

*Agnieszka I. Członkowska, Halina Sienkiewicz-Jarosz,
Marek Siemiątkowski, Adam Płaźnik*

Neurosteroidy: biosynteza, metabolizm, mechanizmy działania i perspektywy zastosowania klinicznego

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie
Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Autorzy prezentują aktualne informacje dotyczące biosyntezy, metabolizmu, mechanizmu działania i roli neurosteroidów w procesach fizjologicznych ośrodkowego układu nerwowego. Wskazują również istnienie neurobiologicznych podstaw do stosowania w terapii różnych chorób ośrodkowego układu nerwowego.

Summary

The authors present the most recent information related to biosynthesis, metabolism, mechanism of action and the role of neurosteroids in physiological processes of the central nervous system (CNS). They also indicate neurobiological principles of clinical application in the therapy of different diseases of CNS.

Wprowadzenie

W ciągu ostatnich kilku lat szczególne znaczenie w regulacji ośrodkowych reakcji na bodźce stresowe i lękowe przypisuje się neurosteroidom. Już w 1941 roku Seyle wykazał, że niektóre hormony steroidowe, takie jak progesteron i jego zredukowane metabolity wywołują działanie sedatywno-nasenne (26). Steroidy obecne w mózgowiu mogą pochodzić z gruczołów płciowych lub nadnerczy oraz z syntezy w komórkach ośrodkowego układu nerwowego. Hormony steroidowe wytwarzane przez gruczoły dokrewne są substancjami lipofilnymi o małej masie cząsteczkowej (270–370 D) (17). Dzięki temu swobodnie przechodzą przez barierę krew–mózg na drodze dyfuzji. Jednak ich stężenie w mózgu jest znacznie mniejsze niż w tkankach obwodowych. Z kolei substancje, które są syntetyzowane *de novo* w mózgu, czyli tzw. neurosteroidy, osiągają wyższe stężenia w tkance mózgowej niż we krwi. Pojęcie „neurosteroidy” wprowadził Baulieu w 1987 roku, po tym jak wykazał obecność siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHAES) w tkance mózgowej (tab. 1) (2).

Początkowo za neurosteroidy uznawano tylko pregnenolon (P) i dehydroepiandrosteron (DHEA) oraz ich siarczanowe (PS, DHEAS) i inne estrowe pochodne (2, 8, 9). Ich stężenie w mózgu jest wyższe niż we krwi i niezależne

Tabela 1. Neurosteroidy w ośrodkowym układzie nerwowym

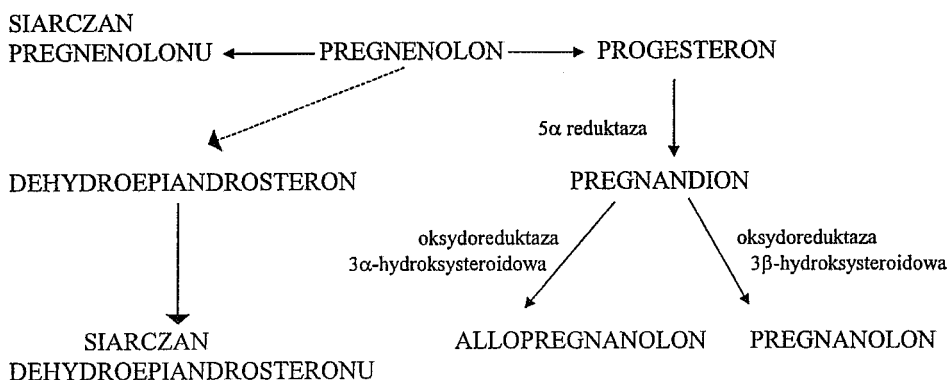
| Neurosteroidy | Nazwa chemiczna | Skrót |
|---------------------------------|---|-------|
| Progesteron | 4-pregnen-3,20-dion | PROG |
| Pregnandion | 5 α -pregnan-3,20-dion | PREG |
| Pregnanolon | 3 β -hydroksy-5 α -pregnan-20-on | P |
| Allopregnanolon | 3 α -hydroksy-5 α -pregnan-20-on | AP |
| Tetrahydrodeoksykortykosteron | 3 α ,21-dihydroksy-5 α -pregnan-20-on | THDOC |
| Siarczan Pregnenolonu | siarczan 3 β -hydroksy-5-pregnen-20-onu | PS |
| Siarczan Dehydroepiandrosteronu | siarczan 3 β -hydroksy-5-androsten-17-onu | DHEAS |
| Androsteron | 3 α -hydroksy-5 α -androstan-17-on | A |

od działania gruczołów obwodowych. Liczne badania wykazały, że zredukowane metabolity progesteronu występują w mózgu w mikromolarnych lub nanomolarnych stężeniach (2, 21).

Synteza i metabolizm neurosteroidów

Obecnie o neurosteroidach mówi się nie tylko w przypadku substancji syntetyzowanych *de novo* w ośrodkowym układzie nerwowym. Liczne badania wskazują, że metabolity progesteronu, deoksykortykosteronu i testosteronu powstają w mózgu z obwodowych hormonów. Na przykład, deoksykortykosteron powstaje w wyniku 21-hydroksylacji progesteronu w warstwie pasmowatej kory nadnerczy, następnie może być redukowany w mózgu przez 5 α -reduktazę do 21-hydroksy-5 α -pregnan-3,20-dionu. Związek ten z kolei jest konwertowany przez 3 α -oksoreduktazę hydroksysteroidową do allotetrahydrodeoksy-kortykosteronu (THDOC), związku o dużej aktywności psychotropowej (20). Jednocześnie wykazano, że reakcja hydroksylacji w pozycji C-21 nie zachodzi w ośrodkowym układzie nerwowym oraz że THDOC nie jest metabolitem allopregnanolonu (20).

Wszystkie hormony steroidowe są syntetyzowane ze wspólnego prekursora, którym jest cholesterol (ryc. 1). Do przekształcenia cholesterolu w pregnenolon dochodzi w mitochondrium przy udziale kompleksu enzymatycznego, w skład którego wchodzi: cytochrom P-450, NADPH i tlen cząsteczkowy. Od niedawna wiadomo, że kompleks ten, oprócz kory nadnerczy, występuje także w mitochondriach oligodendrocytów. Reakcję oksydacji pregnenolonu do progesteronu katalizuje dehydrogenaza 3- β -hydroksysteroidowa. Obecność tego enzymu stwierdzono w komórkach glejowych struktur układu limbicznego. Przemiany progesteronu w mózgu związane są z metabolizmem 5 α -zredukowanej pochodnej tj. pregnandionu, który z kolei w obecności oksy-reduktazy 3-hydroksysteroidowej reaguje do pregnanolonu. Wiadomo już, że reakcje te przebiegają w neuronach i komórkach glejowych (16). Stwierdzono, że progesteron przekształcany jest także do epimeru 3 β -hydroksy-5 α -pregnan-20-on w mózgu szczurów (29).



Ryc. 1 Biosynteza i metabolizm neurosteroidów w ośrodkowym układzie nerwowym
(----- przekształcenie prawdopodobne)

DHEA (dehydroepiandrosteron) metabolizowany jest w mózgu, podobnie jak na obwodzie, najpierw do androstendionu, który z kolei redukuje się do androsteronu. Większość z wymienionych substancji o budowie steroidowej wykazuje działania ośrodkowe. Badania ich metabolizmu ośrodkowego w stanie zdrowia i choroby mają duże znaczenie teoretyczne i praktyczne oraz stwarzają szanse odkrycia kolejnych leków psycho- i neurotropowych.

Mechanizmy działania

Dotychczasowe badania wskazują, że hormony steroidowe wpływają na aktywność ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego na drodze dwóch mechanizmów działania, poprzez zmiany w syntezie białek i niezależnie od tego procesu. Pierwsze zjawisko jest względnie dobrze poznane. Efekty fizjologiczne występują po długim czasie, godzinach lub dniach. Hormon steroidowy przenika przez błonę plazmatyczną i wiąże się najpierw z cytozolowymi, a następnie jądrowymi receptorami komórek docelowych. Kompleks receptor-hormon wpływa na ekspresję genu prowadząc do syntezy odpowiedniego białka. W przeciwieństwie do wolnego oddziaływania, hormony steroidowe mogą również wywoływać szybkie efekty już po sekundach lub minutach. Wywierają wówczas bezpośredni wpływ na receptory błonowe.

Znajduje to potwierdzenie w wynikach badań wskazujących, że neurosteroidy modulują czynność receptorów GABA, ale również receptorów glicynowych, glutaminowych i błonowych kanałów wapniowych (tab. 2) (24).

Wydaje się, że neurosteroidy mają o wiele większe znaczenie w regulacji procesów ośrodkowych niż steroidy pochodzenia obwodowego. Wiele danych wskazuje, że strukturami kontrolującymi syntezę neurosteroidów są receptory dla benzodiazepin typu obwodowego (PBR), zlokalizowane na zewnętrznej powierzchni mitochondriów komórek wydzielniczych oraz glejowych i astrocy-

Tabela 2. Wpływ neurosteroidów na receptory

| Neurosteroidy | Efekt |
|-------------------|---|
| PROG | agonista rec. GABA-A antagonista rec. glicynowych antagonista rec. nikotynowych |
| AP | agonista rec. GABA-A |
| 5 α -THDOC | agonista rec. GABA-A |
| 5 β -THDOC | częściowy agonista rec. GABA-A |
| PS | agonista rec. NMDA antagonista rec. GABA-A antagonista rec. glicynowych |
| DHEAS | antagonista rec. GABA-A |

tarnych w mózgu (10, 14, 18). Pobudzenie tego receptora wywołuje zwiększony transport cholesterolu do wewnętrznej części błon mitochondrialnych, gdzie następuje przemiana cholesterolu do pregnenolonu (23). Selektywne ligandy PBR: 4'-chlordiazepam i FGIN-1-27 stymulują syntezę neurosteroidów w ośrodkowym układzie nerwowym (1, 14).

Wpływ neurosteroidów na różne typy receptorów

Neurosteroidy a receptory GABA-A

W ciągu ostatnich kilku lat zgromadzono wiele informacji o efektach działania neurosteroidów, zwłaszcza na receptory GABA-A. Neurosteroidy pozytywnie lub negatywnie modulują aktywność receptora GABA-A (5, 21, 24, 27, 33). Pobudzenie GABA-ergicznej transmisji przez agonistów polega na nasileniu wiązania GABA i benzodiazepin z ich miejscami rozpoznawczymi w kompleksie receptorowym GABA-A oraz na bezpośrednim wpływie wyższych dawek na częstość otwarcia kanału chlorowego i wydłużeniu postsynaptycznych potencjałów hamujących (21). Wykazano, że naturalnymi agonistami receptora GABA-A są:

- 5 α -pregnan-3 α -ol-20-on (allopregnanolon, AP)
- 5 α -pregnan-3 α ,21-diol-20-on (tetrahydrodeoksykortykosteron, THDOC)
- 5 α -androstan-3 α -ol-17-on (androsteron).

Związki te są bardzo aktywne i wykazują działanie już w nanomolarnych stężeniach. W piśmiennictwie można znaleźć wiele prac o wpływie neurosteroidów na receptory GABA-A. Zarówno endogenne (AP, THDOC), jak i egzogenne 3 α -hydroksylowe pochodne pregnanu (5 β -pregnan-3 α -ol-20-on, pregnanolon; 5 α -pregnan-3 α -ol-11,20-dion, alfaksalon; 5 β -pregnan-3 α -ol-11,20-dion, 5 β -alfaksalon) wywołują wzrost wiązania GABA i benzodiazepin w mózgu szczura (5, 30, 33). W wielu modelach eksperymentalnych neurosteroidowi

agoniści receptorów GABAergicznych wykazują podobny do benzodiazepin profil farmakologiczny. Flumazenil, selektywny antagonist GABA-A osłabiał efekt przeciwlękowy pochodnych benzodiazepiny i allopregnanolonu w przedklinicznym teście stosowanym do oceny leków przeciwoemocjonalnych (11). Z kolei częściowy, odwrotny agonista GABA-A, RO15-4513 hamował przeciwkonfliktowe działanie allopregnanolonu (6). Zarówno diazepam, jak i neuroaktywne steroidy blokowały drgawki wywołane pentylenetetrazolem lub izoniazidem (7, 13). Wiadomo również, że neurosteroidy i stres modulują działanie leków nasennych u zwierząt. THDOC wydłużał sen wywołany pentobarbitalem u myszy (22).

Obok związków o działaniu agonistycznym wobec kompleksu receptora GABA-A, stwierdzono występowanie neurosteroidów o wpływie antagonistycznym. Należą do nich:

- siarczan pregnenolonu (PS)
- siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEAS).

Negatywnie modulują aktywność receptorów GABA-A poprzez blokowanie prądu chlorkowego i pobudzenie neuronów wskutek ich depolaryzacji. Ponadto wykazują wyraźne działanie prodrgawkowe i prołękowe. Jednak mechanizm działania tych neurosteroidów nie jest identyczny. PS wykazuje właściwości zarówno agonisty, jak i antagonisty receptorów GABA-A. W wysokich dawkach wywoływał efekt prołękowy u myszy w teście uniesionego labiryntu krzyżowego, natomiast w niższych dawkach działał anksjolitycznie (20). Ponadto PS podany do komór mózgu skracał sen wywołany pentobarbitalem u szczurów (21). Z kolei DHEAS oraz jego mniej aktywna pochodna DHEA wykazuje działanie czystego antagonisty receptorów GABA-A. Wiele danych wskazuje, że neurosteroidowi antagoniści mogą poprawiać pamięć i pozytywnie wpływać na procesy uczenia, drogą odhamowania czynności neuronów w strukturach limbicznych mózgu (2)

Neurosteroidy a receptory NMDA

Wydaje się, że efekty ośrodkowe neurosteroidów wynikają przede wszystkim z allosterycznego pobudzania czynności kompleksu receptora GABA-A. Jednak w ostatnim czasie wykazano, że neuroaktywne steroidy, zwłaszcza PS i DHEAS, zwiększają stymulujący efekt aminokwasów pobudzających na aktywność neuronów. Wiadomo, że w nanomolarnych stężeniach, PS pozytywnie moduluje funkcje receptorów NMDA, natomiast DHEAS wykazuje właściwości słabego agonisty. Należy podkreślić, że DHEAS, w wysokich nanomolarnych stężeniach, także pośrednio stymuluje działanie receptorów NMDA poprzez wpływ na receptory $\sigma 1$ (28). Ponadto, PS potencjalizuje drgawkotwórcze działanie NMDA u myszy, natomiast DHEAS w wysokich dawkach może sam wywoływać napady padaczki u zwierząt (24). Wydaje się, że PS nasila neurotoksyczny efekt NMDA zwiększając przepływ jonów wapniowych przez kanały receptorów NMDA (28).

Perspektywy zastosowania klinicznego neurosteroidów

Jest coraz mniej wątpliwości, że neurosteroidy pełnią istotną rolę w patomechanizmie schorzeń ośrodkowego układu nerwowego. Pojawiły się także różne możliwości ich zastosowania. Pierwsze doniesienia o stosowaniu klinicznym neurosteroidów pochodzą z lat czterdziestych, jak to wspomniano uprzednio, kiedy Hans Selye stwierdził działanie sedatywno-nasenne progesteronu i jego endogennego metabolitu, allopregnanolonu. Ponadto, syntetyczna pochodna pregnanolonu, alfaksalon był wykorzystywany w anestezji chirurgicznej. Podobnie pregnanolon podany dożylnie w dawkach 0,4–0,6 mg/kg wywołuje szybką anestezję z minimalnym wpływem na układ krążeniowy i oddechowy (20).

Wstępne doniesienia kliniczne wskazują na zasadniczy udział neurosteroidów w patogenezie zespołu napięcia przedmiesiączkowego (premenstrual syndrom – PMS). Stwierdzono bowiem, że u kobiet z PMS występuje obniżona wrażliwość na działanie psychotropowe pochodnych benzodiazepiny i neurosteroidów w porównaniu do grupy kontrolnej. Należy również podkreślić, że u kobiet z PMS obserwuje się obniżony poziom allopregnanolonu w surowicy krwi (25). Ponadto wiadomo, że wysoki poziom allopregnanolonu w surowicy krwi koreluje z lepszym samopoczuciem u kobiet z PMS. Wydaje się więc, że fizjologicznie uwarunkowany spadek jego stężenia może wywoływać szereg objawów takich, jak lęk, obniżenie nastroju i nagłe zmiany nastroju, zaburzenia snu, zmniejszona koncentracja (25). Ponadto, wstępne badania kliniczne wskazują, że progesteron podany kobietom po klimakterium zwiększał ich wrażliwość na działanie nasenne triazolamu, leku charakteryzującego się wysoką skutecznością i siłą oddziaływania wobec receptorów GABA-A-benzodiazepinowych (19).

Liczne badania kliniczne przeprowadzono z DHEA i siarczanową pochodną tego związku. Wiadomo, że poziom tych neurosteroidów zmniejsza się z wiekiem, a także w trakcie ciężkich chorób i przewlekłego stresu. Otwarte próby kliniczne z DHEA podawanym pacjentom z różnymi schorzeniami takimi jak: choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane, schizofrenia, zaburzenia pamięci wykazały, że związek ten poprawiał nastrój, aktywność i pamięć (32). Zwiększał także częstość występowania dobrego samopoczucia u zdrowych ochotników w średnim i starszym wieku. Wydaje się, że objawy depresji i lęku związane są bądź z koncentracją antagonistycznych neurosteroidów w mózgu lub spadkiem koncentracji związków o działaniu agonistycznym. Obserwowano bowiem obniżenie stężenia pregnenolonu w płynie mózgowym chorych na depresję endogenną (20). Podobne zjawisko występuje w przypadku depresji poporodowej, która może być wynikiem gwałtownego spadku poziomu progesteronu i jego metabolitów (21). Stwierdzono również, że DHEA podawany chorym na depresję pozytywnie wpływał na ich samopoczucie i zapamiętywanie, a efekty te korelowały ze wzrostem poziomu DHEA, DHEAS i kortyzolu w surowicy krwi (31). Tak więc istnieją mocne podstawy,

aby sądzić, że spadek stężenia pregnenolonu może być przyczyną pogorszenia pamięci i zaburzeń snu w depresji. Wniosek ten wynika między innymi z obserwacji, że pregnenolon poprawiał pamięć w modelach przedklinicznych depresji, podobnie jak PS i DHEAS poprawiały pamięć długotrwałą (21).

Kolejnym, istotnym działaniem neurosteroidów mogącym znaleźć zastosowanie kliniczne jest ich wpływ neuroprotekcyjny. Wiadomo, że pregnanolon chroni neurony przed toksycznym efektem NMDA, działa przeciwdrgawkowo, a w dawkach niesedatywnych zmniejsza objawy niedokrwienia mózgu w miażdżycy naczyń mózgowych. Liczne badania eksperymentalne wskazują, że neurosteroid ten działa neuroprotekcyjnie nawet po 30 minutach od wystąpienia eksperymentalnego niedokrwienia mózgu (28). Wydaje się więc, że pregnanolon może w skuteczny sposób profilaktycznie chronić przed skutkami niedokrwienia mózgu.

Wstępne doniesienia eksperymentalne wskazują, że neurosteroidy syntetyzowane są w ośrodkowym układzie nerwowym głównie w komórkach glicjowych. Mogą także wpływać na funkcje gleju, np. na syntezę białek mieliny. Wykazano, że w kulturach komórek gleju wypreparowanych z mózgu szczura, progesteron zwiększał liczbę oligodendrocytów poprzez wpływ na syntezę białka i aktywność fosfodiesterazy (3). Ponadto podanie progesteronu wywoływało wzrost komórek mieliny w miejscu uszkodzenia neuronów przez niską temperaturę (3). Neurosteroidy mogą więc znaleźć terapeutyczne zastosowanie w regeneracji uszkodzonych włókien nerwowych.

Kolejnym ważnym efektem ośrodkowym neurosteroidów jest ich wpływ przeciwdrgawkowy. Wiadomo, że allopregnanolon okazał się niezwykle skuteczny w blokowaniu drgawek wywołanych przez różnych antagonistów GABA-ergicznych. Ponadto, kombinacja dwóch syntetycznych neurosteroidów, alfaksalonu i alfadalonu była z powodzeniem stosowana w leczeniu padaczki u ludzi (20). Obecnie 3β -metylowa pochodna pregnanolonu, ganaxolon, charakteryzująca się lepszą biodostępnością i aktywnością przeciwdrgawkową jest w trakcie zaawansowanych badań klinicznych (13). Należy również podkreślić, że u kobiet cierpiących na padaczkę częściej występują napady drgawkowe w czasie miesiączki, natomiast są rzadsze podczas ciąży (20). Fakt ten należy wiązać ze zmianami stężeń progesteronu i jego metabolitów w trakcie cyklu miesięcznego. Podczas menstruacji obserwuje się spadek, w ciąży wzrost progesteronu, a fluktuacje te dobrze korelują ze zmianami w progu drgawkowym. Tak więc neurosteroidy mogą pełnić rolę endogennych substancji przeciwdrgawkowych.

Wiadomo już, że neurosteroidy biorą udział w regulacji reakcji ośrodkowego układu nerwowego na bodźce stresowe i lękowe, utrzymują odpowiedni stan aktywacji mózgu, wpływają na próg drgawkowy, zachowanie agresywne, uczenie i pamięć. Można spodziewać się więc, że omawiane substancje ważne z punktu widzenia fizjologii ośrodkowego układu nerwowego (zmiany nastroju zgodne z cyklem miesięcznym kobiet, depresja poporodowa, rola w depresji endogennej, w padaczce, itp), będą pełniły także istotną rolę w rozwoju nowych metod farmakoterapii.

Piśmiennictwo

1. Auta J., Romeo A., Kozikowski A., Ma D., Costa E., Guidotti A.: Participation of mitochondrial diazepam binding inhibitor receptors in the anticonflict, antineophobic and anticonvulsant action of 2-aryl-3-indoleacetamide, and imidazopyridine derivatives. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993, 265, 649–656.
2. Baulieu E.-E., Robel P., Vatieer O., Haug A., Le Goascogne C., Bourreau E.: Neurosteroids: pregnenolone and dehydroepiandrosterone in rat brain. W: K. Fuxe and L.F. Agnati (red.): Receptor-receptor interaction, a new intra-membrane integrative mechanism. pp. 89–104. McMillan: Basingstoke. 1987.
3. Baulieu E.-E., Schumacher M.: Neurosteroids, with special reference to the effect of progesterone on myelination in peripheral nerves. *Multiple Sclerosis.* 1997, 3, 105–112.
4. Bertz R.J., Reynolds I.J., Kroboth P.D.: Effect of neuroactive steroids on [³H]flumazenil binding to the GABA_A receptor complex *in vitro*. *Neuropharmacol.* 1995, 34, 9, 1169–1175.
5. Bitran D., Hilvers R.J., Kellogg C.K.: Anxiolytic effects of 3 α -hydroxy-5 α [β]-pregnan-20-one: endogenous metabolites of progesterone that are active at the GABA_A receptor. *Brain Res.* 1991, 561, 157–161.
6. Brot M.D., Akwa Y., Purdy R.H., Koob G.F., Britton K.T.: The anxiolytic-like effect of the neurosteroid allopregnanolone: interactions with GABA_A receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 325, 1–7.
7. Concas A., Mostallino M.C., Perra Ch., Lener R., Rosceti G., Barbaccia M.L., Purdy R.H., Biggio G.: Functional correlation between allopregnanolone and [³⁵S]-TBPS binding in the brain of rats exposed to isoniazid, pentylenetetrazol or stress. *Br. J. Pharmacol.* 1996, 118, 839–846.
8. Corpechot C., Robel P., Axelson M., Sjoval J., Baulieu E.-E.: Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. *Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.* 1981, 78, 4704–4707.
9. Corpechot C., Synguelakis M., Talha S., Axelson M., Sjoval J., Vihko R., Baulieu E.-E., Robel P.: Pregnenolone and its sulphate ester in the rat brain. *Brain Res.* 1983, 270, 119–125.
10. Costa E., Guidotti A.: Diazepam binding inhibitor (DBI): a peptide with multiple biological actions. *Life Sci.* 1991, 49, 325–344.
11. Fernandez-Guasti A., Picazo O.: Flumazenil blocks the anxiolytic action of allopregnanolone. *Eur. J. Pharmacol.* 1995, 281, 113–115.
12. Garrett K.M., Barron K.W., Briscoe R.J., Heesch CH.M.: Neurosteroid modulation of [³H] flunitrazepam binding in the medulla: an autoradiographic study. *Brain Res.* 1996, 303, 227–234.
13. Gasior M., Carter R.B., Goldberg S.R., Witkin J.M.: Anticonvulsant and behavioral effects of neuroactive steroids alone and in conjunction with diazepam. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 282, 543–553.
14. Guarneri P., Papadopoulos V., Pan P., Costa E.: Regulation of pregnenolone synthesis in C6-2B glioma cells by 4'-chloridiazepam. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1992, 89, 5118–5122.
15. Harrison N.L., Majewska M.D., Harrington J.W., Barker J.L.: Structure-activity relationships for steroid interaction with the γ -aminobutyric acid_A receptor complex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987, 241, 346–353.
16. Jung-Testas I., Hu Z.Y., Baulieu E.-E., Robel P.: Steroid synthesis in rat brain cell cultures. *J. Steroid Biochem.* 1989, 34, 511–519.
17. Kawata M.: Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system. *Neuroscience Res.* 1995, 24, 1–46.
18. Korneyev A., Pan B.S., Polo A., Romeo E., Guidotti A., Costa E.: Stimulation of brain pregnenolone synthesis by mitochondrial diazepam binding inhibitor receptor ligands *in vivo*. *J Neurochem.* 1993, 61, 1515–1524.
19. Kroboth P.D., McAuley J.W.: Progesterone: Does it affect response to drug? *Psychopharmacol. Biul.* 1997, 33 (2), 297–301.
20. Lambert J.J., Belelli D., Hill-Venning C., Peters J.A.: Neurosteroids and GABA_A receptor function. *TiPS.* 1995, 16, 295–303.

21. Majewska M.D.: Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABA_A receptor. Mechanism of action and physiological significance. *Prog. Neurobiol.* 1992, 38, 379–395.
22. Matsumoto K., Ojima K., Watanabe H.: Neurosteroidal modulation of social isolation-induced decrease in pentobarbital sleep in mice. *Brain Res.* 1996, 708, 1–6.
23. Papadopoulos V., Guarneri P., Krueger K.E., Guidotti A., Costa E.: Pregnenolone biosynthesis in C6-2B glioma cell mitochondria: regulation by mitochondrial diazepam binding inhibitor receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1992, 89, 5113–5117.
24. Paul S.M., Purdy R.H.: Neuroactive steroids. *FASEB J.* 1992, 6, 2311–2322.
25. Rapkin A.J., Morgan M., Goldman L., Brann D.W., Simone D., Mahesh V.B.: Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet. Gynecol.* 1997, 90 (5), 709–714.
26. Selye H.: The anesthetic effect of steroid hormones. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1941, 46, 116–121.
27. Simmonds M.A.: Modulation of the GABA_A receptor by steroids. *Neurosci.* 1991, 3, 231–239.
28. Weaver Ch.E.Jr., Marek P., Park-Chung M., Tam S.W., Farb D.H.: Neuroprotective activity of a new class of steroidal inhibitors of the N methyl-D-aspartate receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1997, 94, 10450–10454.
29. Wieland S., Belluzii J.D., Stein L., Lan N.C.: Comparative behavioral characterization of the neuroactive steroids 3 α -OH, 5 α -pregnan-20-one and 3 α -OH, 5 β -pregnan-20-one in rodents. *Psychopharmacol.* 1995, 118, 65–71.
30. Wilson M.A., Biscardi R.: Influence of gender and brain region on neurosteroid modulation of GABA responses in rats. *Life Sci.* 1997, 60, 19, 1679–1691.
31. Wolf O.T., Koster B., Kirchbaum C., Pietrowsky R., Kern W., Hellhammer D.H., Born J., Fehm H.L.: A single administration of dehydroepiandrosterone does not enhance memory performance in young healthy adults, but immediately reduces cortisol levels. *soc. Biol. Psych.* 1997, 42, 845–848.
32. Wolkowitz O.M., Reus V.I., Roberts E., Manfredi F., Chan T., Raum W.J., Ormiston S., Johnson R., Canic J., Brizendine L., Weingartner H.: Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Soc. Biol. Psych.* 1997, 41, 311–318.
33. Wu F.-S., Gibbs T.T., Farb D.H.: Inverse modulation of γ -aminobutyric acid_A – and glycine-induced currents by progesteron. *Mol. Pharmacol.* 1990, 37, 597–602.