y., Galea L.A.M.* // Horm. Behav. 2020. V. 119. P. 104651.
22. *Puga-Olguín A., Rodríguez-Landa J.F., Rovirosa-Hernández M.J., Germán-Ponciano L.J., Caba M., Meza E., Guillén-Ruiz G., Olmos-Vázquez O.J.* // Behav. Brain Res. 2019. V. 360. P. 185–195.
23. *da Silva Moreira S.F., Medeiros L.F., de Souza A., de Oliveira C., Scarabelot V.L., Fregni F., Caumo W., Torres I.L.* // Life Sci. 2016. V. 145. P. 233–239.
24. *Schoenrock S.A., Oreper D., Young N., Ervin R.B., Bogue M.A., Valdar W., Tarantino L.M.* // Physiol. Behav. 2016. V. 167. P. 404–412.
25. *Bastos C.P., Pereira L.M., Ferreira-Vieira T.H., Drumond L.E., Massensini A.R., Moraes M.F., Pereira G.S.* // Psychoneuroendocrinology. 2015. V. 57. P. 14–25.
26. *Bekku N., Yoshimura H., Araki H.* Psychopharmacology (Berl.) 2006. V. 187. P. 170–180.
27. *Delevich K., Hall C.D., Piekarski D., Zhang Y., Wilbrecht L.* // Horm. Behav. 2020. V. 118. P. 104641.
28. *Boivin J.R., Piekarski D.J., Wahlberg J.K., Wilbrecht L.* // Psychoneuroendocrinology. 2017. V. 85. P. 78–87.
29. *Renczés E., Borbélyová V., Steinhardt M., Höpfner T., Stehle T., Ostatníková D., Celec P.* // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020. V. 11. P. 570560.
30. *Vega-Rivera N.M., Gallardo Tenorio A., Fernández–Guasti A., Estrada-Camarena E.* Pharmaceuticals (Basel). 2016. V. 9. № 2. P. 21–33.
31. *Walf A.A., Paris J.J., Frye C.A.* // Psychoneuroendocrinology. 2009. V. 34. № 6. P. 909–916.

32. *Fernández-Guasti A., Olivares-Nazario M., Reyes R., Martínez-Mota L.* // Pharmacol Biochem Behav. 2017. V. 152. P. 81–89.
33. *Fedotova J.O.* // BMC Med Genet. 2019. V. 20 (Suppl. 1). P. 49.
34. *de Chaves G., Moretti M., Castro A.A., Dagostin W., da Silva G.G., Boeck C.R., Quevedo J., Gavioli E.C.* // Physiol. Behav. 2009. V. 97. № (3–4). P. 420–425.
35. *Kiss A., Delattre A.M., Pereira S.I., Carolino R.G., Szawka R.E., Anselmo-Franci J.A., Zanata S.M., Ferraz A.C.* // Behav. Brain Res. 2012. V. 227. № 1. P. 100–108.
36. *Benmansour S., Arroyo L.D., Frazer A.* // Front. Aging Neurosci. 2016. V. 8. P. 1–13.
37. *Ibrahim W.W., Safar M.M., Khattab M.M., Agha A.M.* Psychoneuroendocrinology. 2016. V. 74. P. 240–250.
38. *Estrada-Camarena E., López-Rubalcava C., Hernández-Aragón A., Mejía-Mauries S., Picazo O.* // J. Psychopharmacol. 2011. V. 25. P. 1365–1377.
39. *Fedotova J.* Biomed. Res. Int. 2014. 847821.
40. *Khayum M.A., Moraga-Amaro R., Buwalda B., Koole M., den Boer J.A., Dierckx R.A.J.O., Doorduin J., de Vries E.F* // J. Psychoneuroendocrinology. 2020. V. 115. P. 104610.
41. *Ge F., Yang H., Lu W., Shi H., Chen Q., Luo Y., Liu L., Yan J.* // Biomed. Res. Int. 2020. 3609758.
42. *Iqbal J., Ma X.M.* Neuroreport. 2020. V. 31. № 3. P. 213–219.
43. *Azizi-Malekabadi H., Hosseini M., Pourganji M., Zabihi H., Saeedjalali M., Anaeigoudari A.* // Neurol. Res. Int. 2015. 627642.
44. *Heydarpour P., Salehi-Sadaghiani M., Javadi-Paydar M., Rahimian R., Fakhfouri G., Khosravi M., Khoshkish S., Gharedaghi M.H., Ghasemi M., Dehpour A.R.* Horm.Behav. 2013. V. 63. № 2. P. 361–369.
45. *Bernardi M., Vergoni A.V., Sandrini M., Tagliavini S., Bertolini A.* Physiol. Behav. 1989. V. 45. № 5. P. 1067–1068.
46. *Saeedi Saravi S.S., Arefidoust A., Yaftian R., Saeedi Saravi S.S., Dehpour A.R.* // Psychopharmacology (Berl). 2016. V. 233. № 8. P. 1467–1485.
47. *Wada T., Sameshima A., Yonezawa R., Morita M., Sawakawa K., Tsuneki H., Sasaoka T., Saito S.* // PLoS One. 2018. V. 13. № 12. e0209859.
48. *Nowakowska E., Kus K.* // Arzneimittelforschung. 2005. V. 55. № 3. P. 153–159.
49. *Weiser M.J, Wu T.J., Handa R.J.* // Endocrinology. 2009. V. 150. P. 1817–1825.
50. *Walf A.A., Frye C.A.* // Pharmacol Biochem. Behav. 2007. V. 86. P. 407–414.
51. *Rocha B.A., Fleischer R., Schaeffer J.M., Rohrer S.P., Hickey G.J.* // Psychopharmacology (Berl). 2005. V. 179. № 3. P. 637–643.
52. *Yang F., Tao J., Xu L., Zhao N., Chen J., Chen W., Zhu Y., Qiu J.* // Neuroreport. 2014. V. 25. № 2. P. 100–104.
53. *Récamier-Carballo S., Estrada-Camarena E., Reyes R., Fernández–Guasti A.* // Behav. Brain Res. 2012. V. 233. № 2. P. 351–358.
54. *Handa R.J., Weiser M.J.* // Front. Neuroendocrinol. 2014. V. 35. № 2. P. 197–220.
55. *Handa R.J., Burgess L.H., Kerr J.E., O'Keefe J.A.* // Horm. Behav. 1994. V. 28. № 4. P. 64–476.
56. *Lund T.D., Rovis T., Chung W.C., Handa R.J.* // Endocrinology. 2005. V. 146. P. 797–807.
57. *Lund T.D., Hinds L.R., Handa R.J.* // J. Neurosci. 2006. V. 26. P. 1448–1456.
58. *Ochedalski T., Subburaju S., Wynn P.C., Aguilera G.* // J Neuroendocrinol. 2007. V. 19. P. 189–197.
59. *Babb J.A., Masini C.V., Day H.E., Campeau S.* // Neuroscience. 2013. V. 234. P. 40–52.
60. *Young E.A., Altemus M., Parkison V., Shastry S.* // Neuropsychopharmacology. 2001. V. 25. P. 881–891.
61. *Isgor C., Cecchi M., Kabbaj M., Akil H., Watson S.J.* // Neuroscience. 2003. V. 121. № 4. P. 837–845.
62. *Suzuki S., Handa R.J.* // Endocrinology. 2004. V. 145. P. 3658–3670.
63. *Serova L.I., Harris H.A., Maharjan S., Sabban E.L.* // J. Endocrinol. 2010. V. 205. P. 253–262.
64. *Liu J., Bisschop P.H., Eggels L., Foppen E., Fliers E., Zhou J.N., Kalsbeek A.* // Endocrinology. 2012. V. 153. № 7. P. 3337–3344.
65. *Nordell V.L., Scarborough M.M., Buchanan A.K., Sohrabji F.* // Neurobiol. Aging. 2003. V. 24. № 5. P. 733–743.
66. *Wang Y., Xu Y., Sheng H., Ni X., Lu J.* // Behav. Brain Res. 2016. V. 307. P. 18–24.
67. *Iwasa T., Matsuzaki T., Tungalagsuvd A., Munkhzaya M., Kawami T., Kato T., Kuwahara A., Yasui T., Irahara M.* // J. Neuroimmunol. 2014. V. 277. № (1–2). P. 50–56.
68. *Iwasa T., Matsuzaki T., Kinouchi R., Gereltsetseg G., Murakami M., Munkhzaya M., Altankhuu T., Kuwahara A., Yasui T., Irahara M.* // Cytokine. 2014. V. 65. № 1. P. 65–73.
69. *Wu B., Song Q., Zhang Y., Wang C., Yang M., Zhang J., Han W., Jiang P.* // Lipids Health Dis. 2020. V. 19. № 1. P. 4.
70. *Jiang X., Chen Z., Yu X., Chen J., Sun C., Jing C., Xu L., Liu F., Ni W., Chen L.* // Neurochem. Int. 2021.V. 148. 105097.
71. *Xu K., Li P., Miao Y., Dong N., Zhang J., Wei S., Li S., Cao F.* // Physiol. Behav. 2019. V. 198. P. 11–17.
72. *Zhang W.Y., Guo Y.J., Wang K.Y., Chen L.M., Jiang P.* // Int. Immunopharmacol. 2020. V. 86. 106734.
73. *Xu Y., Sheng H., Tang Z., Lu J., Ni X.* // Behav. Brain Res. 2015. V. 288. P. 71–78.
74. *O'Connor J.C., Lawson M.A., André C., Moreau M., Lestage J., Castanon N.* // Mol. Psychiatry 2009. V. 14. P. 511–522.
75. *Xu Y., Sheng H., Bao Q., Wang Y., Lu J., Ni X.* // Brain Behav. Immun. 2016. V. 56. P. 175–186.
76. *Wang D., An S.C., Zhang X.* // Neurosci. Lett. 2008. V. 433. P. 59–64.
77. *Joca S.R., Guimaraes F.S.* // Psychopharmacology (Berl.) 2006. V. 185. P. 298–305.
78. *Heiberg I.L., Wegener G., Rosenberg R.* // Behav. Brain Res. 2002. V. 134. P. 479–484.
79. *Harkin A.J., Bruce K.H., Craft B., Paul I.A.* // Eur. J. Pharmacol. 1999. V. 372. P. 207–213.

80. *Benmansour S., Piotrowski J.P., Altamirano A.V., Frazer A.* // Neuropsychopharmacol. 2009. V. 34. P. 555–564.

81. *Benmansour S., Weaver R.S., Barton A.K., Adeniji O.S., Frazer A.* // Biol. Psychiatry. 2012. V. 71. P. 633–641.

82. *Benmansour S., Privratsky A.A., Adeniji O.S., Frazer A.* // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2014. V. 17. № 5. P. 765–777.

83. *Osterlund M.K.* // Biochim Biophys. Acta. 2010. V. 1800. № 10. P. 1136–1144.

84. *Donner N., Handa R.J.* // Neuroscience. 2009. V. 163. № 2. P. 705–718.

85. *Estrada-Camarena E., López–Rubalcava C., Vega-Rivera N., Récamier-Carballo S., Fernández–Guasti A.* // Behav. Pharmacol. 2010. V. 21. № 5–6. P. 451–464.

86. *Blier P., deMontigny C.* // Neuropsychopharmacology. 1999. V. 21. P. 91–98.

87. *Robichaud M., Debonnel G.* // J. Neuroendocrinol. 2005. V. 17. P. 179–185.

88. *Osterlund M.K., Witt M.R., Gustafsson J.A.* // Endocrine. 2005. V. 28. № 3. P. 235–242.

89. *Sumner B.E., Grant K.E., Rosie R., Hegele-Hartung C., Fritzemeier K.H., Fink G.* // Brain Res. Mol. Brain Res. 1999. V. 73. P. 119–128.

90. *Etgen A.M., Karkanias G.B.* // Psychoneuroendocrinology. 1994. V. 19. P. 603–610.

91. *Wang W., Bai W., Cui G., Jin B., Wang K., Jia J., Da Y., Qin L.* Neuroendocrinology. 2015. V. 101. № 2. P. 120–132.

92. *Saad M.A., El-Sahar A.E., Sayed R.H., Elbaz E.M., Helmy H.S., Senousy M.A.* // Neurotherapeutics. 2019. V. 16. № 2. P. 404–415.

93. *Fedotova J., Ordyan N.* // Acta Physiol. Hung. 2011. V. 98. № 2. P. 165–176.

94. *Liu B., Xie J.* // J. Neurochem. 2004. V. 90. P. 654–658.

95. *Le Saux M., Morissette M., Di Paolo T.* // Neuropharmacology. 2006. V. 50. P. 451–457.

96. *Lu J., Xu Y., Hu W., Gao Y., Ni X., Sheng H., Liu Y.* Neurosci. Lett. 2014. V. 573. P. 13–18.

97. *Su Q., Cheng Y., Jin K., Cheng J., Lin Yю, Lin Z., Wang L., Shao B.* // Exp. Ther. Med. 2016. V. 12. № 3. P. 1843–1848.

98. *Karisetty B.C., Joshi P.C., Kumar A., Chakravarty S.* // Neuroscience. 2017. V. 356. P. 89–101.

99. *Franklin T.B., Perrot-Sinal T.S.* // Psychoneuroendocrinology. 2006. V. 31. № 1. P. 38–48.

100. *Al-Rahbi B., Zakaria R., Othman Z., Hassan A., Ahmad A.H.* // Scientific World J. 2014. 310821.

101. *Sakuma W., Nakagawasai O., Nemoto W., Odaira T., Ogawa T., Ohta K., Endo Y., Tan-No K.* // Behav. Brain Res. 2020. V. 393. 112764.

102. *Li J., Siegel M., Yuan M., Zeng Z., Finnucan L., Persky R., Hurn P.D., McCullough L.D.* // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2011. V. 31. № 2. P. 413–425.

103. *Cheng Y., Su Q., Shao B., Cheng J, Wang H., Wang L, Lin Z., Ruan L., ZhuGe Q., Jin K.* // Biomed. Res. Int. 2013. 392434.

104. *Suzuki S., Gerhold L.M., Böttner M., Rau S.W., Dela Cruz C., Yang E., Zhu H., Yu J., Cashion A.B., Kindy M.S., Merchenthaler I., Gage F.H., Wise P.M.* // J. Comp. Neurol. 2007. V. 500. № 6. P. 1064–1075.

105. *Vega-Rivera N.M., Fernández–Guasti A., Ramírez–Rodríguez G., Estrada-Camarena E.* // Psychoneuroendocrinology. 2015. V. 57. P. 113–124.

106. *Barker J.M., Galea L.A.* // Neuroscience. 2008. V. 152. № 4. P. 888–902.

Ovariectomy as a Model of Anxiety-Depressive Disorders

G. A. Grigoryan

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

In the current review the data on ovariectomy in rodents as a convenient model for assessment of anxiety-depressive disorders in women at peri- and menopause periods of life are described. At the first part of the review the influence of ovariectomy on development of anxious and depressive-like behavior depending on an animal's age, time of surgery, beginning of testing after surgery, a character of the tests used is considered. The attention is also drawn to the influence of ovariectomy together with a chronic stress and substitutionary function of estrogens in ovariectomized animals. The second part is devoted to the mechanisms of ovariectomy influence and substitutionary estrogenic therapy on development and prevention of anxious and depressive-like behavior. There are considered the behavioral, hormonal, biochemical, molecular-cellular mechanisms and intracellular signaling of estrogen actions in ovariectomzed animals. The role of the hypothalamo-pituatary adrenal axis, neuroinflammation/immunne system, nitric oxyde, monoaminoergic systems, ttrophic factors, neurogenesis, intracellular signaling, ets in these mechanisms is discussed.

Keywords: ovariectomy, anxiety, depression, estrogens, forced swimming, an elevated plus maze, sucrose preference, neuroinflammation, stress, BDNF, neurogenesis