



**Активность половых гормонов при алкогольной зависимости:
интеграция организационных и активационных эффектов**

Бернд Ленц Кристиан, П. Мюллер, Кристина Штессель, Вольфганг Сперлинг, Тереза Бирманн,
Томас Хиллемахер, Стефан Блайх, Йоханнес Корнхубер

Подготовила: студентка 6 курса, группы Л-620А, БГМУ

Султанова Рената Ильдаровна

Куратор:

Аннотация

- В эпидемиологии и этиопатологии алкогольной зависимости хорошо известны половые различия. Мужской пол - решающий фактор риска возникновения алкогольной зависимости. Прямая модифицирующая роль тестостерона в поведении, связанном с алкогольной зависимостью, хорошо известна.
- Половые гормоны оказывают на мозг человека как постоянное (организационное), так и временное (активационное) воздействие. Чувствительность к этим эффектам длится всю жизнь. Представлена новая модель ранней активности половых гормонов при алкогольной зависимости. Обнаружено, что раннее воздействие половых гормонов запускает структурные (организационные) нейроадаптации, которые повышают чувствительность системы вознаграждения мозга к укрепляющим свойствам алкоголя и моделируют вызывающее алкоголь-зависимое поведение в более позднем возрасте. Исследована роль осей гипоталамус-гипофиз-надпочечники и гипоталамус-гипофиз-гонады, а также опиоидной системы в взаимосвязи между активностью половых гормонов и алкогольной зависимостью.
- Выводы: сочетание воздействия половых гормонов в утробе матери и на раннем этапе развития увеличивает риск алкогольной зависимости в более позднем возрасте. Модель ранней активности половых гормонов при алкогольной зависимости ценна при профилактике и терапии.

1 . Введение

- Биопсихосоциальная модель алкогольной зависимости контролируется взаимодействием генетики, нейробиологии, физиологии, социальных и экологических характеристик (например, хронический стресс, отсутствие контроля над предполагаемыми стрессорными факторами, степенью способность справляться с проблемами и доступность социальной поддержки).
- Мозг является тканью-мишенью для стероидной регуляции, что указывает на потенциальную роль активности половых гормонов в патофизиологии психических заболеваний. Доказаны половые различия алкогольной зависимости, однако роли активности половых гормонов в алкогольной зависимости уделялось мало внимания. Активность половых гормонов сильно влияет на поведение человека и строение мозга. Более того, половые гормоны играют важную роль в дифференциации поведенческих реакций на алкоголь.

2.1 . Употребление алкоголя и его последствия

- Мужчины обычно пьют больше алкоголя, чем женщины
- У мужчин меньше нарушений координационных движений и способности обрабатывать информацию при приеме алкоголя
- Мужчины в четыре раза чаще страдают от еженедельных эпизодов пьянства, злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости и связанных с ними осложнений, чем женщины
- На смерть, связанную с алкоголем приходится 6,2% всех мужских смертей и 1,1% женских. Это ведущий фактор риска летального исхода у мужчин в возрасте от 15 до 59 лет
- У женщин физиологически вредные последствия чрезмерного употребления алкоголя проявлялись быстрее и сильнее, чем у мужчин: кардиомиопатия, периферическая невропатия и когнитивная дисфункция развивались после меньшего количества лет употребления алкоголя. Однако у женщин меньше и менее серьезные симптомы отмены, такие как тремор и беспокойство.
- У самцов крыс быстрее развивалась зависимость, а восстановление происходило медленнее. У них больше абстинентных симптомов и выше предрасположенность к приступам, чем у женских особей. Однако самки животных потребляют больше алкоголя, чем самцы, эффект устраняется гонадэктомией. Это открытие противоречит с исследованиями среди людей, но предполагается, что социальные факторы конкурируют с биологическими. Эти половые различия также включают начало и эскалацию употребления наркотиков, таких как кокаин, и пристрастия к ним. Половые различия обнаруживаются при рецидивах после воздержания. Эти результаты показывают, что активность половых гормонов в целом модулирует аддиктивное поведение.

2.2 . Распад алкоголя

- ▶ Алкогольдегидрогеназы (АДГ) и альдегиддегидрогеназы (АЛДГ) контролируют детоксикацию алкоголя в печени путем двухступенчатого окисления этанола до ацетальдегида и уксусной кислоты. Ацетальдегид связывается с белками и становится основанием Шиффа. Такие аддукты вызывают повреждения органов, связанных с этанолом. Скорость разложения алкоголя определяет биодоступность этанола и ацетальдегида в мозге.
- ▶ Генетические варианты АДГ и АЛДГ, которые увеличивают содержание ацетальдегида за счет более быстрого окисления этанола или более медленного окисления ацетальдегида, оказывают защитное действие на риск алкогольной зависимости.
- ▶ Здоровые женщины имеют более высокую скорость разложения этанола, чем мужчины, хотя разница исчезала после поправок на массу печени. Существует связь между повышенными уровнями ацетальдегида эстрогена у женщин, что предполагает половые различий в алкогольной зависимости,
- ▶ Мужчины и женщины различаются по активности ферментов, связанных с деградацией. Самки мышей не демонстрируют более высокую скорость разложения алкоголя, чем самцы. Введение эстрадиола мужчинам увеличивает активность этого фермента, а тестостерон снижает ферментативную активность у женщин. Однако данные противоречивы, поскольку другое исследование не обнаружило гендерного диморфизма активности АДГ III в печени, которая является основной формой в печени.
- ▶ Активность половых гормонов влияет на скорость разложения алкоголя!

2.3 . Половое созревание и созревание: активность половых гормонов и употребление алкоголя приобретают все большее значение

- ▶ Потребление алкоголя увеличивается в позднем подростковом возрасте: в момент психического развития, вызванного половыми гормонами.
- ▶ Нет половых различий в потреблении алкоголя в раннем подростковом возрасте. Пик половых различий по потреблению происходит в возрасте 18–29 лет у мужчин и 16–39 лет у женщин, а затем уменьшаются. Подростки, чье развитие произошло раньше, с большей вероятностью начнут злоупотреблять алкоголем, чем те, которые созревают позже. Время полового созревания может предсказывать употребление алкоголя в позднем подростковом возрасте.
- ▶ На взаимосвязь между половым созреванием и злоупотреблением алкоголем влияет социальный фактор: алкоголь способствует социальному взаимодействию. Более низкий социально-экономический статус и уровень образования связаны с более высоким риском смерти, болезней и травм, связанных с алкоголем. Но этот эффект более выражен у мужчин, чем у женщин.
- ▶ У крыс половые различия в предпочтении алкоголя и образе питья развиваются в ранний постпубертатный период, предполагается, что аналогичные биологические механизмы происходят и у людей. Между возбуждающими и тормозящими системами нейротрансмиттеров, модулируемыми алкоголем, существует много общего. Например, пубертатный возраст и активность половых гормонов, влияют на чувствительность NMDA-рецептора и комплекса бензодиазепин / ГАМК к воздействию окружающей среды у крыс. Алкоголь взаимодействует с обоими рецепторами. На уровне ГАМКергических интернейронов в вентральной тегментальной области за алкогольными эффектами следует растормаживание дофаминергических нейронов, что влечет за собой аддиктивную патологию.

2.4 . Воздействие алкоголя на системы подкрепления

МОЗГА

- Принцип, лежащий в основе зависимости- это способность препаратов увеличивать высвобождение дофамина в мезолимбическом пути. Мезолимбический путь содержит дофаминергические нейроны. Они проецируются от вентральной области покрышки (ВОП) к прилежащему ядру, которое формирует доминирующую часть вентрального полосатого тела. Спиральные выступы от прилежащего ядра достигают дорсального стриатума через черную субстанцию . Этот путь важен для перехода при поиска наркотиков от целенаправленного к привычному поведению, контролируемому стимулами. Эти нейроанатомические локусы связаны с механизмами желаяния и вознаграждения, которые генерируют психологические состояния, такие как «симпатия» и «желание». Соответственно, употребление алкоголя увеличивает уровень дофамина в прилежащем ядре , который, участвует в усиливающих эффектах алкоголя .
- Мужчины и женщины различаются по своей мезолимбической реакции на алкоголь. Исследования с использованием ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии) показывают, что введение 1 мл / кг алкоголя здоровым людям способствует высвобождению церебрального дофамина с преимущественным эффектом в вентральном полосатом теле. У мужчин этот эффект в два раза сильнее, чем у женщин. Только у мужчин высвобождение дофамина в полосатом теле коррелирует с показателями субъективной алкогольной активации. Вызванные алкоголем изменения уровней дофамина в прилежащем ядре отрицательно связаны с более поздним потреблением алкоголя самцами, но не самками крыс.
- Были предложены механизмы для зависимого от алкоголя высвобождения дофамина в ВОП, таких как косвенная активация нейронов ВОП через никотиновые рецепторы ацетилхолина и увеличение высвобождения глутамата ВОП. Кроме того, алкоголь модулирует ГАМКергическую обратную связь в ВОП, тем самым подавляя мезолимбические дофаминергические нейроны. Интересно, что активация μ -опиоидных рецепторов на нейронах проекции ГАМКергическую ВОП способна модулировать вызванный алкоголем ответ дофамина. Было высказано предположение, что эта активация является важным механизмом, лежащим в основе алкогольной зависимости. Соответственно, μ -опиоидный рецептор в первую очередь отвечает за усиливающие свойства лекарств.
- Как андрогены, так и эстрогены способны запускать дофаминовый ответ в мезолимбическом пути. Это действие объясняет вызывающий привыкание потенциал анаболических андрогенных стероидов (ААС). Эстрадиол увеличивает плотность участков обратного захвата мезолимбическим дофамина и количество рецепторов дофамина-1 и дофамина-2. У овариэктомизированных крыс изменяется экспрессия рецептора дофамина-2 в полосатом теле. Эти данные имеют отношение к зависимости, учитывая, что экспрессия рецептора дофамина- 2 связана с поведением, связанным с поиском наркотиков . По сути, половые гормоны и алкоголь сходятся в своем эффекте увеличения мезолимбического высвобождения дофамина. Возможные механизмы включают оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (НРА) и гипоталамус-гипофиз-гонада (НРГ), а также взаимодействия с эндогенной опиоидной системой.
- Ось НРА модулирует усиливающее действие алкоголя и опосредует физиологическую реакцию организма на стресс. У крыс внутривенное самостоятельное введение кортикостерона (который вырабатывается при активации оси НРА) имеет усиливающие свойства. Уровни кортикостерона положительно связаны с количеством алкоголя, потребляемого самцами крыс. После употребления алкоголя у самок крыс уровень кортикостерона в крови выше, чем у самцов. Это можно объяснить, что мужчинам требуется больше алкоголя для достижения положительного эффекта от алкоголя.
- Опиоидная система модулирует взаимосвязь между активностью половых гормонов и усиливающим действием алкоголя. Эндогенные опиоиды и родственные им рецепторы обнаруживаются в мезолимбической системе. Опиоидная система опосредует вознаграждение, влияя на дофаминергическую активность. Между половыми гормонами и опиоидной системой существует двунаправленная взаимосвязь: опиоиды активно влияют на уровень половых гормонов, а на эндогенные опиоиды, в свою очередь, пассивно влияют половые гормоны . Это косвенно подтверждается гендерными различиями людей в отношении боли и антиноцицептивными эффектами модуляторов опиоидных рецепторов. Прямым доказательством являются вызванные опиоидами изменения клеточного синтеза стероидов, функции половых желез, а также уровни мозга и периферических половых гормонов) и посредством модуляции эндогенных опиоидов и родственных рецепторов, индуцированной половыми гормонами, в доклинических исследованиях.
- Укрепляющие свойства алкоголя зависят от пола. Активность половых гормонов вызывает нейроадаптивные изменения, повышая чувствительность цепей вознаграждения мозга к усиливающим свойствам алкоголя. Пути, опосредующие эти эффекты, включают оси НРА и НРГ, а также опиоидную систему.

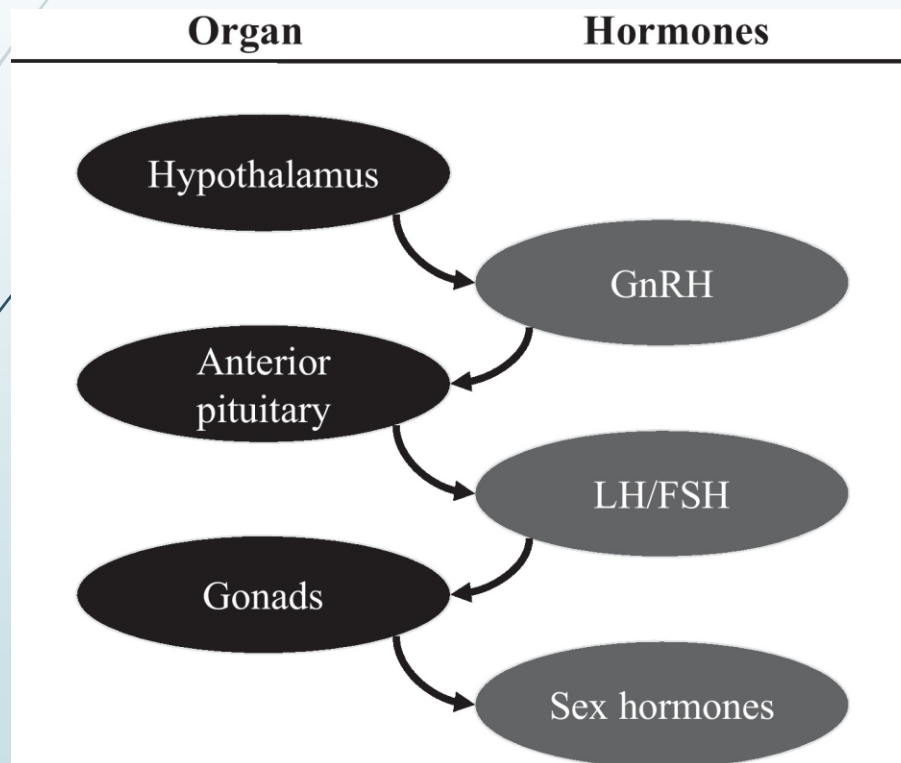
3 . Зависимость от половых гормонов: роль анаболических андрогенных стероидов

- Анаболические и андрогенные стероиды (ААС), такие как тестостерон и нандролон, вызывают привыкание. Тестостерон и его синтетические производные используются спортсменами для улучшения своих результатов. Треть всех пользователей ААС соответствует критериям зависимости от психоактивных веществ. ААС обладают психоактивными эффектами, включая вознаграждение, эйфорию и агрессивное поведение. Существует высокая коморбидность использования ААС с другими аддиктивными расстройствами, такими как алкогольная или опиоидная зависимость. Пользователи ААС подвергаются риску возникновения алкогольной и наркотической зависимости. Симптомы отмены ААС аналогичны симптомам отмены опиоидов и могут быть спровоцированы антагонистами опиоидов. Одновременное употребление ААС снижает порог передозировки героина.
- В моделях на животных повторные введения тестостерона вызывают физическую и поведенческую толерантность, которая является одним из основных критериев зависимости. Хомяки самостоятельно вводят тестостерон, иногда даже в смертельных дозах. У самцов крыс введение ААС оказывает аналогичное воздействие на опиоидные пептиды мозга и аддиктивное поведение. Они увеличивают уровни β -эндорфина в ВОП и снижают уровни динорфина в прилежащем ядре, что гипотетически способствует положительным эффектам этанола. Крысы, получавшие деканоат нандролона, демонстрируют повышенное произвольное потребление алкоголя и агрессивное поведение. Введение опиоидного антагониста налтрексона предотвращает усиливающие эффекты тестостерона в парадигме самостоятельного введения. Интоксикация ААС у хомяков напоминает отравление опиатами (угнетение ЦНС и снижение двигательной активности, дыхания и температуры тела). Эти эффекты можно устранить с помощью налтрексона. Предполагается, что мужские половые гормоны вызывают привыкание посредством механизма, включающего опиоидную систему.

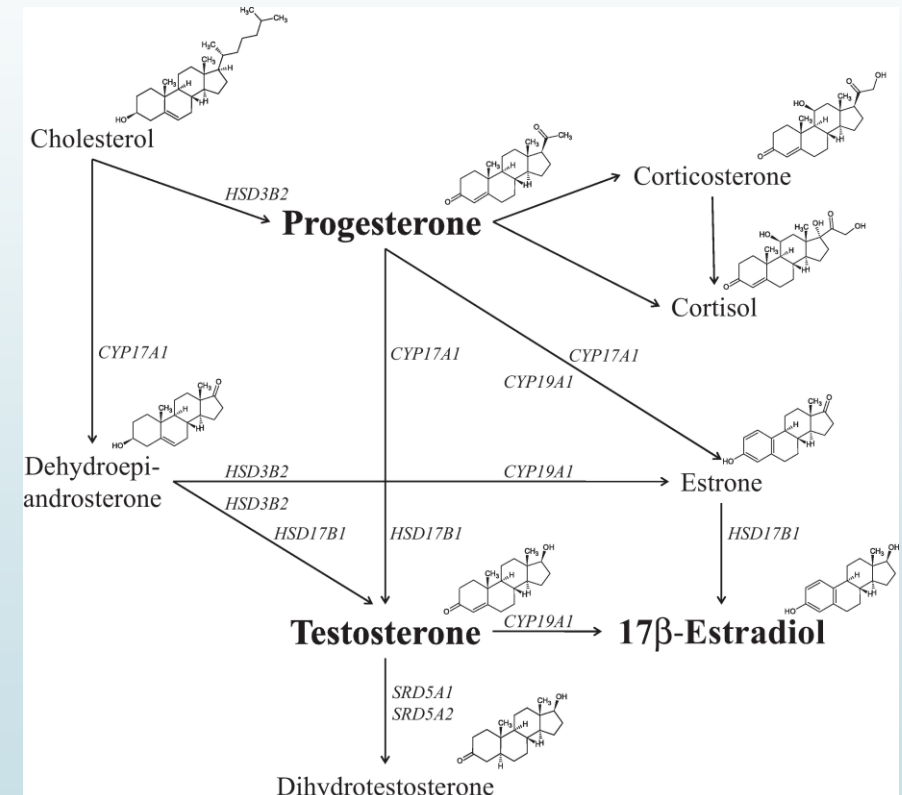
4.1 . Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось

Алкоголь влияет на активность половых гормонов, способствуя ароматизации андрогенов во время биосинтеза эстрогенов. Следовательно, он влияет на соотношение андроген / эстроген. Но есть несколько других механизмов, которые опосредуют взаимосвязь между потреблением алкоголя и половыми гормонами.

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось. ГнРГ, гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ, лютеинизирующий гормон; ФСГ, фолликулостимулирующий гормон.



Биосинтез половых гормонов. Конверсии обозначены стрелками. Выбранное подмножество вовлеченных ферментов выделено курсивом



4.2 . Клеточная передача сигналов половых гормонов

- Термин «ось половых гормонов», включает ось HPG и единицы, необходимые для последующей клеточной передачи сигналов половых гормонов (рецепторы половых гормонов, биосинтез и деградацию). Передача сигналов половых гормонов может быть нарушена на шести различных уровнях: биосинтез, связывание рецептора, чувствительность ткани, активность рецептора, транскрипция и трансляция.
- Известны два механизма активности клеточных половых гормонов. Классический «геномный» механизм - это проникновение половых гормонов в клетки путем пассивной диффузии, где они аллостерически активируют свой специфический ядерный рецептор. Тестостерон связывается с андрогенным рецептором, эстроген связывается либо с ядерным рецептором эстрогена-1 или -2, а прогестерон связывается с рецептором прогестерона. Каждый рецептор полового гормона демонстрирует определенный паттерн экспрессии в различных тканях мозга. Например, андрогенные рецепторы были обнаружены в гиппокампе человека и, а в ВОП – черная субстанция и др. нейроны среднего мозга, проецирующиеся в прилежащее ядро у крыс. Эстрогенные рецепторы широко распространены в дофаминергических нейронах среднего мозга, в лимбических структурах и в областях, связанных с обучением и памятью. После конформационных изменений комплекс полового гормона-рецептора перемещается в ядро клетки, где он связывается с соответствующими элементами гормонального ответа на ДНК. Этот комплекс впоследствии влияет на транскрипцию определенных генов. На транскрипционную активность комплексов половых гормонов и рецепторов влияет их функциональное и структурное взаимодействие с множеством различных коактиваторов, что указывает на то, что широкий спектр клеточных функций и сигналов сходится на оси половых гормонов. Напр., Сообщалось, что передача сигналов DA сходится с путями, инициируемыми половыми гормонами. Любопытно, что эти кофакторы способны регулировать транскрипцию посредством связывания со специфическими последовательностями ДНК. Таким образом, они позволяют комплексам полового гормона и рецептора индуцировать экспрессию генов независимо от их специфических геномных элементов ответа на гормон. Еще одним уровнем сложности является прямое взаимодействие между передачей сигналов андрогенов и эстрогенов в ранний постнатальный период. Эстрадиол регулирует экспрессию AR в развивающемся переднем мозге самцов крыс.
- Активность полового гормона влияет на реакцию комплекса бензодиазепин / ГАМК-рецептор при воздействии окружающей среды у крыс. Эстрогенные рецепторы взаимодействуют с метаболитными рецепторами, локализованными на мембране. Андрогенные рецепторы регулируют активность различных киназ и контролируют фосфорилирование внутриклеточных белков, влияя на их молекулярную активность. 17β-эстрадиол стимулирует мембранный рецептор эстрогена, тем самым активируя фосфолипазу C. Это впоследствии приводит к усилению регуляции протеинкиназы A и C. Эти негеномные и более быстрые механизмы объясняют, почему некоторые эффекты, вызванные половыми гормонами, несовместимы с более медленным течением событий, инициированных геномом.
- Половые гормоны сильно модулируют системы нейротрансмиттеров, которые связаны со схемой вознаграждения мозга через внутриклеточные (геномные) и связанные с мембраной (негеномные) механизмы, опосредованные рецепторами. Эти эффекты могут вносить вклад в нейронные механизмы, с помощью которых активность половых гормонов регулирует поведение, связанное с зависимостью.

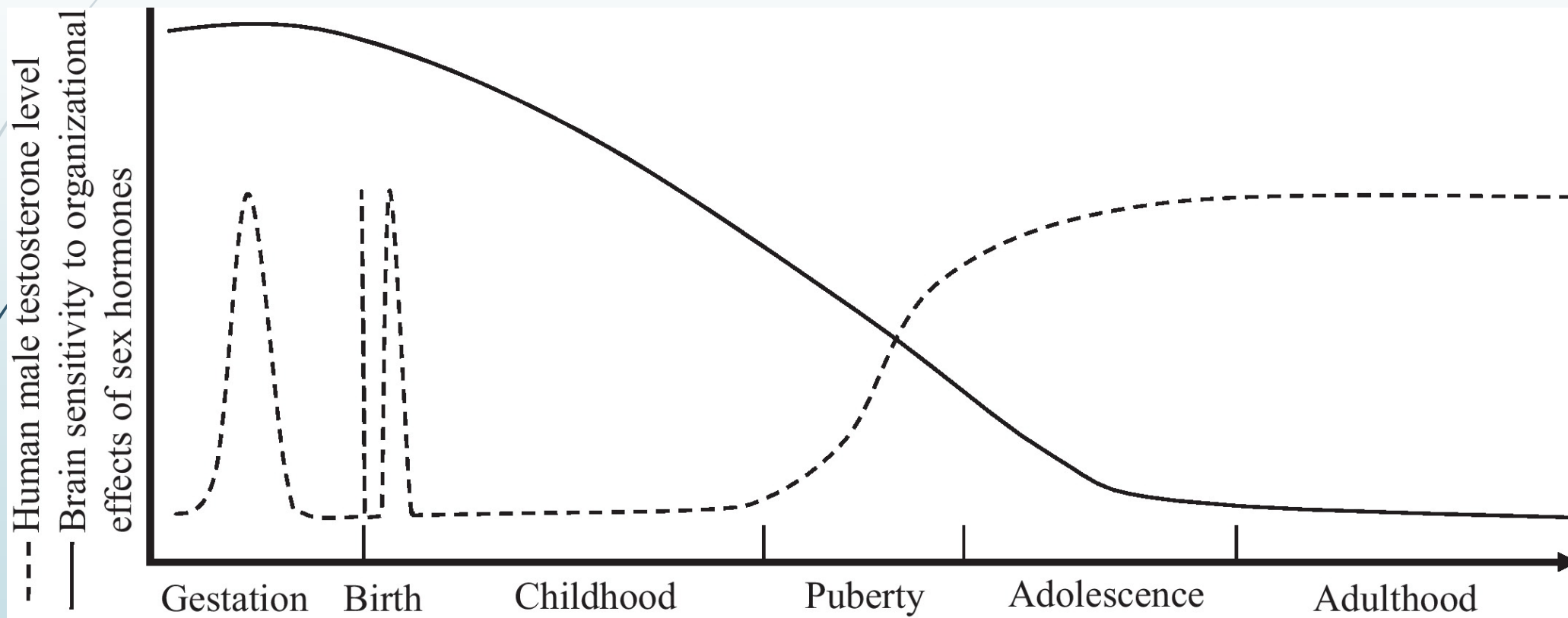
4.3 . Активационные и организационные эффекты половых гормонов

- «Организационные» эффекты половых гормонов приводят к необратимым структурным и функциональным изменениям. Например, девочки и мальчики различаются по скорости роста серого и белого вещества мозга в период полового созревания, это можно объяснить нейротрофической ролью андрогенов в стимулировании роста. **Период максимальной чувствительности к организационным эффектам половых гормонов происходит во время позднего пренатального и раннего неонатального развития и подросткового возраста.** Исследование с использованием теста пространственного познания, в котором мужчины обычно работают лучше женщин, показало, что мужчины, подвергавшиеся воздействию низких уровней половых гормонов до полового созревания, показали хуже результаты по сравнению с мужчинами с нормальным половым воздействием. Мужчины с низким уровнем половых гормонов в препубертатном периоде показали хуже результаты, чем те, у кого в зрелом возрасте развился гипогонадотропный гипогонадизм. При исследованиях на сирийских хомьях выяснили, что кастрация до полового созревания вызывала снижение агрессивного поведения, которое не может быть восстановлено даже при длительной замене тестостерона во взрослом возрасте. Организационные эффекты половых гормонов могут как усиливать, так и ограничивать поведенческие и клеточные реакции человека на воздействие половых гормонов у взрослых, тем самым устанавливая параметры, в которых действуют постпубертатные половые гормоны.
- Эффекты, которые являются обратимыми и прямо опосредованы половыми гормонами, называются «**активационными**» (андрогены предотвращают гиперфосфорилирование тау-белка, вызванное тепловым шоком).
- Половые различия отражают сложное взаимодействие между постоянными организационными и временными активационными эффектами половых гормонов. Организационные эффекты половых гормонов способствуют развитию алкогольной зависимости через сенсбилизацию цепей вознаграждения мозга к индуцированному алкоголем подкреплению.

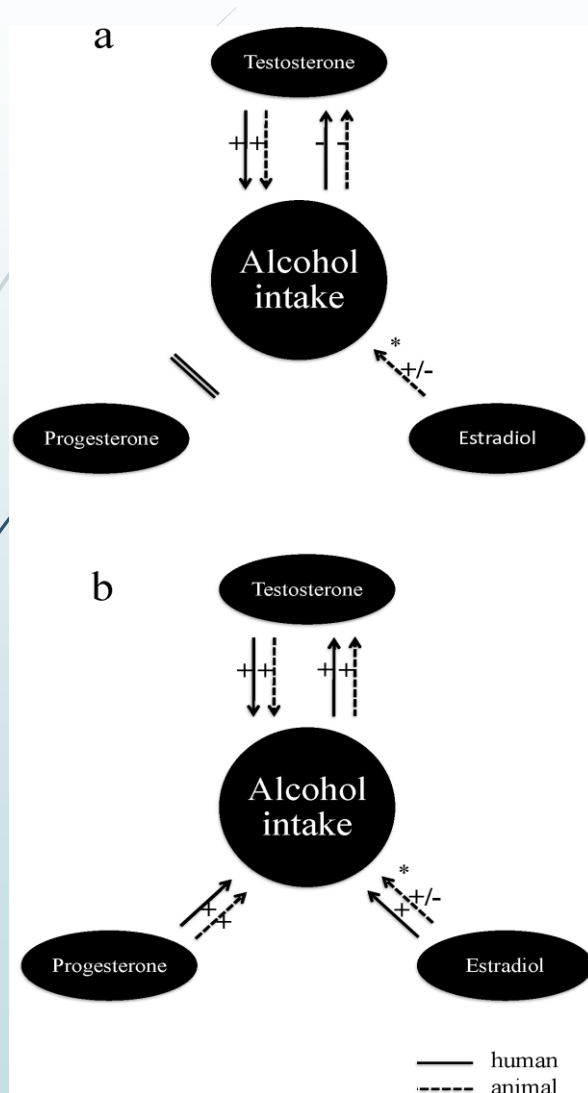
Чувствительность мозга к организационным эффектам половых гормонов на протяжении всей жизни.

Пунктирная линия показывает уровни мужского тестостерона человека с тремя отчетливыми перинатальными пиками, средним пиком беременности и двумя послеродовыми пиками, а также окончательным устойчивым повышением в период полового созревания.

Сплошная линия указывает степень чувствительности мозга к организационным эффектам половых гормонов.



5 . Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось и алкогольная зависимость



- Связь между половыми гормонами и потреблением алкоголя двунаправленная: половых гормонов влияют на добровольное употребление алкоголя, а употребление алкоголя изменяет уровень половых гормонов

Двунаправленная зависимость между периферическими половыми гормонами и потреблением алкоголя у мужчин (а) и женщин (б)

Сплошные стрелки- отношения между людьми
Пунктирные стрелки- данные, полученные на моделях животных

- + -индуктивная связь
- запрещающая связь
- || нет ссылки

У грызунов эстрадиол вызывает первоначальное отвращение, за которым следует постепенно развивающееся предпочтение алкоголя

5.1 . Исследования на людях

- У здоровых мужчин более высокий уровень тестостерона связан с повышенным потреблением алкоголя. Мужчины с высоким уровнем тестостерона чаще бывают в состоянии алкогольного опьянения и имеют алкогольную зависимость, чем мужчины с низким уровнем. Эффекты отмены алкоголя и табака на уровень тестостерона кумулятивны. Интенсивное курение среди пациентов с алкогольной зависимостью приводит к дополнительному повышению уровня тестостерона во время абстиненции.
- Как более высокие уровни тестостерона, так и эстрадиола связаны с большей вероятностью употребления алкоголя у женщин подросткового, пре- и постменопаузального возраста. Длительное использование КОК (≥ 5 лет) связано с повышенным потреблением алкоголя. Женщины с неизменным менструальным циклом сообщают о более частом одиночном употреблении алкоголя во время менструации, чем употребляющие КОК. ПМС, который обычно возникает во время лютеиновой фазы, также связан с повышенным употреблением алкоголя. Лютеиновая фаза (дни 15–28) характеризуется пониженной способностью активирования среднего мозга и левой передней префронтальной коры. ПМС вызывается снижением уровня β -эндорфина, что предполагает дополнительную связь между повышенным потреблением алкоголя и опиоидной системой человека. Лютеиновая фаза связана с повышенным уровнем прогестерона. Учитывая, что женщины с высоким уровнем эстрадиола чаще употребляют алкоголь, это несовместимо с идеей, что эстрадиол и прогестерон оказывают противоположные поведенческие эффекты. Однако есть данные, что эффекты прогестерона, который модулирует аддиктивное поведение, зависят от введенной дозы и продолжительности лечения.
- У здоровых мужчин наблюдается повышенный уровень периферического тестостерона после приема низкой дозы алкоголя. Напротив, острая алкогольная интоксикация снижает уровень периферического тестостерона. Эффект может изменяться при отмене, но не было обнаружено различий между алкогольными зависимыми пациентами и здоровыми людьми. Изменения ЛГ и ФСГ, вызванных алкоголем, различаются между острым и хроническим употреблением алкоголя. Снижается уровень этих гормонов у мужчин в острой алкогольной интоксикации, что объясняется ингибированием секреции гипоталамического GnRH и / или гипофизарного ЛГ. Но есть данные о повышении уровней ЛГ и ФСГ у пациентов с алкогольной зависимостью и интерпретируется это открытие как механизм отрицательной обратной связи, который следует за вызванным алкоголем повреждением клеток Лейдига и Сертоли. У женщин употребление алкоголя в низких дозах и острая алкогольная интоксикация связаны с повышенным уровнем тестостерона в плазме.

5.2 . Ограничения исследований человеческих ассоциаций

- При интерпритации клинические исследования следует учитывать пол и степень полового созревания участников исследования; циркадные и сезонные ритмы секреции половых гормонов; различия в острых и хронических последствиях употребления алкоголя; феноменологическая неоднородность алкогольной зависимости; и возможность двунаправленности в ассоциативных исследованиях.

5.3 . Исследования на животных

- Самцы крыс, предпочитающие алкоголь, имеют более высокие уровни тестостерона в сыворотке, чем не предпочитающие алкоголь. Введение тестостерона кастрированным самцам крыс увеличивает степень предпочтения алкоголя. Прогестерон не влияет на предпочтение алкоголя у кастрированных самцов крыс . Влияние эстрадиола на потребление алкоголя у грызунов-самцов зависит от продолжительности приема: острая терапия бензоатом эстрадиола снижает добровольное потребление алкоголя у крыс, введение бензоата эстрадиола в течение 49 дней не дает никакого эффекта, тогда как введение 17 β -эстрадиола в течение более 60 дней не дает эффекта. дней увеличивает произвольное потребление алкоголя у мышей. Предполагается, что эстрадиол сначала вызывает отвращение, а затем предпочтение к алкоголю.
- Самки мышей, устойчивые к приступам во время абстиненции, демонстрируют повышенный уровень тестостерона в эти периоды, это не наблюдается у мышей, склонных к припадкам при абстиненции. Эффекты эстрадиола аналогичны у самок и самцов. Острая инъекция эстрадиола вызывает прекращение приема алкоголя у самок крыс. Потребление возвращается к исходному уровню при продолжении ежедневного приема в течение 14 дней. Последствия длительного воздействия эстрадиола самками крыс неоднозначны: одни данные сообщают об уменьшении добровольного потребления алкоголя после 60 дней введения 17 β -эстрадиола, другие показали, что инъекция эстрадиола валерата (эстрогена длительного действия), увеличивает предпочтение алкоголя. Потребление алкоголя достигает минимума в дни проэструса и течки, что соответствует острым эффектам эстрадиола. Самки макак во время менструации самостоятельно принимают более низкие уровни алкоголя по сравнению с серединой цикла или лютеиновой фазой, то есть периодами повышенного уровня эстрадиола и прогестерона. Характер половых гормонов человека имеет прогностическую ценность для употребления алкоголя и, предположительно, для развития алкогольной зависимости.
- Введение алкоголя животным вызывает изменение уровня тестостерона в зависимости от пола, дозы и ткани. Острое употребление алкоголя приводит к снижению концентрации тестостерона во время брачного сезона у доминирующих самцов обезьян. Высокая доза алкоголя (1,5 г / кг) снижает уровень периферического тестостерона у самцов крыс. Этот эффект более выражен у животных, не предпочитающих алкоголь, чем у животных, предпочитающих алкоголь . Непрерывное ежедневное введение 3,75 г / кг алкоголя в течение 5 дней снижает уровень тестостерона у взрослых самцов крыс. Алкоголь подавляет выработку тестостерона посредством независимых механизмов в различных путях (синтез оксида азота, опиоидная система и адренергическая зависима передача сигналов). Воздействие алкоголя на уровень тестостерона зависит от применяемой дозы алкоголя, ткани и пола исследуемых. Эффект низких доз алкоголя неоднозначен, поскольку исследования показали повышение и снижение уровней тестостерона. Вопреки выводам, касающимся периферических половых гормонов, сообщили о 4-кратном повышении уровня тестостерона в лобной коре головного мозга самцов крыс после приема высокой дозы алкоголя (2,0 г / кг). У самок мышей с острой алкогольной интоксикацией, склонных к припадкам во время абстиненции, наблюдается повышенный уровень тестостерона, тогда как у мышей, устойчивых к припадкам во время абстиненции, нет.

5.4 . Связь гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и алкогольной зависимости

- Исследования на животных подтверждают и расширяют сообщаемые взаимосвязи между осью HPG и алкогольной зависимостью, наблюдаемой у людей: андрогены и эстрогены определяют предпочтение алкоголя и употребление алкоголя, они могут вызывать толерантность и сенсibilизацию.
- Двухнаправленная связь между половыми гормонами и алкогольной зависимостью указывает на то, что роль половых гормонов может меняться в течение алкогольной зависимости.
- Сложное взаимодействие тестостерона, эстрадиола и прогестерона усложняет прогнозирование влияния эндокринологического профиля на аддиктивное поведение.

5.5 . Модулирующие функции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и опиоидной системы

- ▶ Двухнаправленная связь между алкогольной зависимостью и осью HPG модулируется опиоидной системой и осью HPA. β -эндорфин и гормон кортикотропина надпочечников имеют один и тот же белок-предшественник с проопиомеланокортином. И β -эндорфин, и АКТГ совместно хранятся в клетках передней доли гипофиза и совместно высвобождаются в ответ на различные стимулы.

5.5.1 . Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

- Ось НРА человека представляет собой сложное взаимодействие между мозгом, передней долей гипофиза и корой надпочечников. Эта ось включает кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), проопиомеланокортин, АДГ и глюкокортикоиды, такие как кортизол (у людей) и кортикостерон (у крыс). КРГ синтезируется и высвобождается нейронами паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Он стимулирует переднюю долю гипофиза секретировать АКТГ, что, в свою очередь, увеличивает высвобождение кортизола и кортикостерона из коры надпочечников. Взаимодействие между осями НРГ и НРА является двунаправленным и происходит на нескольких уровнях. Это косвенно иллюстрируется половым диморфизмом чувствительности НРА и непосредственно модуляцией оси НРА, вызванной половыми гормонами. Повышение уровня АКТГ после введения КРГ больше у женщин, чем у мужчин. Напротив, психологический стресс вызывает более сильные реакции оси НРА (АКТГ и кортизол) у взрослых мужчин, чем у женщин. Этот половой диморфизм был также показан у пожилых людей и пациентов с острой депрессией, находящихся в стационаре. Женщины, получавшие 5-дегидроэпиандростерон (5-DHEA), проявляют чувствительность к АКТГ, аналогичную мужчинам. Использование оральных контрацептивов (монофазные формулы этинилэстрадиола, <50 мкг) ослабляет ответ кортизола. Более того, эти эффекты различаются в зависимости от стадии менструального цикла, причем пик наблюдается во время лютеиновой фазы.
- Хорошо известно, что ось НРА играет роль в возникновении и динамике алкогольной зависимости. У алкоголиков наблюдаются более низкие уровни АКТГ и кортизола, а также притупленная реакция гипофиза на АКТГ и кортизол на введение экзогенного КРГ. Это нарушение может объяснять сниженную реакцию на неалкогольный стресс у пациентов с алкогольной зависимостью. Патологический ответ оси НРА не ограничивается активно пьющими людьми, но сохраняется в периоды воздержания. Более того, недавние исследования показывают, что детские травмы, пренебрежение и плохая привязанность родителей к ребенку влияют на зависимость от алкоголя, кокаина и героина, модулируя уровни АКТГ и кортизола у взрослых. Это указывает на то, что ранние «попадания» вызывают тихие изменения оси НРА, которые становятся актуальными для аддиктивного поведения в зрелом возрасте. У крыс материнское поведение контролирует эпигенетическое программирование у потомства рецепторов глюкокортикоидов. Таким образом, мы предполагаем, что половые гормоны вызывают эпигенетические изменения в раннем возрасте, что может объяснить предрасположенность человека к аддиктивному поведению в дальнейшей жизни. Кроме того, доклинические данные подчеркивают роль оси НРА в алкогольной зависимости. У крыс уровень кортикостерона, кортикостероида из 21 углерода, вырабатываемого в коре надпочечников, положительно связан с количеством потребляемого алкоголя. Адреналэктомия защищает от развития пристрастия к алкоголю и снижает потребление алкоголя. Более того, введение кортикостерона восстанавливает потребление алкоголя до предоперационного уровня. И наоборот, применение метапирона, который подавляет синтез кортикостерона, снижает потребление алкоголя у крыс, которые предпочитают алкоголь.
- Потребление алкоголя, в свою очередь, модулирует ось НРА. У людей острая алкогольная интоксикация вызывает повышение уровней АКТГ и кортизола, причем женщины демонстрируют более высокую реакцию, чем мужчины. Этот половой диморфизм соответствует результатам, полученным на грызунах, у которых реакция НРА на алкоголь зависит от эстрогенов, а не от андрогенов.
- Кроме того, ось НРА связана с опиоидной системой; Между антагонизмом налоксона опиоидных рецепторов и периферическими уровнями АКТГ существует положительная доза-ответная зависимость. Этот механизм лежит в основе гендерного диморфизма, а именно, что самки демонстрируют большую гормональную реактивность, чем самцы, после введения налоксона и налтрексона.

5.5.2 . Опиоидная система

- Опиоиды - наиболее эффективные и широко применяемые препараты для лечения сильной боли. И предполагаемые, и нежелательные побочные эффекты зависят от пола. Взаимосвязь между опиоидной системой и осью HPG является двунаправленной и играет важную роль в модуляции аддиктивного поведения и патологии алкогольной зависимости.
- Эндогенные опиоиды подразделяются на три основных класса: эндорфины, энкефалины и динарфины. Они связываются со своими мембраносвязанными, родственными G-белками рецепторами (δ , κ , μ , ноцицептин). Сильное взаимодействие между осью половых гормонов и опиоидной системой не вызывает сомнений. Эта связь косвенно подтверждается половыми различиями в распространенности, восприятии и результатах лечения человеческой боли. Прямое доказательство связи между половыми гормонами и опиоидной системой показано зависимыми от половых гормонов результатами после экспериментальной модуляции эндогенных опиоидов у грызунов. По сравнению с мужчинами, женщины чаще страдают от тяжелых болевых состояний. Женщины сообщают о большем антиноцицептивном эффекте от более низких доз модуляторов μ - и κ -опиоидных рецепторов. У женщин этот эффект проявляется с более медленной скоростью начала и устранения. После внутривенного введения морфина женщины получают более высокие баллы, чем мужчины по шкалам, измеряющим такие ощущения, как «[движение по инерции \(разброс\)](#)», «чувство тяжести или вялости» и «сухость во рту». В первые дни после операции мужчинам требуются более высокие дозы опиоидов). Интересно, что опиоиды могут действовать как полные агонисты у мужчин, а у женщин - как антагонисты в идентичных условиях. В основе этих клинических половых диморфизмов лежат молекулярные гендерные различия, полученные в результате доклинических исследований. Клетки спинного мозга самцов крыс экспрессируют более высокие уровни μ -опиоидных рецепторов по сравнению с самками, а источник половых гормонов вызывает противоположные эффекты в зависимости от пола. У гонадэктомированных крыс введение тестостерона приводит к большему ответу β -эндорфинов в женском мозге по сравнению с мужским мозгом. Эстрадиол и прогестерон повышают уровни как церебральных μ -опиоидных рецепторов, так и циркулирующих β -эндорфинов). Соответственно, естественный селективный модулятор рецепторов эстрогена (SERM) DT56a увеличивает уровни β -эндорфина в гиппокампе, гипоталамусе, [промежуточной нейро-](#) доле и передней доле гипофиза.
- Опиоиды, в свою очередь, регулируют уровень половых гормонов. Как клинические, так и доклинические исследования показывают, что острое и хроническое введение опиоидов при зависимости или хронической боли снижает уровни мужских и женских гонадных гормонов в плазме и мозге. Возникающий в результате гипогонадизм может достигать уровня кастрации и, таким образом, вызывать общие нежелательные побочные эффекты, такие как аменорея, галакторея, импотенция, бесплодие, потеря либидо и потенции, утомляемость, депрессия и беспокойство. Имеются сообщения о различных путях, которые могут объяснить влияние опиоидов на центральные и периферические половые гормоны. Морфин активирует фермент 5- α редуктазы II (SRD5A2) и, следовательно, усиливает метаболизм тестостерона до DHT и Зальфа-диол глюкуронида в мозге крыс. Кроме того, опиоиды оказывают прямое ингибирующее действие на яички и надпочечники, вызывая периферическое снижение уровней половых гормонов.
- Роль эндогенной опиоидной системы в возникновении и течении алкогольной зависимости человека была тщательно изучена и проанализирована, и ее роль в модулировании аддиктивного поведения твердо установлена. В частности, повышенное потребление алкоголя при стимуляции эндогенной опиоидной системы может быть связано с изменением вкусовых качеств алкоголя. Однако были предложены и более общие гедонистические свойства. Нокаутные мышинные модели для β -эндорфина или μ - или δ -опиоидных рецепторов показывают измененные модели потребления и предпочтения алкоголя. Опиоидная система уже является фармакологической мишенью для лечения алкогольной зависимости человека. Опиоидный антагонист налтрексон снижает риск рецидива после прекращения употребления алкоголя. Этот препарат эффективен, безопасен и одобрен для лечения алкогольной зависимости во всем мире, включая США, Европу и Австралию. Помимо ежедневного перорального применения, в нескольких странах доступны инъекционные препараты с пролонгированным высвобождением. Было показано, что антагонисты опиоидов устраняют или, по крайней мере, снижают усиливающие свойства алкоголя и самостоятельное введение у людей и крыс. Более того, связь между опиоидной системой и алкоголем двунаправленная; Прием алкоголя вызывает высвобождение периферического и мезолимбического β -эндорфина и других эндогенных опиоидов, что продемонстрировано в клинических и доклинических исследованиях.
- На взаимодействие между опиоидной системой, зависимостью и осью HPG дополнительно влияют факторы окружающей среды. Вызванное алкоголем облегчение социальных контактов у крыс-подростков опосредуется зависимой от μ -опиоидных рецепторов сигнализацией либо измененным высвобождением эндогенных опиоидов, либо изменениями чувствительности рецепторов. Социальные взаимодействия *сами по себе* могут иметь [положительные](#) эффекты, которые способствуют укрепляющим свойствам алкоголя. Это включает активацию мезолимбической системы DA и прилежащего ядра. Интересно, что «социальный эффект» алкоголя постепенно снижается в подростковом возрасте, напоминая об организационных эффектах половых гормонов. Действительно, на функцию опиоидной системы влияют организационные эффекты половых гормонов. Время проведения гонадэктомии влияет на эффекты опиоидной анальгезии у крыс. В то время как кастрация взрослых самок и самцов крыс не изменяет их чувствительность к морфину, кастрация в раннем постнатальном периоде смещает кривую доза-реакция самцов в сторону кривой самок. Более того, женщины, маскулинизируемые большими дозами тестостерона, показывают кривую доза-ответ, аналогичную кривой нормальных мужчин. Учитывая, что организационные эффекты половых гормонов влияют на опиоидную систему, и предполагая, что опиоидная система участвует в этиопатогенезе алкогольной зависимости, эти результаты подтверждают точку зрения о причинной связи между ранним воздействием половых гормонов и развитием алкогольной зависимости.
- Таким образом, и алкоголь, и тестостерон объединяют свои полезные эффекты, модулируя передачу опиоидных сигналов в мезолимбическом пути. Являются ли эти эффекты кумулятивными, дополнительными или независимыми, не совсем ясно и должны стать предметом будущих исследований.

5.6 . Половые гормоны, импульсивность и употребление алкоголя: сложное и далеко идущее взаимодействие

- Имеются данные о взаимодействии активности половых гормонов и нейромедиаторов церебральных моноаминов при импульсивности. Низкие уровни основного метаболита серотонина 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НІАА) и высокие концентрации тестостерона в спинномозговой жидкости были обнаружены у лиц, страдающих алкогольными, импульсивными и антиобщественными действиями. Функциональное взаимодействие между уровнями тестостерона, SNP (rs79874540), кодирующим стоп-кодон в рецепторе 5-гидроксиทริปтамина (серотонина) 2В (HTR2B) и повторный полиморфизм в промоторе гена моноаминоксидазы А (MAOA-LPR) были связаны с импульсивным и антисоциальным поведением.
- Выявили генетические варианты в рамках оси половых гормонов, которые связаны с личностными чертами, связанными с алкогольной зависимостью. Генетика гена эстрогенного рецептора (например, полиморфизм TA и SNP (rs722207)) и андрогенного рецептора связаны со степенью избегания вреда , тревогой и антисоциальным поведением.

6 . Клеточные эффекты активности половых гормонов и алкогольной зависимости

- Связь между алкогольной зависимостью и сексом хорошо известна. Ось половых гормонов запускает нейроадаптивные изменения, которые повышают чувствительность мозга к усиливающим свойствам алкоголя.
- Ось половых гормонов включает и другие функционально значимые единицы, такие как родственные рецепторы, биосинтез и деградацию половых гормонов. Примерно 50% вариации уровня тестостерона человека можно объяснить наследственными генетическими факторами. Генетика сильнее влияет на развитие алкогольной зависимости у мужчин, чем у женщин.

Гены,
участвующие
в активности
половых
гормонов,
которые
могут влиять
на
алкогольную
зависимость
у человека.

Функция	Ген		Регистрационный номер	Хромосома
Биосинтез	CYP17A1	Стероид 17-альфа-гидроксилаза	NC_000010.10	10q24.3
	CYP19A1	Ароматаза	NC_000015.9	15q21.1
	HSD17B1	Гидроксистероид 17-бета-дегидрогеназа 1	NC_000017.10	17q11-q21
	HSD3B2		NC_000001.10	1p13.1
	SRD5A1	3-оксо-5-альфа-стероид дельта 4-дегидрогеназа альфа 1	NC_000005.9	5p15
	SRD5A2	3-оксо-5-альфа-стероид дельта 4-дегидрогеназа альфа 2	NC_000002.11	2p23
Сигнализация AR		Рецептор андрогенов	NC_000023.10	Xq12
	ESR1	Рецептор эстрогена 1	NC_000006.11	6q25.1
	ESR2	Рецептор эстрогена 2	NC_000014.8	14q23.2
	PGR	Рецептор прогестерона	NC_000011.9	11q22-q23
Деградация	CYP1A1		NC_000015.9	15q24.1
	CYP1A2		NC_000015.9	15q24.1
	CYP1B1		NC_000002.11	2p22.2
	GSTM1	Глутатион S-трансфераза ми 1	NC_000001.10	1p13.3
	GSTP1	Глутатион S-трансфераза пи 1	NC_000011.9	11q13
	GSTT1	Глутатион S-трансфераза тета 1	NC_000022.10	22q11.23
	SULT1E1	Семейство сульфотрансфераз 1E, эстроген-предпочтительный член	NC_000004.11	4q13.1

6.1 . Исследования на людях

- Полногеномное исследование предоставляет доказательства связи между SNP rs6902771 гена эстрогенного рецептора и алкогольной зависимостью. Однако, генетический полиморфизм рецептора андрогена и фермента ароматазы (CYP19A1) связан с тягой к алкоголю во время отмены. Длина полиглутамина андрогенного рецептора генетически кодируется триплетным повтором CAGn и связана с уровнями тестостерона в сыворотке крови человека. Эта ассоциация подвержена половому диморфизму: длина полиглутамина положительно коррелирует с уровнями тестостерона в сыворотке у мужчин и отрицательно у женщин. Этот генетический полиморфизм является функционально значимым, поскольку количество копий CAGn отрицательно коррелирует с транскрипционной активностью рецептора. Недавно сообщалось о связи между длиной повтора CAGn AR и тягой к алкоголю во время абстиненции. Чем короче полиглутаминовый тракт, тем выше баллы пациентов по общей и обсессивной подшкалам шкалы обсессивно-компульсивного употребления алкоголя. Этот психометрический инструмент позволяет количественно оценить навязчивую идею и компульсивность, связанные с влечением и алкогольным поведением, включая мысли о выпивке, побуждения к выпивке и способность сопротивляться этим мыслям. Этот вывод хорошо подтверждается предыдущими наблюдениями связи между количеством повторов CAGn и уровнями тестостерона, а также связью между уровнями тестостерона в плазме и симптомами отмены алкоголя). Был предложен другой механизм, обеспечивающий связь между генетическим полиморфизмом андрогенного рецептора и влечением. Некоторые авторы связывают регулирующие аппетит пептиды, такие как лептин и грелин, с нейробиологией алкогольной зависимости и особенно с тягой к алкоголю. Соответственно, было обнаружено, что лептин обеспечивает примерно 40% наблюдаемой взаимосвязи между полиморфизмом CAGn AR и тягой к алкоголю. Лептин отрицательно коррелирует с уровнем тестостерона в мужской сыворотке и положительно связан с влечением. Этот регулирующий аппетит пептид действует на нейроны бокового гипоталамуса и ВОП. Таким образом, он модулирует частоту возбуждения мезолимбических дофамина нейронов, сенсбилизация которых, как предполагается, лежит в основе перехода от «желания» к сильной тяги к наркотикам. Взаимосвязь между полиглутаминовой длиной андрогенного рецептора, лептином и влечением может быть полезна для клинических решений в будущем, поскольку и лептин, и тяга к алкоголю имеют прогностическую ценность для рецидива алкоголя.
- Уровни адипоцитокинов изменяются во время отмены алкоголя. В то время как нет значительных половых различий в уровнях адипонектина у новорожденных, у взрослых женщин периферические уровни выше, чем у мужчин, что предполагает участие оси половых гормонов. Однако одно исследование не обнаружило вклада адипоцитокинов во взаимосвязь между полиморфизмом CAGn AR и влечением у пациентов с алкогольной зависимостью.
- Считается, что алкоголь способствует ароматизации андрогенов во время биосинтеза эстрогенов. Эта реакция катализируется ароматазой (CYP19A1), которая способствует трем последовательным гидроксированием кольца-А андрогенов. Полиморфизм ароматазы связан с уровнями периферических половых гормонов. В частности, чем больше количество повторов TTTAn в пограничной области экзон 4-интрон 5 гена ароматазы, тем ниже уровень тестостерона и выше уровни эстрадиола у мужчин. В другом сообщении коррелировали продолжительность полиморфизма повторов TTTAn и тягу во время отмены алкоголя. Пациенты с более длинными повторами TTTAn имеют более высокие показатели компульсивности по шкале оценки обсессивно-компульсивного употребления алкоголя. Эти результаты подтверждают модифицирующую роль ароматазы в аддиктивном поведении.
- Связь между влечением к алкоголю, геном андрогенного рецептора и ароматазой указывает на то, что активность половых гормонов лежит в основе патогенеза тяги к алкоголю. Андрогенный рецептор и фермент ароматазы регулируют уровни половых гормонов, а генетика андрогенного рецептора связана с уровнями лептина у человека. Следовательно, вместе с ассоциацией между SNP rs6902771 гена эстрогенного рецептора-1 и алкогольной зависимостью эти данные подтверждают модель ранней и непрерывной активности половых гормонов при алкогольной зависимости.

Влияние функциональных генетических полиморфизмов AR и ароматазы на тягу к алкоголю посредством модуляции уровней тестостерона и лептина. AR, рецептор андрогенов.



6.2 . Исследования на животных

Исследования свидетельствуют о том, что модуляция рецепторов половых гормонов изменяет церебральный и особенно мезолимбический уровни дофамина, проявляя нейрохимические эффекты, связанные с вознаграждением, которые вызывают поведение, связанное с алкогольной зависимостью. Андрогены и эстрогены аналогичным образом запускают ответы дофамина в прилежащем ядре и полосатом теле. Это может повысить чувствительность мозга к укрепляющим свойствам алкоголя.

- У крыс андрогенные рецепторы экспрессируются в черной субстанции и в нейронах ВОП, проецирующихся в прилежащее ядро. Эстрогенные рецепторы широко экспрессируются в дофаминергических нейронах среднего мозга, в лимбических структурах и в областях, связанных с обучением и памятью. Тестостерон и его более мощный 5 α -восстановленный метаболит, дигидротестостерон, вызывают подавление андрогенного рецептора в сосудистом сплетении и коре головного мозга у мышей. Этот эффект опосредован индуцированными половыми гормонами изменениями метилирования ДНК в основной промоторной области гена андрогенного рецептора. И наоборот, лечение тестостероном у кастрированных мышей приводит к дозозависимому, линейному усилению экспрессии андрогенного рецептора в областях мозга, связанных с типичным поведением самцов (т. е. Ядро ложа концевой полоски, медиальная преоптическая область, дорсальная и вентральная части тела. аспекты боковой перегородки). В целом регуляция рецепторов половых гормонов их лигандами, по-видимому, специфична для ткани и возраста исследованного грызуна.
- Блокада AR и COЭ снижает способность нандролон ААС модулировать острые нейрохимические эффекты амфетаминов, связанные с вознаграждением, у крыс. У мышей победа в территориальных спорах избирательно увеличивает чувствительность к андрогенам за счет [активации ARs](#) в прилежащем ядре и ВОП. Эти адаптации могут напрямую влиять на нейропластичность, связанную с аддиктивным поведением. Кроме того, хроническое употребление алкоголя половозрелыми самцами крыс влияет на AR и снижает их плотность в медиобазальном гипоталамусе и аденогипофизе.
- Как половые гормоны, так и алкоголь модулируют функциональные возможности рецепторов половых гормонов в связанных с зависимостью участках мозга грызунов. Эти эффекты могут инициировать критические нейроадаптации, которые делают системы вознаграждения мозга сверхчувствительными к алкоголю, что может способствовать развитию алкогольной зависимости.

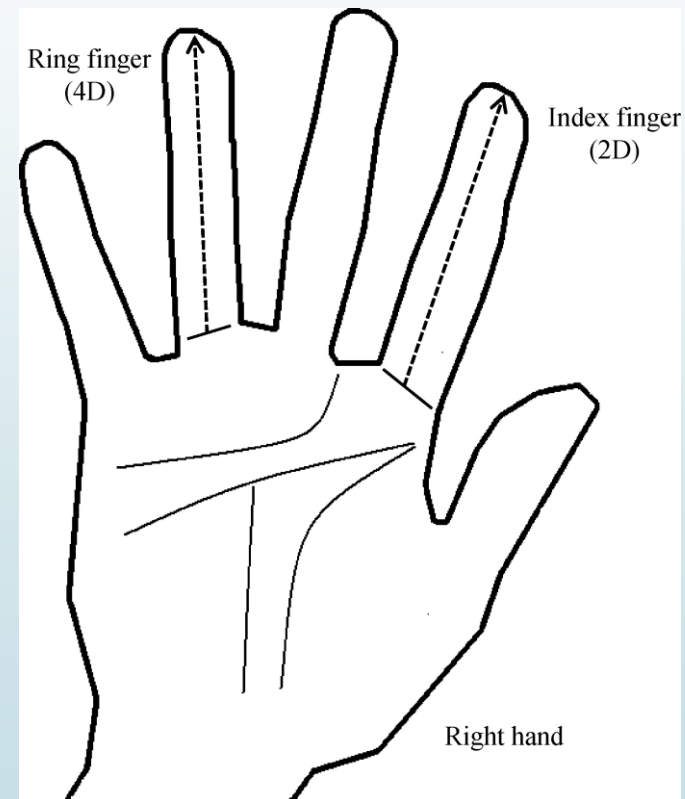
7 . Соотношение 2D: 4D на руке, как периферические биомаркеры ранней активности половых гормонов при алкогольной зависимости

- Идентификация периферических биомаркеров для оценки риска, диагностики и прогноза алкогольной зависимости может быть полезной при разработке профилактических и терапевтических стратегий. Считается, что в раннем возрасте воздействие половых гормонов влияет на возможность руки и соотношение длины второго пальца к четвертому (2D: 4D). Эти характеристики являются легко измеримыми периферическими маркерами церебральной латерализации. Аномальное преобладание мозга связано с несколькими психическими расстройствами, включая шизофрению, аутизм, депрессию, тревоге и алкогольной зависимости, предполагая общий патофизиологический механизм.

7.1 . Организационные и активационные эффекты половых гормонов на церебральную латерализацию

- Скорость развития мозолистого тела зависит от пола. Объем фронтального и теменного серого вещества достигает своего пика у женщин на год раньше, чем у мужчин, и это согласуется с более ранним возрастом начала полового созревания у женщин. В подростковом возрасте объем белого вещества у мальчиков увеличивается в большей степени, чем у девочек. Период чувствительности человека к организационным эффектам половых гормонов длится до 20 лет. Скорость роста мозга подростка связана с количеством повторов CAGn в экзоне-1 гена андрогенного рецептора. Этот факт является функционально значимым в том смысле, что количество повторов CAGn обратно пропорционально транскрипционной активности андрогенного рецептора. Активность тестостерона влияет на калибр аксонов, а не на миелиновую оболочку, возможно, влияя на нейрофиламенты. Однако эта взаимосвязь не установлена прочно, и требуется дополнительная экспериментальная работа, чтобы проверить причинно-следственную связь между тестостероном и увеличением объема мозга.
- Были предложены две гипотезы, объясняющие влияние пренатального тестостерона на церебральную латерализацию. Гипотеза Гешвинда-Бехана-Галабурды утверждает, что высокий пренатальный тестостерон мешает развитию левого полушария, тем самым способствуя развитию правого полушария и леворукости. Напротив, гипотеза мозолистого тела Вительсона предполагает, что существует связь между леворукостью и снижением пренатального тестостерона, что может привести к уменьшению элиминации аксонов, увеличению мозолистого перешейка и функциональному асимметрии.
- В дополнение к организационным гипотезам о раннем воздействии тестостерона на церебральную латерализацию, половые гормоны также оказывают активационное влияние. Церебральное доминирование варьируется во время менструального цикла у женщин, предположительно, за счет регулирования межполушарного распространения нейрональной активации. Существует более двусторонняя или, по крайней мере, менее асимметричная церебральная организация во время средней ягодичной фазы, которая характеризуется высокими уровнями прогестерона по сравнению с уровнями во время менструации, что коррелирует с более сильными паттернами латерализации. Доминирование полушария не различается между женщинами, которые обычно ездят на велосипеде во время менструации, женщинами в постменопаузе и мужчинами. Кроме того, заместительная гормональная терапия оказывает специфическое влияние на асимметрию мозга .
- Организационной и активирующей роли половых гормонов в развитии человеческого мозга и латерализации мозга, влияющих, которые действуют по крайней мере до середины двадцатых годов. Доминирование полушария связано с легко измеримыми периферическими биомаркерами хиральности и соотношением 2D: 4D.

Иллюстрация соотношения 2D: 4D. Соотношение 2D: 4D представляет относительную длину указательного и безымянного пальцев, как показано здесь на правой руке.



7.2 . Ручка и половые гормоны

- ▶ Примерно 90% людей - правши.
- ▶ Уровни тестостерона у левшей выше. Уровни тестостерона и эстрадиола отрицательно коррелируют со степенью предпочтения правой руки у правше. Существуют два различных исследования по уровню тестостерона в слюне: одно демонстрирует повышение у правшей обоих полов, другое не выявило. Эти результаты могут быть связаны с различиями в возрасте исследуемых.
- ▶ Исследование влияния пренатального воздействия тестостерона на ведущую руку состояло в сравнении женщин близнецов одного пола с женщинами близнецов противоположного пола. Девочки в парах близнецов противоположного пола подвергаются повышенному уровню тестостерона пренатально. В соответствии с гипотезой о мозолистости Виттельсона, женщины из пар близнецов противоположного пола с большей вероятностью будут правшами, хотя не все исследования обнаруживали эту связи. При исследовании уровня тестостерона у новорожденных правшей обнаружили более высокий уровень свободного тестостерона в пуповинной крови новорожденных.
- ▶ Пренатальный тестостерон способствует развитию правшей. Взаимосвязь между ведущей рукой и уровнем половых гормонов в зрелом возрасте противоречива. Развитие ведущей руки отражает организационные, чем активационные эффекты активности половых гормонов.

7.3 . Руки и алкогольная зависимость

- В большом исследовании ($n = 27\,428$) по 12 европейским странам (средний возраст участников > 50 лет) обнаружил более высокую частоту употребления алкоголя у левшей, чем у правшей. Этот результат согласуется с большинством исследований, в которых сообщается о более высоком проценте левшей у пациентов с алкогольной зависимостью, хотя не все исследования подтверждают это. У левшей или амбидекстров (равное развитие обеих рук) алкогольная зависимость развивалась с большей вероятностью, чем у правшей. Интересно, что в этом исследовании более высокие уровни тестостерона были обнаружены как у пациентов-мужчин, не являющихся правшами, так и у пациентов с типом **Леша IV**. Пациенты типа Леша IV характеризуются церебральным повреждением во время развития мозга и расстройством поведения в детстве. Эти результаты подтверждают нашу модель, предполагающую ранние эффекты половых гормонов при алкогольной зависимости.
- Более высокая распространенность леворукости среди пациентов с алкогольной зависимостью поднимает вопрос о том, влияет ли пренатальное воздействие алкоголя на управляемость потомства. Исследования алкогольного синдрома плода (ФАС) могут частично ответить на этот вопрос. Действительно, дети с ФАС с большей вероятностью будут левшами, чем нормальные дети. Кроме того, у лиц, подвергшихся пренатальному воздействию алкоголя, в более позднем возрасте наблюдается более высокий уровень преступности и нарушений поведения по сравнению с нормально развивающимися детьми. В целом, можно сделать вывод, что раннее воздействие тестостерона влияет на развитие руки, которая связана с алкогольной зависимостью.

7.4 . Соотношение 2D: 4D и раннее воздействие половых гормонов

- Предполагается, что соотношение 2D: 4D является подходящим биомаркером пренатального воздействия половых гормонов .
- Активность половых гормонов влияет на раннее развитие фалангового зачатка и роста пальцев посредством регуляции генов HOX в эмбриональной хрящевой ткани. Плотность рецепторов половых гормонов связана с созреванием и ростом скелета плода. Поскольку периоды чувствительности к влиянию половых гормонов на рост специфичны для каждой кости, соотношение длин однозначных цифр позволяет определить воздействие половых гормонов в определенные периоды развития. Соотношение 2D: 4D в настоящее время используется в качестве биомаркера пренатального воздействия. Множество доказательств подтверждают точку зрения, что пренатальное воздействие тестостерона снижает соотношение 2D: 4D, тогда как эстрадиол увеличивает. Отношение тестостерон / эстрадиол плода, полученное при амниоцентезе, отрицательно коррелирует с соотношением 2D: 4D через 2 года после рождения. Половой диморфизм более низкого отношения 2D: 4D у мужчин хорошо установлен многочисленными клиническими испытаниями. Исследования близнецов показывают, что у женщин из пар близнецов противоположного пола соотношение 2D: 4D ниже по сравнению с женщинами из пар близнецов одного пола. Соотношение 2D: 4D не связано с уровнями половых гормонов у взрослых в здоровом населении. Это подтверждает обоснованность соотношения 2D: 4D как надежного биомаркера раннего воздействия половых гормонов. Кроме того, эта связь подтверждается патологическими условиями жизни человека. Гиперплазия надпочечников у человека связана с более низким соотношением 2D: 4D, синдром полной нечувствительности к андрогенам связан с более высоким соотношением 2D: 4D. Экспериментально повышенные уровни пренатального тестостерона снижают соотношение 2D: 4D у грызунов, тогда как лечение эстрадиолом,
- а снижение пренатального уровня тестостерона после приема алкоголя увеличивает соотношение 2D: 4D. Андрогенные и эстрогенные рецепторы опосредуют эти эффекты, поскольку делеция гена андрогенного рецептора увеличивает соотношение 2D: 4D, а делеция гена эстрогенного рецептора-1 снижает соотношение 2D: 4D у мышей. Соотношение 2D: 4D также связано с этнической принадлежностью и возрастом в исследованиях детей. Более того, соотношение 2D: 4D зависит от используемого метода (например, фотокопии против рентгеновских лучей). Связь между поведением и соотношением 2D: 4D может отражать плейотропные генетические эффекты, а не пренатальное воздействие тестостерона.

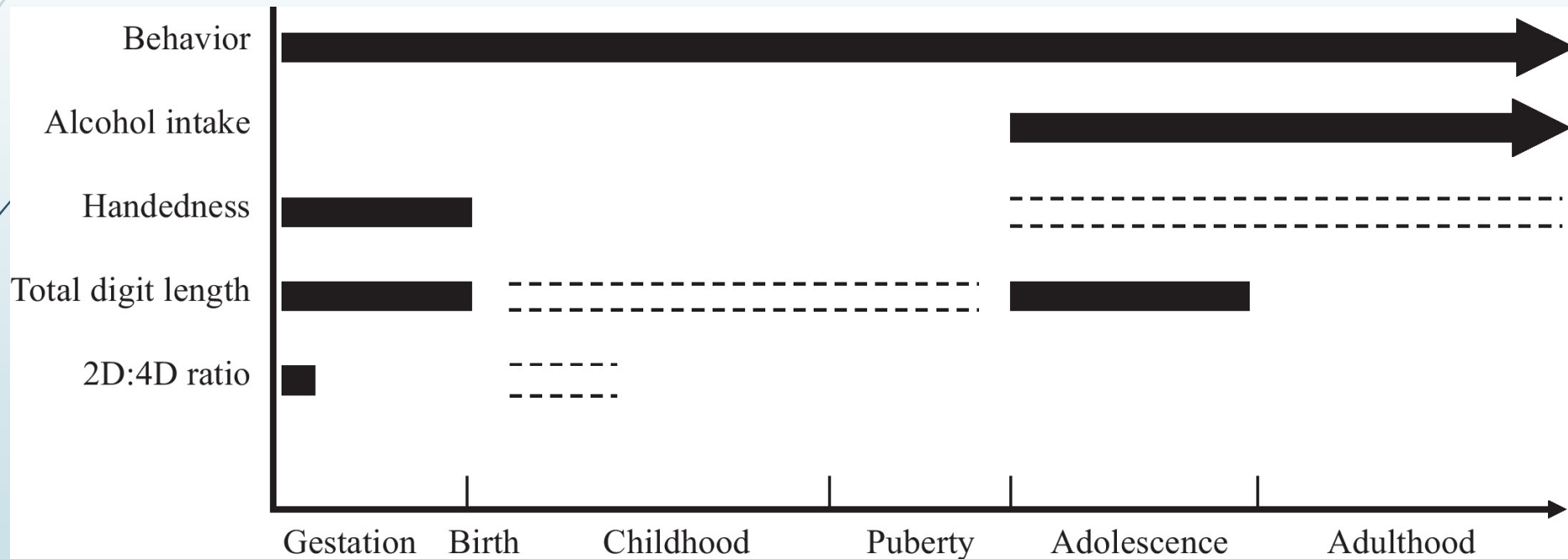
7.5 . Соотношение 2D: 4D и алкогольная зависимость

- Многие исследования установили связь между соотношением 2D: 4D и человеческим поведением, обусловленным половыми гормонами и зависимостью. Низкое соотношение 2D: 4D предсказывает реактивную агрессию у женщин и более высокой физической подготовкой у подростков и взрослых обоих полов. Кроме того, женщины-фехтовальщицы с более низким соотношением 2D: 4D для правой руки показали более высокие позиции среди фехтовальщиков в мировом рейтинге. Процент женщин-левшей выше в выборке фехтования (21%), чем в общей популяции. Фехтовальщицы-левши имели более низкое соотношение 2D: 4D и более высокие мировые рейтинги, чем правши. Этот вывод согласуется с результатами, показывающими, что соотношение 2D: 4D для правой руки ниже у левшей, чем у правшей. Взаимодействие между осью половых гормонов, маневренностью, соотношением 2D: 4D, атлетизмом и агрессивностью / импульсивностью поднимает вопрос, связано ли соотношение 2D: 4D с алкогольной зависимостью. Действительно, у мужчин и женщин с алкогольной зависимостью соотношение 2D: 4D ниже и меньше различий между правыми и левыми (2D: 4Dr-1) по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Поскольку низкие значения 2D: 4Dr-1 также связаны с высокой пренатальной нагрузкой тестостероном, эти результаты подтверждают нашу модель ранней активности половых гормонов при алкогольной зависимости. Интересно, что это исследование не обнаружило связи между соотношением 2D: 4D и тяжестью алкогольной зависимости или влечения во время отмены, предполагая, что раннее воздействие тестостерона увеличивает риск развития алкогольной зависимости, но не влияет на течение заболевания. Одно только соотношение 2D: 4D столь же специфично и чувствительно, как активность гамма-глутамилтрансферазы (GGT) при диагностике алкогольной зависимости. Более того, высокое потребление алкоголя коррелировало с низким соотношением 2D: 4D в большой неклинической выборке мужчин и женщин в интернет-исследовании BBC ($n = 168\,748$). Национальные средние значения потребляемого алкоголя (в литрах) на душу населения в год отрицательно коррелируют с национальными отношениями 2D: 4D. Эти результаты предоставляют убедительные доказательства связи между ранним воздействием половых гормонов и патогенезом алкогольной зависимости и позволяют предположить, что раннее воздействие тестостерона является независимым причинным фактором.
- В целом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что соотношение 2D: 4D является подходящим биомаркером раннего воздействия половых гормонов. Уменьшенное соотношение 2D: 4D у пациентов с алкогольной зависимостью поддерживает нашу модель «критического периода» и указывает на то, что пренатальное программирование с помощью половых гормонов является решающим механизмом в развитии алкогольной зависимости. Следовательно, комбинаторный эффект воздействия как внутреннего (генетически обусловленного), так и внешнего (обусловленного окружающей средой) воздействия половых гормонов *в утробе* матери может определять риск развития алкогольной зависимости на протяжении всей жизни.

7.6 . Ручная работа и соотношение 2D: 4D

- Серия исследований продемонстрировала связь между более низким соотношением 2D: 4D и улучшенной работой левой руки. Другие работы продемонстрировали, что у правшей с умственной отсталостью неизвестного идиопатического происхождения соотношение 2D: 4D в обеих руках ниже, чем у левшей. Большое интернет-исследование ($n > 170\,000$) сообщило, что у левшей низкое соотношение 2D: 4D, низкое соотношение 2D: 4D в правой руке и высокое соотношение 2D: 4D в левой руке по сравнению с общим средним соотношением 2D: 4D. Другая рентгенографическая оценка не обнаружила соответствующей связи между соотношением 2D: 4D и рукой. В литературе существуют значительные противоречия в отношении взаимосвязи между хиральностью и соотношением 2D: 4D.
- Поскольку ведущая рука и соотношение 2D: 4D являются маркерами различных стадий человеческого развития, отсутствие корреляции не обязательно указывает на теоретическое несоответствие. [Рис. 7](#) иллюстрирует влияние половых гормонов на поведение человека, потребление алкоголя, маневренность, общую длину пальцев и соотношение 2D: 4D в разные периоды жизни. Половые гормоны влияют на поведение по-разному на протяжении всей жизни. Их влияние на алкогольное поведение становится очевидным в подростковом возрасте, что следует понимать как комбинацию активационных и организационных эффектов. Пренатальный уровень тестостерона оказывает большое влияние на способность к рукам. Хотя в литературе нет единого мнения, постпубертатное воздействие тестостерона, скорее всего, также влияет на подвижность рук. Общая длина пальцев зависит от пренатального и постнатального уровней половых гормонов. Он умеренно коррелирует с ростом, половые различия которого становятся все более очевидными после полового созревания. Наконец, половые гормоны влияют на соотношение 2D: 4D внутриутробно, когда развиваются яички и повышается уровень андрогенов у плодов мужского пола. Соотношение 2D: 4D не меняется между 9-й неделей беременности и рождением. Однако есть свидетельства увеличения соотношения 2D: 4D в более позднем возрасте.

Влияние активности половых гормонов на употребление алкоголя и предлагаемые биомаркеры алкогольной зависимости на протяжении всей жизни. Сплошные линии представляют собой научно принятые периоды активационных и организационных эффектов половых гормонов. Пунктирные линии представляют эффекты, которые до конца не изучены.



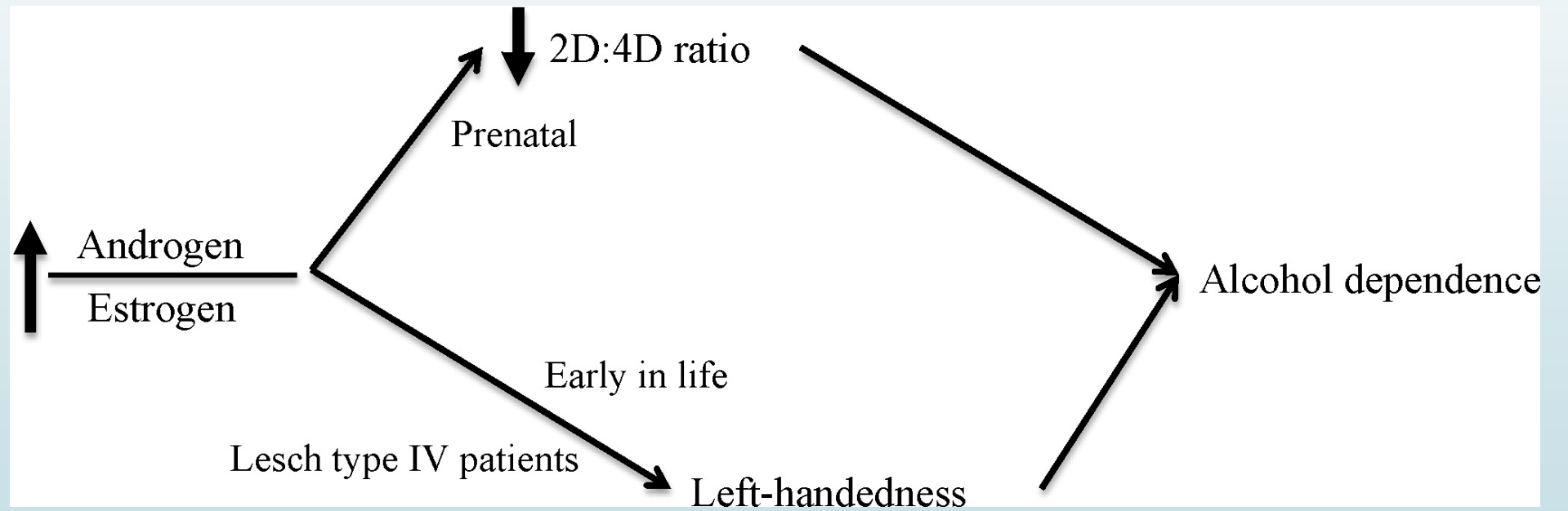
7.7 . Клеточные эффекты активности половых гормонов и их связь с церебральной латерализацией, ручностью и соотношением 2D: 4D

- На сегодняшний день лишь в нескольких исследованиях на людях и животных изучалась роль генов, связанных с активностью половых гормонов, в развитии церебральной латерализации, направленности и соотношения 2D: 4D.
- У интактных гонадных самцов крыс и самок, получавших тестостерон, большее количество андрогенного рецептора-положительных клеток CA1 (Cornu Ammonis area 1) обнаруживается в левом гиппокампе, чем в правом. Соответственно, у плодных самцов макак-резусов плотность AR различается в разных полушариях головного мозга; более высокие уровни экспрессии наблюдаются в левой височной доле и правой лобной доле по сравнению с контралатеральными областями. В соответствии с более низкой степенью латерализации у самок, плотность AR не меняется между полушариями у самок обезьян. Эти находки указывают на то, что межполушарные различия в экспрессии AR участвуют в развитии структурной и функциональной латерализации мозга.
- Три крупных исследования близнецов изучали генетику руки. По сути, это исследование приписывает примерно 25% вариации ручного **поведения** взрослых аддитивным генетическим эффектам сообщили, что 24% генетической изменчивости можно объяснить длиной полиглутаминового участка AR. Длина CAGn положительно коррелирует с уровнями тестостерона у мужчин и отрицательно - у женщин. Соответственно, левизна связана с меньшим количеством повторов CAGn у мужчин и с большим количеством повторов у женщин, что согласуется с гипотезой Вительсона относительно развития мозолистого тела.
- Исследования близнецов последовательно показывают, что соотношение 2D: 4D является высоко наследственным (наследуемость > 65%). По этой причине недавно было поставлено под сомнение достоверность этого отношения как чистого ретроспективного биомаркера пренатального воздействия тестостерона. Сообщили, что мужчины с меньшим количеством повторов CAGn в AR, как правило, имеют более высокое соотношение 2D: 4D для левой руки по сравнению с мужчинами с большим количеством повторов CAGn. Напротив, обнаружили, что большее количество повторов CAGn связано с более высоким отношением 2D: 4D для правой руки и большей разницей в отношениях 2D: 4D между правой и левой руками (2D: 4Dr-1). Кроме того, генетика ESR1 связана с соотношением 2D: 4D. Примерно 11% вариации в соотношении пальцев у зебровых вьюрков объясняется полиморфизмом ESR1.
- Таким образом, ручность и соотношение 2D: 4D представляют собой подтвержденные периферические биомаркеры воздействия половых гормонов в разные периоды развития человека. Хотя в отношении этих факторов было проведено мало исследований, оба показателя также связаны с функциональным генетическим полиморфизмом оси половых гормонов.

7.8 . Взаимосвязь между маневренностью, соотношением 2D: 4D и алкогольной зависимостью

- ▶ Активность половых гормонов оказывает длительное организационное влияние на структурное развитие человеческого мозга. Соотношение 2D: 4D и направленность являются биомаркерами пренатального воздействия половых гормонов. Пренатальное воздействие повышенного соотношения андроген / эстроген вызывает низкое соотношение 2D: 4D, что также связано с алкогольной зависимостью. Однако значение ручности ограничено из-за сообщений о влиянии половых гормонов после полового созревания. Мы предполагаем, что воздействие повышенного соотношения андроген / эстроген на раннем этапе развития приводит к леворукости, особенно у пациентов с алкогольной зависимостью типа Леша IV, для которых характерны пренатальные церебральные нарушения. Левша - подтвержденный фактор риска алкогольной зависимости. Таким образом, мы утверждаем, что и ручность, и соотношение 2D: 4D служат достоверными и легко измеряемыми периферическими биомаркерами организационных церебральных эффектов половых гормонов. Эти меры связаны с отчетливыми отчетливыми половыми различиями при алкогольной зависимости и влияют на чувствительность мозга к укрепляющим свойствам алкоголя.

Ручность и соотношение 2D: 4D как периферические биомаркеры ранней активности половых гормонов и их связь с алкогольной зависимостью.



8 . Возможные профилактические и терапевтические цели оси половых гормонов

- Уже существует значительное количество стратегий фармакологического лечения и нефармакологических ассоциаций с профилактическим и терапевтическим потенциалом для модуляции оси половых гормонов. Среди этих ассоциаций есть пре- и перинатальные факторы, такие как антенатальный материнский стресс (AMS), недоедание, низкий вес при рождении и курение матери во время беременности. Послеродовые ассоциации включают факторы образа жизни, такие как употребление зеленого чая, загрязнение окружающей среды, статус партнерства, возраст, индекс массы тела, абдоминальный жир, мышечную силу, курение, сон и физическую активность. Следовательно, дальнейшее уточнение причинной роли активности половых гормонов в этиопатогенезе алкогольной зависимости может позволить разработать профилактические и терапевтические стратегии в ближайшем будущем.

8.1 . Фармакологические мишени

- Много веществ модулируют передачу сигналов андрогенов, эстрогенов и гестагенов. Например, синтетические стероиды и антистероиды, которые либо активируют, либо блокируют стероидные рецепторы, либо модулируют ферменты, относящиеся к метаболизму половых гормонов, такие как ароматаза или SRD5A2.
- У людей ингибитор SRD5A2 финастерид ослабляет субъективные реакции на потребление алкоголя у умеренно пьющих. У самцов мышей внутрибрюшинная инъекция финастерида снижает произвольное потребление алкоголя и предотвращает развитие алкогольного предпочтения.
- Лейпролид, агонист LH-рилизинг-гормона, ослабляет экспрессию и развитие алкогольной зависимости и сенсibilизации у самцов мышей.
- Торемифен SERM частично защищает от вызванных алкоголем поражений печени у самок крыс.

8.2 . Дородовой стресс матери, питание и курение

Дородовой материнский стресс (ДМС). Существует корреляция между уровнями кортизола и тестостерона в околоплодных водах, что предполагает связь между ДМС и повышенным пренатальным воздействием тестостерона. ДМС способствует развитию алкогольной зависимости во взрослом возрасте через модуляцию пренатального воздействия половых гормонов. У грызунов ДМС формирует поведенческую маскулинизацию с повышенным уровнем циркулирующего тестостерона у потомства женского пола и поведенческую инфантилизацию у потомства мужского пола. ДМС влечет за собой специфичные для пола изменения экспрессии андрогенного и эстрагенного рецепторов в ЦНС. Существует связь между ДМС и уменьшенным соотношением 2D: 4D у потомства. ДМС влияет на систему вознаграждения мозга и приводит к более высокой реакции оперантов и потреблению алкоголя во время алкогольного подкрепления. Более того, пренатальный стресс также модулирует поведенческие и фармакологические эффекты алкоголя.

- **Материнское недоедание** вызывает низкий вес при рождении потомства, фактор, который связан со снижением концентрации тестостерона у недоношенных новорожденных, рожденных маленькими для гестационного возраста, и у детей взрослые особи. Неожиданно эта взаимосвязь не обнаруживается у подростков. Голод перед рождением и в раннем неонатальном периоде является фактором риска для ряда разнообразных заболеваний во взрослом возрасте, таких как раннее начало ишемической болезни сердца, рака груди, врожденные аномалии центральной нервной системы, нарушение когнитивных функций, расстройства шизофренического спектра, алкогольная зависимость и злоупотребление наркотиками. Голод во время первого триместра ассоциируется с зависимостью мужчин в более позднем возрасте, соответствует модели алкогольной зависимости на раннем этапе активности половых гормонов.
- Курение матери во время беременности вызывает низкий вес при рождении и ограничение роста плода, изменяя ось половых гормонов у потомства.
- Дородовой материнский стресс, недоедание, массу тела при рождении и курение как потенциальные профилактические и терапевтические цели для решения проблемы алкогольной зависимости во взрослом возрасте. Однако наша модель не утверждает, что развитие алкогольной зависимости следует принципу «все или ничего». У крыс социальный опыт может восстановить или, по крайней мере, улучшить поведенческий дефицит, возникающий из-за нехватки половых гормонов на раннем этапе развития. Этот эффект указывает на то, что социальный контекст влияет на те же нервные пути и механизмы, что и половые гормоны. Более того, различия в аддиктивном поведении, связанные с половым созреванием, исчезают, когда рискованное поведение становится более распространенным среди сверстников-подростков.


8.3 . Факторы образа жизни

- Зеленый чай защищает от рака груди из-за его влияния на передачу сигналов половых гормонов. Его потребление связано со снижением уровня периферических эстрогенов у женщин азиатского происхождения. Зеленый чай содержит различные фитохимические соединения (катехины), которые влияют на биологические механизмы, включая ось половых гормонов. Самый распространенный катехин в зеленом чае - это полифенол эпигаллокатехин галлат (EGCG). Он модулирует ферменты, необходимые для синтеза и разложения эстрадиола, например, ингибирование ароматазы и цитозольной катехол-О-метилтрансферазы (COMT) в печени человека. Кроме того, исследования *in vitro* показывают, что EGCG подавляет функцию ER в клетках рака груди и экспрессию AR в клеточной линии рака простаты.
- Воздействие химических веществ (например, гексохлорбензол, полихлорированные бифенилы), нарушающих работу эндокринной системы, которые образуются в результате загрязнения окружающей среды, влияет на функцию половых гормонов, вызывая более раннее начало полового созревания.
- «Влюбленность» связана со снижением концентрации тестостерона у мужчин и его повышением у женщин. Одинокие люди имеют более высокий уровень периферического тестостерона, люди, состоящие в моноаморном партнерстве. Напротив, брак связан с более низким уровнем общего и биодоступного тестостерона. В результате эксперимента на крысах, предполагают, что усиливающее действие сексуального поведения может быть столь же сильным, как и действие алкоголя.
- Более молодой возраст, низкий ИМТ, низкий уровень абдоминального жира, низкий уровень триглицеридов, низкая мышечная сила, курение, упражнения высокой интенсивности и большая продолжительность сна связаны с более высокими уровнями общего периферического и биодоступного тестостерона у здоровых мужчин среднего возраста.
- У женщин физическая активность связана с более низким уровнем 17β -эстрадиола. Положительно влияют физические упражнения на риск рака толстой кишки, груди и эндометрия. Возраст как фактор риска можно преодолеть за счет более здорового образа жизни. Сочетание диеты, физических упражнений и поведенческих вмешательств эффективно при лечении гиперандрогении (например, повышенного уровня тестостерона) у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников, что указывает на причинно-следственную связь.
- Вышесказанное подчеркивает связь между образом жизни и половыми гормонами. Систематическое изменение образа способствует профилактике и лечению алкогольной зависимости.

9. Резюме, выводы и перспективы

Расстройства, связанные с алкоголем, входят в число основных предотвратимых причин смерти во всем мире. Существуют определенные половые различия в распространенности, начале и течении алкогольной зависимости. Различия также обнаруживаются в поведении при употреблении алкоголя, физиологических и поведенческих последствиях употребления алкоголя, деградации алкоголя, его усиливающих свойствах и лежащих в основе внутри- и межклеточных молекулярных путях. Более того, патологическое употребление алкоголя начинается в подростковом возрасте, периоде, характеризующемся отчетливыми,

- Активность половых гормонов не ограничивается половыми гормонами *как таковыми*, но должна быть расширена, чтобы включать ось HPG, биосинтез и деградацию андрогенов и эстрогенов, а также их побочные сигнальные эффекты. Сложные функциональные взаимодействия между различными половыми гормонами и их взаимодействия с осью HPA и опиоидной системой еще больше усложняют прогнозирование того, как эндокринологические профили формируют поведение, связанное с алкогольной зависимостью.
- Взаимосвязь между осью половых гормонов и алкогольным поведением двунаправленная. В соответствии с определением активационных эффектов, активность половых гормонов модулирует связанное с алкоголем аддиктивное поведение, такое как тяга, предпочтение и употребление алкоголя. Интересно, что влияние однополюх гормонов на аддиктивное поведение различается для мужчин и женщин. Клинический феномен зависимости от ААС можно назвать прямым доказательством модулирующей способности половых гормонов при аддиктивных расстройствах у человека. Острое и хроническое употребление алкоголя влияет на активность половых гормонов с последующими изменениями в алкогольном поведении. Это указывает на то, что роль оси половых гормонов в алкогольной зависимости может меняться в течение болезни. Однако,
- Было бы очень полезно определить надежные и легко поддающиеся количественной оценке биомаркеры для клинической диагностики и прогноза алкогольной зависимости. Левша и низкое соотношение 2D: 4D связаны с алкогольной зависимостью. Эти периферические биомаркеры различаются по своему чувствительному окну для воздействия половых гормонов и, таким образом, представляют разные стадии развития человека. Мы предполагаем, что организационные эффекты половых гормонов вызывают нейроадаптивные изменения, которые повышают чувствительность системы вознаграждения мозга к укрепляющим свойствам алкоголя, тем самым предрасполагая человека к алкогольной зависимости. В частности, пренатальное программирование с помощью половых гормонов может представлять собой решающий механизм в развитии алкогольной зависимости *in utero* и на раннем этапе развития способствует риску развития алкогольной зависимости в более позднем возрасте. Кроме того, эта модель также подразумевает, что период чувствительности как к организационным, так и к активационным эффектам половых гормонов продолжается на протяжении всей жизни.
- Наше понимание механизмов, связанных с активностью половых гормонов, лежащих в основе развития и течения алкогольной зависимости, является неполным; Некоторые противоречивые данные о половых гормонах и алкогольной зависимости требуют дополнительных исследований. Необходимы дальнейшие исследования, в частности, о роли биосинтеза, передачи сигналов и деградации половых гормонов. Также необходимы анализы периферических биомаркеров активности половых гормонов на протяжении всей жизни. Исследования должны быть более конкретными, учитывая высокую феноменологическую неоднородность пациентов с алкогольной зависимостью. Более того, из того факта, что результаты исследований только с участием мужчин нельзя легко применить к женщинам, исследования алкогольной зависимости должны проводиться отдельно для мужчин и женщин. Исследования женщин, в свою очередь, должны более тщательно учитывать смешивающие переменные,
- Доступно несколько фармакологических и потенциальных нефармакологических целей для модуляции оси половых гормонов, таких как AMS, дородовое недоедание, низкая масса тела при рождении и курение матери во время беременности. К другим факторам относятся характеристики образа жизни, такие как потребление зеленого чая, загрязнение окружающей среды, ИМТ, мышечная сила, физическая активность и курение. Таким образом, выяснение причинной роли активности половых гормонов в этиопатогенезе алкогольной зависимости может повлечь за собой профилактические и терапевтические стратегии в ближайшем будущем.

- 
- ▶ Плюсы: статья в бесплатном доступе
 - ▶ Охват большой и актуальной литературы
 - ▶ Минус: в статье большое место занимает объяснение базовых патофизиологических и биохимических процессов



Спасибо за внимание!