

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 2006  
УДК 612.014.467:577.175:53]-08

*Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов*

## О ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РОЛИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ВОЗМОЖНОСТЯХ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ

*Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov*

## ON THE FUNCTIONAL ROLE OF CENTRAL MINERALOCORTICOID RECEPTORS AND POSSIBILITIES OF THEIR PHARMACOLOGICAL REGULATION

Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г.Барнаул, Россия

**Ключевые слова:** минералкортикоидные рецепторы, глюкокортикоидные рецепторы, альдостерон, головной мозг.

**Key words:** mineralocorticoid receptors, glucocorticoid receptors, aldosterone, brain.

Общеизвестна важная гомеостатическая роль минералокортикоидных гормонов. Классические эффекты альдостерона обусловлены его взаимодействием с минералокортикоидными рецепторами (МР) эпителия почечных канальцев и направлены на регуляцию водного и электролитного обмена. Однако достижения последних десятилетий позволили значительно расширить наши представления о локализации рецепторов, чувствительных к альдостерону, что, в свою очередь, предопределило активное изучение функциональной роли вновь идентифицированных рецепторных систем. Это обеспечивает, с одной стороны, лучшее понимание (или даже пересмотр) ряда патофизиологических механизмов, с другой стороны, открывает новые возможности клинического применения лекарственных средств, воздействующих на минералокортикоидные рецепторы.

Так, наличие МР в головном мозге, миокарде, гладкой мускулатуре сосудов предполагает наличие прямого действия альдостерона на эти органы. Сегодня установлен целый ряд неблагоприятных эффектов альдостерона по отношению к сердечно-сосудистой системе, включая некроз и фиброз сердца и сосудистой мускулатуры, снижение эластичности сосудов и фибринолиза, повышение высвобождения катехоламинов и провоцирование сердечных аритмий. Выяснено, в частности, что активация МР миокарда и крупных сосудов во многом обеспечивает процесс патологического ремоделирования, что способствует развитию сердечной недостаточности. Соответственно, ингибирование минералокортикоидных рецепторов с помощью конкурентных антагонистов оказывает бла-

гоприятное воздействие на течение этого заболевания. Этим, кстати, обусловлено возрождение интереса к использованию спиронолактона и активное применение более специфического ингибитора МР эплеренона в кардиологической практике [1–8].

Параллельно в последние годы появилось много сведений относительно локализации кортикостероидных рецепторов в различных структурах головного мозга. Современные гистохимические и иммуногистохимические методы позволили выявить достаточно высокую плотность МР (кортикостероидные рецепторы I типа) в дорсальном и вентральном гиппокампе, перегородке, переднем и заднем гипоталамусе, гипофизе, стволе, мозжечке и коре головного мозга различных животных [9–13]. Одновременно в тех же отделах мозга идентифицированы и глюкокортикоидные рецепторы (ГР; кортикостероидные рецепторы II типа). Установлено, что плотность МР и ГР в различных мозговых структурах неодинакова. Например, в мозге приматов обилие МР выявлено в гиппокампе, тогда как плотность ГР здесь значительно меньше. В то же время наибольшая плотность ГР определяется в гипофизе, гипоталамусе, мозжечке и неокортексе [11]. И все же, именно в нейронах лимбической системы выявляется колокализация МР и ГР, особенно в  $CA_1$  и  $CA_2$  полях гиппокампа и в зубчатой извилине [14]. В этих отделах мозга идентифицирована высокая экспрессия кортикостерон-зависимых генов, регулируемая МР и/или ГР. Эти гены вовлечены в различные процессы, обеспечивающие внутриклеточный метаболизм, синтез и оборот специфических протеинов, передачу сигналов, а

также нейрональные связи и нейротрансмиссию [15].

Обилие МР и ГР в нейронах гипоталамуса, гипофиза и гипокампа указывает на важную роль кортикостероидной регуляции в обеспечении функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГАС) и лимбической систем. Следует иметь в виду, что характер взаимоотношений центральных МР и ГР необычайно сложен и не до конца понятен. Известно, что и те и другие рецепторы стимулируются глюкокортикоидными гормонами – кортикостероном и кортизолом, уровень которых на 2-3 порядка превосходит содержание альдостерона. Поэтому должны существовать механизмы, определяющие селективность альдостерона по отношению к МР и обеспечивающие узнавание, связывание минералокортикоидов и специализированный ответ, индуцируемый этими гормонами [16]. По-видимому, эта селективность обеспечивается присутствием фермента 11 бета-гидроксистероид дегидрогеназы (11 $\beta$ -OHS), который, метаболизируя глюкокортикоидные гормоны, защищает от них МР и позволяет проявиться эффектам минералокортикоидов. Кроме того, установлено, что кортикостерон, секретлируемый корой надпочечников, имеет в 10 раз больший аффинитет к МР, чем к ГР [17]. Это позволяет даже минимальным концентрациям кортикостероидов практически полностью оккупировать минералокортикоидные рецепторы, оставляя ГР не занятыми [14, 18].

Как бы то ни было, сегодня можно считать установленным факт тесного взаимодействия гипокампа и активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, во многом обеспечивающего адаптационные возможности организма [19]. С высокой степенью вероятности можно утверждать, что МР и ГР гипокампа участвуют в осуществлении этого взаимодействия. Как известно, регуляция активности ГГАС в значительной мере происходит с помощью механизма отрицательной обратной связи: увеличение плазменного содержания надпочечниковых стероидов снижает секрецию адренкортикотропного гормона гипофиза, в то время как уменьшение концентрации кортикостероидов, напротив, стимулирует выброс АКТГ. Как известно, активность ГГАС в течение суток не одинакова и подвержена ритмическим циркадным колебаниям. Этот ритм характеризуется наличием суточного пика и низшего уровня активности системы и существенно варьирует в зависимости от того, дневной или ночной образ жизни присущ тем или иным животным. Так, у людей и некоторых обезьян подъем концентрации кортикостероидов наблюдается в ранние утренние часы с дальнейшим спадом в течение суток. У животных,

ведущих ночной образ жизни, выявлена контрафазная динамика активности ГГАС [20-22].

Не исключено, что циркадные колебания активности ГГАС не в последнюю очередь определяются возбудимостью центральных минерало- и глюкокортикоидных рецепторов. При этом МР обеспечивают базальный уровень кортикостероидов на фоне циркадного минимума. Эти сведения получены на основании экспериментов с использованием селективных ингибиторов кортикостероидных рецепторов. После 8-дневного приема ингибитора МР спиронолактона здоровыми мужчинами выявлялось увеличение минимальной суточной концентрации кортизола в плазме крови ( $23,7 \pm 8,9$  до  $37,1 \pm 13,3$  нмоль/л;  $p < 0,02$ ) при отсутствии изменений со стороны суточного пика [23]. Сходным образом введение блокатора МР канреноата с 20 $\epsilon\epsilon$  до 24 $\epsilon\epsilon$  увеличивало плазменную концентрацию кортизола у женщин [24]. Аналогичные результаты получены и на животных. Однократное подкожное введение антагониста МР RU 28318 вызывало увеличение базального уровня кортикостерона (КС) у крыс в утренние часы, но не влияло на этот показатель в вечернее время. Сходный эффект обнаружен и при введении RU 28318 в желудочки мозга крыс (но не подкожно) в утренние часы. Причем эффект увеличения плазменной концентрации КС сохранялся на протяжении как минимум 60 минут после введения ингибитора [25].

В то же время существуют данные, отрицающие связь активации МР с определенным временным интервалом. Так, однократное введение спиронолактона людям как в 8 $^{\circ}$ , так и в 16 $^{\circ}$  приводило к значительному увеличению плазменного содержания кортизола, чему предшествовал рост концентрации АКТГ и бета-эндорфина [26]. В другом исследовании 8-дневный прием спиронолактона вызывал значительный рост не только минимальной, но также средней и максимальной суточных концентраций кортизола в плазме крови пожилых пациентов [27]. В экспериментальных условиях существенный рост базальных уровней АКТГ и КС в плазме крови крыс фиксировался при введении RU 28318 на фоне циркадного пика. При этом эффект наблюдался как при инъекции в желудочки мозга, так и при введении препарата непосредственно в гипокамп [28].

Нет полной ясности и в понимании роли центральных ГР по обеспечению функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Через 60 мин после введения антагониста ГР RU 38486 в боковые желудочки мозга крыс (но не в гипокамп) вблизи суточной акрофазы наблюдался существенный рост плазменной концентрации АКТГ и КС.

Это указывает на участие экстрагиппокампаальных (скорее всего – гипоталамических) ГР в поддержании активности ГГАС в период циркадного пика [28]. Тем более, что в аналогичных экспериментальных условиях применение того же RU 38486 подкожно и в желудочки мозга на фоне циркадного минимума (утро) не изменило базальной концентрации КС в плазме крови крыс [25]. С другой стороны, однократное подкожное введение селективного антагониста ГР RU 40555 не повлияло на базальный плазменный КС у крыс в любое время суток [29].

Сегодня не вызывает сомнений важная роль центральных кортикостероидных рецепторов в модулировании активности ГГАС в условиях стресса. Причем не исключено, что ключевую роль в этой ситуации играют гипофизарные ГР. По крайней мере, подкожное введение дозы дексаметазона 50 мкг/кг, на 80% подавляющей кортикостероидный ответ на стресс, обусловленный ограничением подвижности крыс, полностью блокировало влияние кортиколиберина на секрецию КС, но не повлияло на рост КС в ответ на введение АКТГ [30].

Существует мнение о том, что оба типа центральных кортикостероидных рецепторов координировано модулируют реакцию ГГАС на стресс. При этом МР определяют чувствительность системы к стрессовым факторам, а ГР реактивным способом облегчают восстановление от стресса. Известно, например, что в процессе раннего постнатального развития у мышшей существует так называемый период гипответа на стресс, который характеризуется низким базальным уровнем КС и неспособностью слабых стрессовых факторов индуцировать кортикостероидный ответ. В ходе уже первых 24 часов материнской депривации происходит увеличение базальной концентрации кортикостерона, что сопровождается ростом экспрессии кортиколиберина (через CRH-1 рецепторы) и минералокортикоидных рецепторов [31–32]. На нейрональном уровне, по-видимому, МР поддерживают стабильный возбудимый тонус, а ГР подавляют чувствительность, транзитивно возрастающую под влиянием возбуждающих стимулов [14, 33–35].

Следует отметить, что роль кортикостероидных рецепторов в обеспечении функциональной активности оси ГГАС в условиях стресса сегодня широко обсуждается, и многие позиции периодически уточняются, а порой и пересматриваются. Недавно, например, E.R. De Kloet и соавт. высказали предположение, согласно которому кортикостероидные гормоны участвуют в обеспечении двух типов ответных реакций организма на стрессовое воздействие [36–39]. Первый, быстрый ответ, обеспечивается кортиколиберинном через вовлечение

CRH-1 рецепторов, что обуславливает изменение функции оси ГГАС и проявляется в виде повышения симпатического тонуса и изменения поведенческой реакции. Этот ответ контролируется высокоаффинными минералокортикоидными рецепторами через геномные механизмы, определяющие стабилизацию нейрональной активности. Второй, более медленный ответ, определяет развитие поведенческой адаптации, повышение парасимпатической активности и облегчает восстановление гомеостаза и накопление энергии и информации в преддверии новых стрессовых событий. Этот ответ находится под контролем низкоаффинных глюкокортикоидных рецепторов, которые координируют действие кортиколиберина через CRH-2 рецепторы. Таким образом, одни и те же кортикостероидные гормоны в зависимости от концентрации в плазме крови и взаимодействия с МР и ГР осуществляют совершенно различные функции. Поэтому не исключено, что дисбаланс соотношения МР/ГР в гиппокампе приводит к серьезным нарушениям гомеостаза и может стать одним из этиологических факторов развития ряда психических заболеваний [40–42].

И все же, по-видимому, не следует резко дифференцировать роль центральных МР и ГР в обеспечении активности ГГАС, особенно в условиях стресса. В экспериментах на крысах ни селективный антагонист МР RU 28318, ни ингибитор ГР RU 40555 при раздельном подкожном введении не повлияли на плазменный уровень КС на фоне действия стрессового фактора. В условиях же совместного применения обоих антагонистов наблюдался существенный рост КС во время и после стресса независимо от времени введения в пределах суток. Возникло мнение о том, что в условиях острого стресса активация МР имеет важное значение в модулировании кортикостероидом зависимой от ГР активности ГГАС [29]. Это мнение соответствует ранее высказанному предположению, согласно которому в таких регионах как гиппокамп, где зафиксирована наибольшая колокализация обоих типов рецепторов, снижение активности ГР осуществляется благодаря воздействию комплекса альдостерон-МР. Причем это воздействие, по крайней мере частично, реализуется на геномном уровне и обусловлено подавлением синтеза мРНК рецепторов II типа [9]. Последующие эксперименты подтвердили эту гипотезу. Было показано, что антагонист МР спиронолактон увеличивает экспрессию мРНК глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе. Эти данные позволили сделать вывод о том, что ГР гиппокампа крыс являются объектом гетерологической регуляции со

стороны МР [43]. Недавние эксперименты японских исследователей с использованием флуоресцентных красителей показали, что под влиянием кортикостерона в ядрах культуры нейронов гиппокампа происходит активный зависимый от дозы процесс формирования гетеродимеров МР-ГР [44]. Как бы то ни было, комбинированное применение антагонистов МР и ГР предотвращало у крыс развитие толерантности кортикостеронового ответа на хронический стресс [45]. Не исключено, что аналогичные взаимоотношения имеют место и в гиппокампе приматов [11].

Обнаружение высокой плотности и активности МР в гиппокампе вызвало естественный интерес к возможному участию этих рецепторных образований в модулировании других функций лимбической системы, кроме взаимодействия с ГАС. Следует отметить, что до сих пор роль гиппокампа, учитывая его многообразные функционально-морфологические связи с другими отделами мозга, не до конца выяснена. Не вызывает сомнений важное значение гиппокампа в формировании памяти, обеспечении механизмов ориентировочно-исследовательского характера, условно-рефлекторного поведения, тормозных процессов. Исторически дискуссионным является возможность прямого участия гиппокампа в организации эмоций. Не вдаваясь в подробности, отметим, что не все исследователи признают доказанным это участие [46-47]. И все же большинство авторов сегодня настаивают на важном влиянии гиппокампа на обеспечение эмоционального поведения [19, 48-49]. При этом сформировалось представление о существенной роли гиппокампа в фиксации эмоционального опыта и обеспечении реакций организма в ситуациях с низкой вероятностью подкрепления [50].

В экспериментах Э.Б.Арушаняна [22] у крыс, обученных условнорефлекторному взятию воды и получавших болевое наказание при попытке реализовать навык, формировалось состояние тревожного поведения. Оно проявлялось в значительном уменьшении числа попыток потребления воды и в снижении общей двигательной активности. Когда же у животных производили локальную деструкцию дорсального гиппокампа, количество подходов к поилке увеличивалось и возрастала локомоция, несмотря на электроболевое воздействие. Эти данные позволили автору сделать вывод о том, что в условиях гиперактивности гиппокампа растет тревожность, а при недостаточности структуры наблюдается ее ограничение.

Такой вывод хорошо сочетается с функциональной ролью идентифицированных в гиппокампе минералокортикоидных рецепторов. Опыты на самцах

крыс показали, что их агрессивное поведение во многом обусловлено содержанием кортикостерона в плазме крови. Причем выявляется четкая корреляция между этим показателем и временем суток. У крыс, ночных животных, наивысшая агрессивность проявляется в темное время суток, что соответствует максимальному уровню КС. Естественным выглядело предположение о том, что в этих условиях КС в наибольшей степени оккупирует рецепторы, в том числе и МР гиппокампа. А если это так, блокада данных рецепторов должна повлиять на агрессивное поведение. У самцов крыс Wistar, находившихся в одной клетке с самками, определяли высокий уровень агрессивного поведения при периодическом подсаживании других самцов меньшего размера. При этом со стороны «хозяина» за 20 мин фиксировалось в среднем  $6,7 \pm 2,0$  атак. Если же за час до эксперимента животным вводился конкурентный антагонист МР спиронолактон, наблюдалось драматическое снижение агрессии, в результате чего число атак за тот же промежуток времени резко уменьшалось ( $0,87 \pm 0,35$ ). Авторами сделан вывод, согласно которому полная оккупация МР во время активного периода является предрасполагающим фактором повышения агрессивности в ответ на социальную провокацию [51-52]. Не менее важным представляется и другой вывод – о благоприятном воздействии в этой ситуации ингибиторов минералокортикоидных рецепторов.

Таким образом, сегодня можно говорить о развитии анксиолитического эффекта в условиях ингибирования минералокортикоидных рецепторов гиппокампа, что, в свою очередь, приводит к заключению о наличии такого действия у антагонистов МР. Действительно, анксиолитическое действие этих препаратов выявлено у животных на различных моделях тревожного поведения. При этом такое влияние хорошо сочетается с антистрессовым эффектом, возникающим в условиях блокады МР. Важно отметить, что обнаруженное анксиолитическое действие связано главным образом с блокадой минерало-, но не глюкокортикоидных рецепторов гиппокампа и обусловлено невозможностью кортикостерона связываться с МР. Очевидно, поэтому введение в желудочки мозга крыс антагониста МР RU 28318, но не ингибитора ГР благоприятно влияло на тревожное поведение, обусловленное стрессом [53]. Примечательно, что при совместном введении обоих указанных ингибиторов анксиолитическое действие не проявлялось, что, возможно, объясняется способностью RU 38486 конкурентно взаимодействовать с МР. Аналогичные результаты были получены на нескольких моделях тревожного по-

ведения с использованием открытого поля, лабиринта и оборонительного теста. Микроинъекция в дорсальный гиппокамп ингибитора МР RU 28318 в строго определенных дозах обусловила развитие выраженного анксиолитического эффекта. В то же время применение антагониста ГР RU 38486, как и совместное использование ингибиторов МР и ГР, оказались неэффективными [54]. По-видимому, наблюдавшееся действие было связано с выделением кортикостерона, поскольку отсутствовало у адреналэктомизированных животных.

Так что есть основания полагать, что благодаря стимулирующему воздействию кортикостероидных гормонов, МР гиппокампа прямо вовлекаются в развитие тревожности, что тесно связано с воздействием стрессовых факторов. Соответственно, блокада этих МР и приводит к развитию анксиолитического эффекта. Причем описываемое действие, по всей вероятности, реализуется с помощью негеномного механизма. В экспериментах на крысах инфузия спиронолактона (но не ингибитора ГР) оказывала анксиолитическое действие при введении препарата за 10 мин, но не за 3 часа до эксперимента [55].

Не исключено, что в осуществлении анксиолитического действия ингибиторов МР определенное значение имеет их модулирующее воздействие на холинергическую активность гиппокампа. Давно известно, что мускарино-чувствительные рецепторы играют важную роль в нормальном функционировании этой структуры мозга. Существует мнение, согласно которому холинорецепторы принимают участие в осуществлении механизма отрицательной обратной связи между уровнем кортикостероидов и активностью ГГАС. Показано, что интрагиппокампальная холинергическая блокада индуцирует усиление секреции кортикостерона у крыс и одновременно стимулирует развитие тревожности [55-56]. С другой стороны, установлено, что адреналэктомия приводит к усилению экспрессии м-холинорецепторов в гиппокампе этих животных [57]. Примечательно, что в последнем из приведенных исследований аналогичное действие наблюдалось в условиях блокады МР с помощью RU 28318, в то время как ингибитор ГР RU 38486 не оказал эффекта. Эти результаты указывают на то, что модулирующее влияние кортикостерона на активность м-холинорецепторов гиппокампа, по-видимому, осуществляется при участии МР. Соответственно, ингибирование МР гиппокампа должно ослабить стимулирующее воздействие КС на развитие тревожности. Действительно, оказалось, что в условиях тревожности у иммобилизированных крыс в гиппокампе возникал холинергический

тета-ритм, амплитуда которого уменьшалась на 50% на фоне блокады МР [56]. Эти данные, с одной стороны, говорят о вовлечении холинергической системы и тета-активности гиппокампа в кортикостероидный контроль за ГГАС по принципу отрицательной обратной связи через участие минералокортикоидных рецепторов. С другой стороны, это еще раз подтверждает целесообразность использования блокады МР в условиях воздействия стрессовых факторов.

Хорошо известна важная роль катехоламинов и серотонина в регуляции различных сложных форм коммуникативного поведения, в том числе и в формировании таких эмоциональных состояний, как тревожность, агрессия, страх. Нарушение же механизмов действия моноаминов мозга приводит к развитию ряда серьезных нейropsychических расстройств. Не исключено, что центральные кортикостероидные рецепторы принимают участие в процессах, модулируемых биогенными аминами. Несмотря на большое количество литературных данных, до сих пор роль серотонина и серотонинергических нейронов в обеспечении функционирования организма в стрессовых ситуациях остается дискуссионной [20]. Отметим сведения, согласно которым серотониновые 1 А рецепторы (5-НТ<sub>1</sub>А) гиппокампа в экспериментах на животных подавляются кортикостероидными гормонами, что может иметь ключевое значение в механизме развития депрессивного состояния [58-60]. Как показали авторы некоторых из приведенных исследований [58-59], кортикостероиды подавляют транскрипцию гена 5-НТ<sub>1</sub>А, индуцируемую различными факторами. Существует и иная точка зрения, согласно которой серотонин через стимуляцию накопления цАМФ в клетках гиппокампа обеспечивает активацию кортикостероидных рецепторов [61]. В другой работе обработка клеток культуры гиппокампа раствором серотонина увеличивала экспрессию мРНК МР и ГР, а также синтез соответствующих протеинов. При этом отмеченный эффект полностью устранялся блокаде серотониновых 5-НТ рецепторов [62].

В любом случае, возвращаясь еще раз к клиническим аспектам данной проблемы, отметим, что изменение функционирования оси ГГАС, возникающее в условиях хронического стресса, как полагают, чревато развитием ряда психических нарушений, и в первую очередь – депрессивных состояний. Тем более, что появились сведения об увеличении уровня МР и ГР в гиппокампе *in vivo* под влиянием антидепрессантов [62-63]. Поэтому не исключено, что выяснение роли кортикостероидных рецепторов в модулировании реакции орга-

низма на стресс поможет понять механизмы развития ряда депрессивных состояний и предложить новые подходы к их предупреждению и лечению [64-70].

Касаясь взаимоотношений между адренергическими и минералокортикоидными рецепторами, отметим, что имеются сведения относительно их синергизма в нейронах зубчатой извилины. По крайней мере, в экспериментах на адреналэктомированных крысах и альдостерон, и адреналин повышали здесь нейрональную возбудимость и синаптическую пластичность. А введение  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола в слой гранулярных клеток зубчатой извилины ослаблял эффекты альдостерона. В свою очередь, ингибитор МР спиронолактон не влиял на эффекты адреналина. Эти данные позволили высказать предположение о том, что надпочечниковые стероиды в зубчатой извилине взаимодействуют с катехоламинергической системой животных посредством вовлечения клеточных эффектов бета-адренергической стимуляции [71]. В экспериментах на крысах с экспериментальным инфарктом миокарда получены интересные данные, согласно которым стимуляция симпатической системы в условиях активации центральных минералокортикоидных рецепторов реализуется путем более интенсивного открывания  $\text{Na}^+$  каналов в головном мозге. Поэтому не удивительно, что и антагонист МР спиронолактон, и блокатор  $\text{Na}^+$  каналов бензамил на фоне инфузии в желудочки мозга в одинаковой степени подавляли симпатическую активность и улучшали функцию миокарда [72].

Сходные взаимоотношения выявлены в нейронах гиппокампа между адренергическими и глюкокортикоидными рецепторами. Причем показано, что воздействие норадреналина увеличивало экспрессию ГР (но не МР) в этом отделе мозга. Как и в предыдущем случае, отмеченный эффект реализовывался через вовлечение  $\beta$ -адренорецепторов, поскольку предотвращался пропранололом [62].

Не подвергается сомнению огромная роль гиппокампа в обеспечении различных поведенческих реакций, включая познавательную функцию, процесс обучения и память. Исходя из обилия кортикоидных рецепторов в гиппокампе и их важного значения в модулировании активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, априорно можно было ожидать влияния этих рецепторов на поведенческие процессы. В последние годы появилось небольшое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о наличии такого влияния. Здесь, правда, следует иметь в виду замечание О.С.Виноградовой [46] о том, что сведения, касающиеся исследования фун-

кции гиппокампа у животных, «...поражают ощущением полной утраты ясности, противоречивости как интерпретаций, так и самих экспериментальных данных...». Отметим еще одно замечание цитируемого автора, согласно которому любое (как стимулирующее, так и ингибирующее) фармакологическое воздействие на гиппокамп может приводить к грубым нарушениям его функционирования, что лишь подчеркивает необходимость рассматривать гиппокамп как чрезвычайно тонкую и сбалансированную структуру.

И все же сегодня можно утверждать, что кортикоидные гормоны надпочечников участвуют в регуляции поведенческих реакций. В экспериментах на крысах показано, что кортистерон существенно изменял поведенческую реактивность животных в ответ на пространственную новизну. Причем этот эффект осуществлялся через стимуляцию МР, а не ГР, поскольку ингибировался антиминералокортикоидом RU 28318 (но не антагонистом ГР RU 38486) при введении в боковые желудочки мозга [17]. В экспериментах на людях показано, что снижение уровня эндогенного кортизола с помощью метирапона приводило к значительному нарушению процесса отсроченного запоминания, а введение гидрокортизона восстанавливало его до нормы [73]. Этими же авторами показано, что применение того же гидрокортизона в вечерние часы на фоне минимальной концентрации кортизола в плазме улучшало функцию памяти у молодых людей. Полученные результаты позволили сделать вывод, согласно которому глюкокортикоидные гормоны необходимы людям для обеспечения процессов обучения и памяти. Эти предположения подтверждаются и рядом экспериментальных данных. В частности, у самцов крыс Wistar выявлен высокий уровень активности оси ГГАС у животных, проявляющих наивысшие способности к обучению [74]. С другой стороны, установлено, что обучение и формирование памяти сопровождаются увеличением содержания кортистерона в плазме крови животных, что, по мнению ряда исследователей, может явиться пусковым фактором нервной активности через стимуляцию рецепторов мозга [75]. В исследовании цитируемых авторов применение антагонистов МР и ГР (RU 28318 и RU 38486 соответственно) до начала тренировок ослабляло формирование пассивного избегания у цыплят. При этом антагонист МР влиял на реактивность птиц на новые раздражители, как это бывает у животных с поврежденным гиппокампом. В другом исследовании, проведенном в этой же лаборатории при изучении ноотропного препарата пирацетама, оказалось, что уже через 5

мин после введения этого вещества цыплятам в крови фиксировался значительный рост уровня КС, что сопровождалось формированием длительной памяти и проявлялось активизацией процесса пассивного избегания. Примечательно, что предварительное внутримозговое введение ингибиторов МР и ГР ослабляло описанный эффект. Это позволило сделать вывод о том, что активирующее влияние пираретама на процессы обучения и памяти реализуется через вовлечение центральных кортико-стероидных рецепторов [76]. В экспериментах на крысах длительное введение тех же ингибиторов МР и ГР (RU 28318 и RU 38486) приводило к ухудшению решения задачи, связанной с формированием навыка пространственного ориентирования [77]. А непрерывное введение на протяжении 12 дней спиронолактона в желудочки мозга значительно ухудшало показатели познавательной функции у крыс, что выразилось в удлинении времени поиска платформы в водном лабиринте и укорочении времени пребывания на ней на 20% [78].

С другой стороны, показано антагонистическое влияние ингибирования МР и холинергической блокады в отношении познавательной функции у крыс. Блокада холинорецепторов, воспроизводившаяся введением скополамина, вызывала глубокие нарушения познавательной функции, что выразилось в затруднении поиска платформы в водном лабиринте. В этих условиях предварительное введение животным ингибитора МР спиронолактона в значительной степени ликвидировало познавательный дефицит и ускоряло нахождение объекта [79]. И все же, по-видимому, не следует противопоставлять полученные результаты, поскольку экспериментальные условия существенно различались. Как отмечалось выше, блокада холинорецепторов приводит к грубым нарушениям функции гиппокампа и сопоставима с гиппокамптомией. К тому же ее эффект сопровождается выраженным развитием тревожности, и на этом фоне анксиолитический эффект спиронолактона мог отразиться на познавательной функции.

Учитывая, с одной стороны, важную роль стрессовых факторов в патогенезе артериальной гипертензии, с другой стороны – значимость центральных кортикостероидных рецепторов в регуляции ГГАС в условиях стресса, логично было бы предположить, что изменение активности этих рецепторов должно повлиять на уровень артериального давления (АД). Установлено, что альдостерон, активируя минералокортикоидные рецепторы мозга, повышает влияние симпатических центров на сердце и сосуды, что и обуславливает повышение АД. Соответственно, блокада центральных МР

обеспечивает снижение уровня артериального давления [80–81].

Анализируя современную литературу по обсуждаемому вопросу, можно с большой долей уверенности заключить, что антигипертензивные эффекты ингибиторов минералокортикоидных рецепторов, наряду с влиянием на периферические, в значительной степени могут быть обусловлены воздействием на центральные МР. Выяснено, что регуляция уровня АД в определенной степени зависит от функционирования как минерало-, так и глюкокортикоидных рецепторов мозга. Причем упомянутые рецепторы играют, по-видимому, противоположную роль в поддержании уровня АД. Так, введение в желудочки мозга крыс альдостерона вызывало повышение, а селективного агониста ГР RU 28362 – понижение АД [82]. Поэтому не удивительно, что применение антагонистов ГР и МР также оказывало противоположное воздействие: антиглюкокортикоид RU 38486 повышал АД, в то время как антиминоалокортикоидный препарат RU 28318 вызывал его снижение. Подчеркнем, что наблюдаемые эффекты возникали при введении препаратов в латеральные желудочки мозга в дозах, не влияющих на уровень АД в условиях подкожного применения.

Впоследствии этой же группой исследователей была продемонстрирована важная роль стимуляции центральных МР в обеспечении гипертензивной реакции у крыс в ответ на приложении стрессовых факторов и в условиях экспериментальной DOCA-гипертензии. И в том, и в другом случае однократное введение в желудочки мозга бодрствующих животных все того же антагониста МР RU 28318 оказывало значимый антигипертензивный эффект [83–85]. Подобные результаты были получены и другими авторами на фоне экспериментальной гипертензии, индуцированной высокосолевой диетой или длительным введением альдостерона крысам с односторонней нефрэктомией, а также у нормотензивных животных [86–88]. Показано, наконец, что введение в боковые желудочки мозга крыс препарата RU 28318 блокировало развитие гипертензивного эффекта, вызываемого ингибиторами энзима  $11\beta$ -OHSD [89]. В этом случае предварительная инфузия в желудочки мозга крыс небольших доз глицирризиновой кислоты и карбенексолона приводила к подавлению активности  $11\beta$ -OHSD, что обеспечивало образование избытка глюкокортикоидных гормонов, стимулирующих МР и индуцирующих таким образом гипертензивную реакцию. Ингибирование МР с помощью RU 28318 и обусловило снижение АД.

В последнее время стали появляться сведения

об участии кортикостероидных рецепторов гиппокампа и зубчатой извилины в регуляции нейрональной защиты через модулирование апоптоза. Удаление надпочечников у крыс уже через 3 суток приводит к появлению апоптозных клеток и к нарушениям синаптической передачи в нейронах зубчатой извилины. Оба процесса удается предотвратить *in vivo*, применяя малые дозы кортикостерона в качестве средства заместительной терапии. Интересно, что прямой причинно-следственной связи между программируемой гибелью клеток и нарушением синаптической передачи выявить не удалось. По крайней мере, в опытах *in vitro* применение альдостерона или кортикостерона посредством активации МР восстанавливало синаптическую передачу в клетках зубчатой извилины, несмотря на присутствие апоптозных клеток [90]. По всей вероятности, регуляция апоптоза осуществляется посредством вовлечения кортикостероидных рецепторов гиппокампа в процесс экспрессии проапоптозных и антиапоптозных генов. Причем не исключено, что ГР и МР играют здесь различную (скорее всего – противоположную) роль. Так, существуют сведения, согласно которым активация ГР индуцирует апоптоз гранулярных клеток гиппокампа, тогда как при стимуляции МР наблюдаются явления нейропротекции [91]. Эти различия, возможно, обусловлены противоположным влиянием на экспрессию в гиппокампе представителей генного семейства Bcl-2, обеспечивающих выживаемость клеток, и генов Вах и р 53, индуцирующих апоптоз [92]. Показано, что стимуляция ГР активирует клеточную гибель, увеличивая соотношение проапоптозных молекул Вах и антиапоптозных молекул Bcl-2 и повышая уровень протеина р 53. При активации МР наблюдается противоположный эффект [93]. Так, введение альдостерона усиливало пролиферацию и выживание гранулярных клеток в зубчатой извилине адреналэктомированных крыс [94]. И в экспериментах с использованием клеточной культуры мозговой ткани, и в опытах *in vivo* токсическое воздействие стауроспорина и глобальной ишемии приводило к повышению экспрессии минералокортикоидных рецепторов, что сочеталось с увеличением количества выживающих нейронов. Примечательно, что отмеченные эффекты предотвращались в условиях применения антагонистов МР [95]. Эти данные позволили приведенным авторам высказать предположение, согласно которому модулирование экспрессии гена МР может быть важным механизмом уменьшения повреждения мозга, вызываемого различными причинами. И действительно, в экспериментах на крысах показано, что травматическое и токсическое повреждение мозга индуцировали кратковременное повышение активности оси ГГАС и изменяли экспрессию мРНК МР и ГР в нейронах гиппокампа. При этом потеря клеток в значительной степени предотвращалась предварительным применением антагониста ГР мифепристона (RU 486). Отметим, однако, что наблюдавшийся защитный эффект RU 486 не был связан с воздействием на экспрессию генов, влияющих на апоптоз [96–98]. Не исключено, что протективная роль минералокортикоидных рецепторов в этих условиях может реализовываться через стимуляцию высвобождения кортиколиберина. По крайней мере, в экспериментах на первичной нейрональной культуре CRH защищал клетки от гибели, провоцируемой амилоид-бета пептидом, липидной перекисидацией и глутаматом [99]. В любом случае, несмотря на пока небольшое количество и неоднозначность данных, можно полагать, что МР и ГР играют важную роль в регуляции процессов клеточного выживания и клеточной гибели в нейронах гиппокампа.

Суммируя вышеизложенное, отметим, что не так давно идентифицированные центральные кортикостероидные рецепторы играют существенную роль в обеспечении многообразных функций различных отделов мозга, и в первую очередь гиппокампа, где обнаружена наиболее высокая плотность минералокортикоидных рецепторов. Значение этих рецепторов велико в регуляции циркадных ритмов активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, особенно в условиях стресса. Не менее важным представляется участие кортикостероидных рецепторов гиппокампа в организации эмоционального поведения, обеспечении познавательной функции, процессов обучения и памяти. Возможно, активация кортикостероидных рецепторов модулирует процессы апоптоза и нейропротекции в гиппокампе.

С практической точки зрения важное значение могут иметь анксиолитический и антигипертензивный эффекты, развивающиеся в условиях блокады центральных МР, а также новые сведения относительно роли дисбаланса кортикостероидных рецепторов гиппокампа в патогенезе ряда психических заболеваний, что открывает новые возможности их профилактики и лечения.

С практической точки зрения важное значение могут иметь анксиолитический и антигипертензивный эффекты, развивающиеся в условиях блокады центральных МР, а также новые сведения относительно роли дисбаланса кортикостероидных рецепторов гиппокампа в патогенезе ряда психических заболеваний, что открывает новые возможности их профилактики и лечения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Brilla CG, Schencking M, Scheer C, Rupp H. Spironolactone: renaissance of anti-aldosterone therapy in heart failure? *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997; 86 (14): 566-574
2. Моисеев СВ. Спиринолактон (альдактон) в лечении сердечной недостаточности (исследование RALES). *Клин фармакол и терап* 1999; 8 (6): 46-51
3. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Спиринолактон в комплек-

- снот терапии хронической сердечной недостаточности. Современные патогенетические подходы. *Клинич фармакол и терап* 2000; 9 (4): 46-52
4. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. *Фармакология и клиническое использование экстрауренального действия диуретиков*. Медицинская книга, М., Изд-во НГМА, Н.Новгород, 2000; 61-81
  5. Stier CTJr, Koenig S, Lee DY et al. Aldosterone and aldosterone antagonism in cardiovascular disease: focus on eplerenone (Inspra). *Heart Dis* 2003; 5 (2): 102-118
  6. Brennan BJ, Martin NE. Eplerenone: selective aldosterone antagonism in management of cardiovascular and renal disease. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* 2004; 44 (5): 604-610
  7. Jackiewicz E, Szczepanska-Sadowska E, Maslinski W. Expression of mineralocorticoid receptors mRNA in the brain, heart and kidney of Sprague Dawley rats with renovascular hypertension. *Brain Res Bull* 2005; 65 (1): 23-29
  8. Stier CTJr, Rocha R, Chander PN. Effect of aldosterone and MR blockade on the brain and the kidney. *Heart Fail Rev* 2005; 10 (1): 53-62
  9. Luttge WG, Rupp ME, Davda MM. Aldosterone-stimulated down-regulation of both type I and II adrenocorticosteroid receptors in mouse brain is mediated via type I receptors. *Endocrinology* 1989; 125 (2): 817-824
  10. Agarwal MK, Mirshahi F, Mirshahi M, Rostene W. Immunochemical detection of mineralocorticoid receptor in rat brain. *Neuroendocrinology* 1993; 58 (5): 575-580
  11. Sanchez MM, Young LJ, Plotsky PM, Insel TR. Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *J Neurosci* 2000; 20 (12): 4657-4668
  12. Kretz O, Schmid W, Berger S, Gass P. The mineralocorticoid receptor expression in the mouse CNS is conserved during development. *Neuroreport* 2001; 12 (6): 1133-1137
  13. Hansson AC, Fuxe K. Biphasic autoregulation of mineralocorticoid receptor mRNA in the medial septal nucleus by aldosterone. *Neuroendocrinology* 2002; 75 (6): 358-366
  14. de Kloet ER, Van Acker SA, Sibug RM et al. Brain mineralocorticoid receptors and centrally regulated functions. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1329-1336
  15. Datson NA, van der Perk J, de Kloet ER, Vreugdenhil E. Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression. *Eur J Neurosci* 2001; 14 (4): 675-689
  16. Funder JW, Sheppard K. Adrenocortical steroids and the brain. *Annu Rev Physiol* 1987; 49: 397-411
  17. Oitzl MS, Fluttert M, de Kloet ER. The effect of corticosterone on reactivity to spatial novelty is mediated by central mineralocorticosteroid receptors. *Eur J Neurosci* 1994; 6 (7): 1072-1079
  18. Kalman BA, Spencer RL. Rapid corticosteroid-dependent regulation of mineralocorticoid receptor protein expression in rat brain. *Endocrinology* 2002; 143 (11): 4184-4195
  19. Арушанян ЭБ, Бейер ЭВ. Место гиппокампа в биоритмологической организации поведения. *Успехи физиол наук* 2001; 32 (1): 79-95
  20. Чирков АМ, Цулая МГ, Чиркова СК и др. *Психофармакология эмоционального стресса у обезьян*. Изд-во Мецниереба, Тбилиси, 1989; 245-315
  21. Филаретов АА. Закономерности функционирования гипоталамо-гипофизарно-адренортикальной системы. *Успехи физиол наук* 1993; 24 (2): 70-83
  22. Арушанян ЭБ. *Хронофармакология*. Изд-во СГМА, Ставрополь, 1999; 14-27, 75-85
  23. Deuschle M, Weber B, Colla M et al. Mineralocorticoid receptor also modulates basal activity of hypothalamus-pituitary-adrenocortical system in humans. *Neuroendocrinology* 1998; 68 (5): 355-360
  24. Arvat E, Maccagno B, Giordano R et al. Mineralocorticoid receptor blockade by canrenoate increases both spontaneous and stimulated adrenal function in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (7): 3176-3181
  25. Ratka A, Sutanto W, Bloemers M, de Kloet ER. On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology* 1989; 50 (2): 117-123
  26. Young EA, Lopez JF, Murphy Weinberg V et al. The role of mineralocorticoid receptors in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (9): 3339-3345
  27. Heuser I, Deuschle M, Weber A et al. The role of mineralocorticoid receptors in the circadian activity of the human hypothalamus-pituitary-adrenal system: effect of age. *Neurobiol Aging* 2000; 21 (4): 585-589
  28. van Haarst AD, Oitzl MS, de Kloet ER. Facilitation of feedback inhibition through blockade of glucocorticoid receptors in the hippocampus. *Neurochem Res* 1997; 22 (11): 1323-1328
  29. Spencer RL, Kim PJ, Kalman BA, Cole MA. Evidence for mineralocorticoid receptor facilitation of glucocorticoid receptor-dependent regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Endocrinology* 1998; 139 (6): 2718-2726
  30. Cole MA, Kim PJ, Kalman BA, Spencer RL. Dexamethasone suppression of corticosteroid secretion: evaluation of the site of action by receptor measures and functional studies. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25 (2): 151-167
  31. Schmidt M, Oitzl MS, Muller MB et al. Regulation of the developing hypothalamic-pituitary-adrenal axis in corticotropin releasing hormone receptor 1-deficient mice. *Neuroscience* 2003; 119 (2): 589-595
  32. Schmidt MV, Levine S, Oitzl MS et al. Glucocorticoid receptor blockade disinhibits pituitary-adrenal activity during the stress hyporesponsive period of the mouse. *Endocrinology* 2005; 146 (3): 1458-1464
  33. de Kloet ER. Stress in the brain. *Eur J Pharmacol* 2000; 405 (1-3): 187-198
  34. Nishi M, Kawata M. *Corticosteroid receptor and stress*. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi 2000; 20 (5): 181-188
  35. Joles M. Corticosteroid actions in the hippocampus. *J Neuroendocrinol* 2001; 13 (8): 657-669
  36. van den Buuse M, van Acker SA, Fluttert MF, de Kloet ER. Involvement of corticosterone in cardiovascular responses to an open-field novelty stressor in freely moving rats. *Physiol Behav* 2002; 75 (1-2): 207-215
  37. De Kloet ER. Hormones, brain and stress. *Endocr Regul* 2003; 37 (2): 51-68
  38. De Kloet ER. Hormones and the stressed brain. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1018: 1-15
  39. De Kloet ER, Derijk R. Signaling pathways in brain involved in predisposition and pathogenesis of stress-related disease: genetic and kinetic factors affecting the MR/GR balance. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1032: 14-34
  40. Takeda H, Tsuji M, Matsumiya T. Formation mechanisms of stress adaptation: role of functional coupling of glucocorticoids and brain serotonergic nervous system. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2000; 20 (3): 83-91
  41. Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V et al. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (1): 24-28
  42. Xing GQ, Russel S, Webster MJ, Post RM. Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorders. *Int Neuropsychopharmacol* 2004; 7 (2): 143-153
  43. Herman JP, Spencer R. Regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene transcription and protein expression in vivo. *J Neurosci* 1998; 18 (18): 7462-7473
  44. Nishi M, Takeda M, Matsuda K et al. Visualization of glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor interactions in living cells with GFP-based fluorescence resonance energy transfer. *J Neurosci* 2004; 24 (21): 4918-4927
  45. Cole MA, Kalman BA, Pace TW et al. Selective blockade of the mineralocorticoid receptor impairs hypothalamic-pituitary-adrenal axis expression of habituation. *Neuroendocrinol* 2000; 12 (10): 1034-1042
  46. Виноградова ОС. *Гиппокамп и память*. Наука, М., 1975; 81-156
  47. Vanderwolf C, Kelly M, Kraemer P, Streather A. Are

emotion and motivation localized in the limbic system and nucleus accumbens? *Behav Brain Res* 1988; 27 (1): 45-58

48. Симонов ПВ. О нервных центрах эмоций. *Журн высш нервн деят* 1993; 43 (3): 514-529

49. Симонов ПВ. Мозговые механизмы эмоций. *Журн высш нервн деят* 1997; 47 (2): 320-328

50. Туманян ВА. Активность нейронов гиппокампа и височной коры в процессе обучения. Изд-во АН Армянской ССР, Ереван, 1988; 85-180

51. Haller J, Millar S, Kruk MR. Mineralocorticoid receptor blockade inhibits aggressive behaviour in male rats. *Stress* 1998; 2 (3): 201-207

52. Haller J, Millar S, van de Schraaf J et al. The active phase-related increase in corticosterone and aggression are linked. *J Neuroendocrinol* 2000; 12 (5): 431-436

53. Korte SM, de Boer SF, de Kloet ER, Bohus B. Anxiolytic-like effects of selective mineralocorticoid and glucocorticoid antagonists on fear-enhanced behavior in the elevated plus-maze. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20 (4): 385-394

54. Bitran D, Shiekh M, Dowd JA et al. Corticosterone is permissive to the anxiolytic effect that results from the blockade of hippocampal mineralocorticoid receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 60 (4): 879-887

55. Smythe JW, Murphy D, Timothy C, Costall B. Hippocampal mineralocorticoid, but not glucocorticoid, receptors modulate anxiety-like behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56 (3): 507-513

56. Murphy D, Costall B, Smythe JW. Regulation of hippocampal theta activity by corticosterone: opposing functions of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Brain Res Bull* 1998; 45 (6): 631-635

57. Douma BR, Jansen K, Korte SM et al. Corticosterone modifies muscarinic receptor immunoreactivity in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1999; 268 (1): 41-44

58. Meijer OC, Williamson A, Dallman MF, Pearce D. Transcriptional repression of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor promoter by corticosterone via mineralocorticoid receptors depends on the cellular context. *J Neuroendocrinol* 2000; 12 (3): 245-254

59. Wissink S, Meijer O, Pearce D et al. Regulation of the rat serotonin-1A receptor gene by corticosteroids. *J Biol Chem* 2000; 275 (2): 1321-1326

60. Joels M, Van Riel E. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor-mediated effects of serotonergic transmission in health and disease. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1032: 301-303

61. Mitchell JB, Betito K, Rowe W et al. Serotonergic regulation of type II corticosteroid receptor binding in hippocampal cell cultures: evidence for the importance of serotonin-induced changes in cAMP levels. *Neuroscience* 1992; 48 (3): 631-639

62. Lai M, McCormick JA, Chapman KE et al. Differential regulation of corticosteroid receptors by monoamine neurotransmitters and antidepressant drugs in primary hippocampal cultures. *Neuroscience* 2003; 118 (4): 975-984

63. Yau JL, Hibberd C, Noble J, Seckl JR. The effect of chronic fluoxetine treatment of brain corticosteroid receptor mRNA expression and spatial memory in young and aged rats. *Brain Res* 2002; 106 (1-2): 117-123

64. Buwalda B, de Boer SF, Schmidt ED et al. Long-lasting deficient dexamethasone suppression of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activation following peripheral CRF challenge in socially defeated rats. *J Neuroendocrinol* 1999; 11 (7): 513-520

65. Okugawa G, Omori K, Suzukawa J et al. Long-term treatment with antidepressants increases glucocorticoid receptor binding and gene expression in cultured rat hippocampal neurons. *J Neuroendocrinol* 1999; 11 (11): 887-895

66. Heuser I, Deuschle M, Weber B et al. Increased activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system after treatment with the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25 (5): 513-518

67. Reul JM, Gesing A, Droste S et al. The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *Eur J Pharmacol* 2000; 405 (1-3): 235-249

68. Gesing A, Bilanz-Bleuel A, Droste SK et al. Psychological stress increases hippocampal mineralocorticoid receptor levels: involvement of corticotrophin-releasing hormone. *J Neurosci* 2001; 21 (13): 4822-4829

69. Meyer U, van Kampen M, Isovich E et al. Chronic psychosocial stress regulates the expression of both GR and MR mRNA in the hippocampal formation of tree shrews. *Hippocampus* 2001; 11 (3): 329-336

70. Keck ME, Wigger A, Welt T et al. Vasopressin mediates the response of the combined dexamethasone/CRH test in hyper-anxious rats: implications for pathogenesis of affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26 (1): 94-105

71. Smriga M, Nishiyama N, Saito H. Mineralocorticoid receptor-mediated enhancement of neuronal excitability and synaptic plasticity in the dentate gyrus in vivo is dependent on the beta-adrenergic activity. *J Neurosci Res* 1998; 51 (5): 593-601

72. Huang BS, Leenen FH. Blockade of brain mineralocorticoid receptors or Na<sup>+</sup> channels prevents sympathetic hyperactivity and improves cardiac function in rats post-MI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288 (5): H2491-H2497

73. Lupien SJ, Wilkinson CW, Briere S et al. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27 (3): 401-416

74. Meijer OC, Topic B, Steenbergen PJ et al. Correlations between hypothalamus-pituitary-adrenal axis parameters depend on age and learning capacity. *Endocrinology* 2005; 146 (3): 1372-1381

75. Sandi C, Rose SP. Corticosteroid receptor antagonists are amnesic for passive avoidance learning in day-old chicks. *Eur J Neurosci* 1994; 6 (8): 1292-1297

76. Losertales M, Rose SP, Daisley JN, Sandi C. Piracetam facilitates long-term memory for a passive avoidance task in chicks through a mechanism that requires a brain corticosteroid action. *Eur J Neurosci* 1998; 10 (7): 2238-2243

77. Douma BR, Korte SM, Buwalda B et al. Repeated blockade of mineralocorticoid receptors, but not of glucocorticoid receptors impairs food rewarded spatial learning. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23 (1): 33-44

78. Yau JL, Noble J, Seckl JR. Continuous blockade of brain mineralocorticoid receptors impairs spatial learning in rats. *Neurosci Lett* 1999; 277 (1): 45-48

79. Smythe JW, Murphy D, Timothy C et al. Cognitive dysfunctions induced by scopolamine are reduced by systemic or intrahippocampal mineralocorticoid receptors blockade. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56 (4): 613-621

80. Frishman WH, Stier CT Jr. Aldosterone and aldosterone antagonism in systemic hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6 (3): 195-200

81. Gomez-Sanchez EP. Brain mineralocorticoid receptors: orchestrators of hypertension and end-organ disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13 (2): 191-196

82. Van den Berg DT, de Kloet ER, van Dijken HH, de Jong W. Differential central effects of mineralocorticoid and glucocorticoid agonists and antagonists on blood pressure. *Endocrinology* 1990; 126 (1): 118-124

83. Van den Berg DT, de Jong W, de Kloet ER. Mineralocorticoid antagonist inhibits stress-induced blood pressure response after repeated daily warning. *Am J Physiol* 1994; 267 (6): E921-E926

84. Van den Berg DT, de Kloet ER, de Jong W. Central effects of mineralocorticoid antagonist RU 28318 on blood pressure of DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol* 1994; 267 (6): E927-E933

85. Rahmouni K, Sibug RM, De Kloet ER et al. Effects of brain mineralocorticoid receptor blockade on blood pressure and renal functions in DOCA-salt hypertension. *Eur J Pharmacol* 2002; 436 (3): 207-216

86. Gomez-Sanchez EP, Fort C, Thwaites D. Central mineralocorticoid receptor antagonism blocks hypertension in Dahl S/JR rats. *Am J Physiol* 1992; 262 (1): E96-E99

87. Young M, Head G, Funder J. Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states. *Am J Physiol* 1995; 269 (4): E657-E662

88. Rahmouni K, Barthelmebs M, Grima M et al. Influence

- of sodium intake on the cardiovascular and renal effects of brain mineralocorticoid receptor blockade in normotensive rats. *J Hypertens* 2002; 20 (9): 1829-1834
89. Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE. Central hypertensiogenic effects of glycyrrhizic acid and carbenoxolone. *Am J Physiol* 1992; 263 (6): E1125-E1130
90. Stienstra CM, Jouis M. Effect of corticosteroid treatment in vitro on adrenalectomy-induced impairment of synaptic transmission in the rat dentate gyrus. *J Neuroendocrinol* 2000; 12 (3): 199-205
91. Sousa N, Almeida OF. Corticosteroids: sculptors of the hippocampal formation. *Rev Neurosci* 2002; 13 (1): 59-84
92. McCullers DL, Herman JP. Mineralocorticoid receptors regulate bcl-2 and p 53 mRNA expression in hippocampus. *Neuroreport* 1998; 9 (13): 3085-3089
93. Almeida OF, Condu GL, Crochemore C et al. Subtle shifts in the ratio between pro- and antiapoptotic molecules after activation of corticosteroid receptors decide neuronal fate. *FASEB J* 2000; 14 (5): 779-790
94. Fischer AK, von Rosenstiel P, Fuchs E et al. The prototypic mineralocorticoid receptor agonist aldosterone influences neurogenesis in the dentate gyrus of the adrenalectomized rat. *Brain Res* 2002; 947 (2): 290-293
95. Macleod MR, Johansson IM, Soderstrom I et al. Mineralocorticoid receptor expression and increased survival following neuronal injury. *Eur J Neurosci* 2003; 17 (8): 1549-1555
96. McCullers DL, Herman JP. Adrenocorticosteroid receptor blockade and excitotoxic challenge regulate adrenocorticosteroid receptor mRNA levels in hippocampus. *J Neurosci Res* 2001; 64 (3): 277-283
97. McCullers DL, Sullivan PG, Scheff SW, Herman JP. Mifepristone protects CA<sub>1</sub> hippocampal neurons following traumatic brain injury in rat. *Neuroscience* 2002; 109 (2): 219-230
98. McCullers DL, Sullivan PG, Scheff SW, Herman JP. Traumatic brain injury regulates adrenocorticosteroid receptor mRNA levels in rat hippocampus. *Brain Res* 2002; 947 (1): 41-49
99. Pedersen WA, McCullers D, Culmsee C et al. Corticotropin-releasing hormone protects neurons against insults relevant to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2001; 8 (3): 492-503

Поступила в редакцию 11.11.2005 г.