

УДК 616.891–02:613.861.3–07(048.8)

ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ В ПСИХОПАТОЛОГИИ У ВЕТЕРАНОВ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ

С. А. Колов, Е. Ю. Шейченко

*Волгоградский областной клинический госпиталь ветеранов войн,
Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический
институт им. В.М.Бехтерева*

Со времен работ Г.Селье (1933) считается, что на воздействие любых резких раздражителей организм отвечает естественной реакцией, которую он назвал стрессом. Это – приспособительная реакция необходимая для обеспечения согласованного функционирования всех физиологических систем или активизации защитных сил организма. Данный процесс носит кратковременный характер и при длительной экспозиции стрессора может привести к истощению организма и потере продуктивности [2]. Такая реакция организма является неспецифической и составляет общее патогенетическое звено для различных заболеваний. В немедленной и продолжительной адаптации к стрессу участвуют многие нейробиологические системы: моноаминергическая, дофаминергическая, серотонинергическая, ГАМК-ергическая, бензодиазепиновая. Но решающая роль в развитии стрессовых реакций принадлежит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (ГГН). Острый стресс вызывает каскад нейрогормональных процессов, включая выделение кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) из гипоталамуса в портальную систему гипофиза, который стимулирует высвобождение адренотропного гормона (АКТГ) из гипофиза, в свою очередь стимулирующего высвобождение кортизола из коры надпочечников [21]. Высокий уровень кортизола по принципу обратной связи тормозит выброс КРГ и АКТГ через соответствующие рецепторы.

Эффекты гиперкортизолемии. При активизации в стрессе ГГН системы концентрация кортизола увеличивается. Стойкое повышение кортизола оказывает токсическое влияние на мозг, что подтверждается многими надежными экспериментами [37, 38]. Эти экспериментальные данные касаются преимущественно поражения гиппокампа, который богат кортикостероидными рецепторами [18] и особенно чувствителен к воздействию глюкокортикоидов (ГК). Повышенный уровень кортизола приводит к «занятости» всех кортикоидных рецепторов, а

дополнительный выброс кортизола в ответ на стресс оказывает повреждающее действие на мозг. От времени экспозиции гиперкортизолемии зависит глубина и объем поражения мозговых структур. Несколько недель повышенной концентрации ГК приводят к нарушению структуры и функции дендритов (их укорочение, снижение числа шипиков и синаптических контактов, атрофия) в гиппокампе, через несколько месяцев гибнут нейроны, нарушается способность нейронов переносить различные экстремальные воздействия, например, ишемию [38]. Негативное действие кортизола на нервные клетки осуществляется за счет различных механизмов: нарушение утилизации нейронами глюкозы, повышение концентрированности глутаматной нейротоксической среды, нарушение нейротрофики, возникновение различных электрофизиологических эффектов с повреждающим действием на нейроны [38].

У комбатантов обнаруживается значительное уменьшение (на 26%) объема гиппокампа, что связывается с повреждающим действием кортизола при боевом стрессе [15].

Кортизол и ПТСР. Учитывая роль ГГН системы в реализации стрессовых реакций можно ожидать наличие существенных изменений в ней у ветеранов, которые подвергаются особому виду стресса – боевому.

Внимание зарубежных исследователей фокусируется главным образом на изучении роли кортизола в патогенезе посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у ветеранов войн [1].

Данные исследований, в которых изучалась функция системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники при хроническом стрессе либо посттравматическом стрессовом расстройстве варьируют в зависимости от использовавшейся экспериментальной парадигмы или от изучавшейся популяции. Так, например, некоторые исследователи измеряют средние данные суточного выделения кортизола с

мочой [27], другие исследователи определяют уровень сывороточного (плазменного) кортизола, обычно определяемого утром натощак [5]. Понятно, что сравнивать данные, полученные с помощью разных подходов, необходимо с большой осторожностью.

В исследованиях у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством отмечалась повышенная [24], пониженная и нормальная [48] секреция кортизола. Meewisse и соавт. [29] в своем обзоре отмечают, что при обследовании 828 человек с ПТСР различного происхождения, в том числе и военного, и 800 обследованных в качестве контрольной группы не выявлено достоверного различия в уровнях кортизола. В подгруппе, где концентрация кортизола измерялась в плазме или сыворотке, у обследованных больных с ПТСР наблюдались более низкие показатели, чем в контрольной группе [29].

Кортизол и боевое ПТСР. У ветеранов с ПТСР при исследованиях отмечается такая же картина: определяется как понижение [3, 5], так и повышение [35] уровня кортизола. Одним из объяснений, как при низком, по сравнению с нормой, базальном уровне ГК (могут страдать нейроны головного мозга), является, возможно, имеющая место исходная или приобретенная повышенная чувствительность рецепторов гиппокампа [48]. Противоречивые данные о содержании кортизола в биологических жидкостях объясняются результатами недавно проведенных исследований, которые показали, что у лиц, страдающих ПТСР, имеет место не гипокортизолизм или гиперкортизолизм, а центральная регуляторная дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, характеризующаяся динамической тенденцией к сверхактивности с сильными колебаниями кортизола [28].

Кортизол и социальный стресс у комбатантов. Результаты, полученные J.W.Mason и соавт. [28] не поддерживают концепцию статической «гипокортизолеми» или «гиперкортизолеми» в патогенезе военного и другого ПТСР. Они скорее предлагают психогенное основание для изменений кортизола при ПТСР в результате психосоциального стресса и указывают на центральную регулируемую дисфункцию ГГН оси, характеризующейся динамической тенденцией слишком остро реагировать как в сторону усиления, так и понижения функционирования [28]. Это исследование может быть важным для понимания расстройств у комбатантов в отдаленном периоде боевого психического стресса, когда они реадаптируются из боевой обстановки в обычную жизнь, подвергаясь вторичному стрессу мирной жизни – ретравматизации. Такую эндокринную дисфункцию можно охарактеризовать как стресс-уязвимость по терминологии D.Wasserman, который в своей модели возникновения психических расстройств выделяет основное место психосоциальному воздействию, но учитывающей нейробиологические и генетические факторы [50].

Необходимо отметить, что наряду с работами, подтверждающими, что ГГН ось чувствительна к социальному напряжению [42], существуют исследования, противоречащие данной модели. Например, M.Harris, S.Borsanyi [16] изучалось влияние концентрации кортизола на возникновение депрессивных расстройств. Они рассмотрели взаимосвязь между преморбидными уровнями кортизола в слюне и ДГЭА с психосоциальными факторами риска развития депрессии [16]; были получены данные, по которым психосоциальные факторы содействуют развитию депрессии, но не влияют на уровень кортизола.

Другие гормоны ГГН системы и ПТСР. Активно изучаются не только уровни кортизола, но также глюкокортикоидные рецепторы, концентрации АКТГ и КРГ.

Одно из исследований наглядно показало, что у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством было увеличено количество глюкокортикоидных рецепторов в лимфоцитах; после употребления дексаметазона усиливалось угнетение кортизола [45] и отмечалось уменьшение (ниже границы нормы) количества глюкокортикоидных рецепторов лимфоцитов. Кроме того, после метирапоновой блокады синтеза кортизола концентрация АКТГ увеличивалась гораздо больше, чем в норме [47]. Эти данные позволяют предположить, что при посттравматическом стрессовом расстройстве усиливается глюкокортикоидная отрицательная обратная связь.

Хотя исследования на животных и у людей позволили предположить, что глюкокортикоидная отрицательная обратная связь может усиливаться при посттравматическом стрессовом расстройстве, значение этих наблюдений для секреции КРГ при этом расстройстве не ясно.

ПТСР и КРГ. Изучение уровня КРГ при посттравматическом стрессовом расстройстве вызывает большой интерес благодаря обширной литературе по экспериментальным исследованиям, указывающим, что высокие концентрации этого гормона в головном мозге, особенно в миндалевидных телах, потенцируют вызванные страхом поведенческие реакции, в том числе рефлекс испуга, а данные исследований говорят, что уровень КРГ при ПТСР может повышаться.

Глюкокортикоидная обратная связь способствует уменьшению выработки и высвобождения КРГ в гипоталамусе, однако она может стимулировать его продукцию и высвобождение в других структурах головного мозга, включая миндалевидные тела. Такая возможность рассматривалась в двух исследованиях пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством: в одном изучались концентрации КРГ в спинномозговой жидкости в отдельный момент времени, а во втором – в последовательные моменты времени в течение шести часов [3]. В обоих исследованиях у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством выявлены

Уровень ДГЭА и ДГЭА-С при некоторых заболеваниях

Нозология	Уровень ДГЭА	Источник
Сахарный диабет, тип II	Снижение	A.Yamauchi и соавт. [49]
Ревматоидный артрит	Снижение	A.T.Masi [27]
Синдром хронической усталости	Снижение	L.V.Scott и соавт. [40]
Депрессия	Снижение	A.Micheal и соавт. [30] O.M.Wolkowitz и соавт. [51] I.M.Goodyer и соавт. [11]
Панические атаки, тревога	Снижение	M.Fava [10]
Шизофрения	Снижение	R.D.Oades, R.Schepker [33]
Военное ПТСР хроническое	Увеличение	B.Spivak и соавт. [41]
Военное ПТСР с суицидом	Увеличение	M.I.Butterfield и соавт. [6]
Ветераны с аутоиммунными расстройствами	Снижение	J.Boscarino [5]
ПТСР у женщин с климактерическим синдромом	Увеличение	A.M.Rasmusson и соавт. [36]

достоверно более высокие концентрации КРГ в спинномозговой жидкости, чем у нормальных участников контрольных групп. Однако, несмотря на то, что повышенная концентрация КРГ в спинномозговой жидкости позволяет предположить, что количество этого гормона в головном мозге увеличено, только по данным анализов спинномозговой жидкости нельзя определить специфические ткани мозга, вырабатывающие увеличенное количество кортикотропин-релизинг-гормона.

Нейростероидный гормон ДГЭА и его отличия от других стероидных гормонов

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) – предшественник андрогена, синтезируемый в надпочечниках или непосредственно в головном мозге [17]. В больших количествах вырабатывается только у человека и человекообразных приматов [9], составляя в какой-то мере уникальность человеческого вида и некоторых приматов. ДГЭА секретируется корой надпочечников в виде свободной и конъюгированной (сульфатированной – ДГЭА-С) форм. Точная физиологическая роль ДГЭА остается неизвестной. Этот надпочечниковый стероид не обладает классическими гормональными эффектами, свойственным другим гормонам: андрогенам, эстрогенам и другим. ДГЭА-С и ДГЭА не связываются с рецепторами андрогенов, так же как с другими известными рецепторами, поэтому большинство исследователей считают, что они действуют через конверсию в эстрогены или андрогены [9]. В печени и жировой ткани из ДГЭА-сульфата образуется эстрон. При интракринной регуляции ДГЭА в клетках тканей-мишеней на периферии трансформируется в биологически активные стероиды – тестостерон, дегидротестостерон и/или эстрадиол, которые осуществляют присущее им действие, не покидая клетки и не попадая в общий кровоток.

Концентрация сывороточного ДГЭА в отличие от кортизола снижается с возрастом [8]. Представляет ли этот дефицит патологическое изменение, или является возрастной адаптацией неизвестно. Было высказано предположение, что возрастное уменьшение уровня ДГЭА играет роль в угасании раз-

личных функций организма в связи со старением [22, 44] и может быть связано с возникновением возрастных болезней, таких как увеличение толерантности клеток организма к инсулину [39].

Снижение ДГЭА при различных заболеваниях и ПТСР. Так же, как и гиперкортизолемию, снижение уровня ДГЭА связывают с возрастными болезнями, такими как увеличение тканевой инсулинорезистентности, излишняя полнота и метаболический синдром [39].

Кроме этого, снижение ДГЭА обнаруживается исследователями при различных соматических и психических расстройствах и считается, что кортизол и ДГЭА играют патогенетическую роль в развитии психопатологических состояний [13].

Как видно из приведенной таблицы, снижение уровня ДГЭА обнаружено при большинстве заболеваний, как соматических, так и психических. При ПТСР найдено как увеличение концентрации ДГЭА, так и его снижение, что может быть связано с коморбидными состояниями или неучтенными факторами.

Уровень ДГЭА у ветеранов с ПТСР. Данные изучения уровня ДГЭА у ветеранов столь же противоречивы, как и в отношении кортизола. Указывается как на увеличение содержания ДГЭА в крови комбатантов [41, 46], так и на его снижение [4], при этом его патогенетическая роль в развитии постбоевых расстройств остается неясной. Предполагается, что участие ДГЭА в патогенезе различных расстройств у комбатантов может быть связано со снижением антиглюкокортикоидного действия ДГЭА, так как он является антигормоном по отношению к кортизолу в его воздействии на нервную и иммунную систему при стрессах [4], увеличение ДГЭА при ПТСР также связано с защитными функциями этого стероида и прямо коррелирует с симптоматическим улучшением при боевом ПТСР [46]. В некоторых исследованиях продемонстрировано увеличение уровней ДГЭА и кортизола по сравнению с контролем после проведения эклектической психотерапии в группе пациентов с ПТСР и сделан вывод о том, что эффективная психотерапия может корректировать дисрегуляцию ГН системы [34].

Нейропротективный эффект ДГЭА. ДГЭА обладает антиглюкокортикоидными свойствами, оказывая нейропротективное и стресспротективное действие, регулируя отрицательное действие кортизола на мозг [13, 20]. Так как гиперкортизолемию связана с увеличением толерантности клеток к глюкозе и инсулину, возникновением тучности и т.п., то все эти эффекты можно было бы объяснить изменением соотношения ДГЭА/кортизол, так как ДГЭА может противодействовать кортизолу в его токсическом и катаболическом эффектах [19, 20]. Полученные экспериментальные данные предполагают, что ДГЭА защищает нейроны гиппокампа в окружающей глутаматной нейротоксической среде, создаваемой повышенным уровнем кортизола, за счет модулирования глюкокортикоидных рецепторов [7, 26].

Роль соотношения ДГЭА/кортизол. При анализе взаимодействия стероидных гормонов, необходимо анализировать соотношение ДГЭА/кортизол, которое является важной мерой деятельности этих двух стероидов. В организме могут определяться нормальные, относительно лабораторных норм, концентрации кортизола, но если одновременно определяется снижение ДГЭА, то кортизол в такой ситуации, не встречая сопротивления в мозге, может оказывать нейротоксическое действие. Таким образом, нейрогормональными рисками для головного мозга, оказывающих одинаково негативное действие, могут быть два профиля (соотношения) этих гормонов: повышенный уровень кортизола с нормальным уровнем ДГЭА и нормальный уровень кортизола со снижением ДГЭА [17]. Существование второго нейротоксического профиля может служить еще одним объяснением пагубного действия кортизола на мозг, даже если в биологических жидкостях обнаруживаются его нормальные или сниженные концентрации.

Влияние уровня ДГЭА на эмоциональные и когнитивные функции. По мнению некоторых авторов, ДГЭА и ДГЭА-С играют существенную роль при адаптации к сильным стрессам. Так, в одном из исследований было обнаружено, что военнослужащие, у которых вызывали острую стрессовую реакцию, имитируя условия плена и концлагеря, лучше адаптировались и справлялись с различными интеллектуально-практическими заданиями, если у них был более высокий уровень ДГЭА [32].

У некоторых исследователей сложилось убеждение, что снижение уровня ДГЭА происходит параллельно со снижением ощущения благополучия и

комфорта и что экзогенное замещение ДГЭА приводит к улучшению параметров качества жизни [31]. Однако оценка этого состояния проводилась без использования психометрических инструментов, что не позволило исключить эффект плацебо, поэтому данные исследования не могут считаться доказательными.

Обсуждение

У комбатантов при оценке концентрации как кортизола, так и ДГЭА необходимо учитывать многие факторы. Доказано исследованиями, что уровень кортизола может зависеть от возраста, рода, типа и хронизации стрессора, от высокой коморбидности ПТСР с депрессией, другой психопатологией [14] или физическими расстройствами [23], характерными для этого состояния, времени, прошедшего после травмирующего опыта, злоупотребления психоактивными веществами, также характерного для ПТСР и комбатантов [43].

Гиперкортизолемию связана с различными эмоциональными расстройствами, например, депрессией [12, 13], но остается неясным, как именно повреждение гиппокампа в результате деятельности кортизола приводит к расстройствам настроения, так как функции этой части мозга исследователи связывают с нарушениями памяти, а не с эмоциями [17].

Неясен также вопрос, является ли психологический стресс и последующие психические расстройства причиной физиологических нарушений или наоборот, гормональные нарушения предрасполагают к психическим расстройствам.

У ветеранов боевых действий обнаруживается как повышение, так и понижение уровня ДГЭА, что не позволяет на данный момент высказать определенную гипотезу в отношении участия ДГЭА в развитии постбоевых расстройств у комбатантов. Стероидные гормоны вносят вклад в формирование поведенческой функции в период раннего развития и являются факторами риска для развития психопатологии [13], и может оказаться, что различный уровень ДГЭА может стать объяснением одной из главных проблем в исследовании комбатантов, почему не у всех участников боевых действий развиваются психические и другие расстройства после боевого стресса.

Для того чтобы ответить на эти и другие вопросы, требуются дальнейшие исследования ГГН системы у ветеранов боевых действий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Линдауэр Р.Й.Л., Карльер И.В.Е., Герсонс Б.П.Р. Нейробиология посттравматического стрессового расстройства // Социальная и клиническая психиатрия. 2003. Т. 13, № 1. С. 146–150.
2. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1982. 343 с.
3. Baker D.G., West S.A., Nicholson W.E. et al. Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder // Am. J. Psychiatry. 1999. Vol. 156. P. 585–588.
4. Boscarino J.A. Posttraumatic stress disorder and physical illness: Results from clinical and epidemiologic studies // Annals of the New York Academy of Sciences. 2004. N 1032. P. 141–153.
5. Boscarino J.A. Post-traumatic stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among Vietnam veterans: findings and clinical implications // J. Consult. Clin. Psychol. 1996. Vol. 64. P. 191–201.
6. Butterfield M.I., Stechuchak K.M., Connor K.M. et al. Neuroactive steroids and suicidality in posttraumatic stress disorder // Am. J. Psychiatry. 2005. Vol. 162. P. 380–382.
7. Cardounel A., Regelson W., Kalimi M. Dehydroepiandrosterone protects hippocampal neurons against neurotoxin-induced cell death: mechanism of action // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1999. Vol. 222. P. 145–149.

8. Celec P., Starka L. Dehydroepiandrosterone – is the fountain of fourth drying out? // *Physiol. Res.* 2003. Vol. 52. P. 397–407.
9. Cutler Jr.G.B., Glenn M., Bush M. et al. Adrenarche: a survey of rodents, domestic animals, and primates // *Endocrinology.* 1978. Vol. 103. P. 2112–2118.
10. Fava M., Rosenbaum J.F., MacLaughlin R.A. et al. Dehydroepiandrosterone-sulfate/cortisol ratio in panic disorder // *Psychiatry Res.* 1989. Vol. 28. P. 345–350.
11. Goodyer I.M., Herbert J., Altham P.M.E. et al. Adrenal secretion during major depression in 8–16 year olds, I: altered diurnal rhythms in salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) at presentation // *Psychol. Med.* 1996. Vol. 26. P. 245–256.
12. Goodyer I.M., Herbert J., Tamplin A., Altham P.M. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents // *Br. J. Psychiatry.* 2000. Vol. 177. P. 499–504.
13. Goodyer I.M., Park R.J., Netherton C.M., Herbert J. Possible role of cortisol and dehydroepiandrosterone in human development and psychopathology // *Br. J. Psychiatry.* 2001. Vol. 179. P. 243–249.
14. Green B.L. Psychosocial research in traumatic stress: an update // *J. Trauma Stress.* 1994. Vol. 7, N 3. P. 341–361.
15. Gurvits T.V., Shenton M.E., Hokama H. et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic combat related posttraumatic stress disorder // *Biol. Psychiatry.* 1996. Vol. 40. P. 1091–1099.
16. Harris M.A., Borsanyi S. Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women // *Br. J. Psychiatry.* 2000. Vol. 177. P. 505–510.
17. Herbert J. Stress, the brain and mental illness // *Br. Med. J.* 1997. Vol. 315. P. 530–535.
18. Hull A.M. Neuroimaging findings in post-traumatic stress disorder. Systematic review // *Br. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 180. P. 102–110.
19. Kalmijn S., Launer L.J., Stolk R.P. et al. A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1998. Vol. 83, N 10. P. 3487–3492.
20. Kimonides V.G., Spillantini M.G., Sofroniew M.V. et al. Dehydroepiandrosterone antagonizes the neurotoxic effects of corticosterone and translocation of stress-activated protein kinase 3 in hippocampal primary cultures // *Neuroscience.* 1999. N 2. P. 429–436.
21. Koob G.F. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress // *Biol. Psychiatry.* 1999. Vol. 46. P. 1167–1180.
22. Kroboth P.D., Salek F.S., Pittenger A.L. et al. DHEA and DHEA-S: a review // *J. Clin. Pharmacol.* 1999. Vol. 39. P. 327–348.
23. Lauterbach D., Vora R., Rakow M. The relationship between post-traumatic stress disorder and self-reported health problems // *Psychosom. Med.* 2005. Vol. 67. P. 939–947.
24. Lemieux A.M., Coe C.L. Abuse-related posttraumatic stress disorder: Evidence for chronic neuroendocrine activation in women // *Psychosom. Med.* 1995. Vol. 57. P. 105–115.
25. Maes M., Lin A., Bonaccorso S. et al. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia // *Acta Psychiatr. Scand.* 1998. Vol. 98. P. 328–335.
26. Mao X., Barger S.W. Neuroprotection by dehydroepiandrosterone-sulfate: role of an NFkappaB-like factor // *Neuroreport.* 1998. N 4. P. 759–763.
27. Masi A.T. Sex hormones and rheumatoid arthritis: cause or effect relationships in a complex pathophysiology? // *Clin. Exp. Rheumatol.* 1995. Vol. 13. P. 227–240.
28. Mason J.W., Wang S., Yehuda R. et al. Marked lability in urinary cortisol levels in subgroups of combat veterans with posttraumatic stress disorder during an intensive exposure treatment program // *Psychosom. Med.* 2002. Vol. 64. P. 238–246.
29. Meewisse M.L., Reitsma J.B., de Vries G.J. et al. Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: Systematic review and meta-analysis // *Br. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 191. P. 387–392.
30. Micheal A., Jenaway A., Paykel E.S., Herbert J. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults // *Biol. Psychiatry.* 2000. Vol. 48. P. 989–995.
31. Morales A.J., Nolan J.J., Nelson J.C., Yen S.S. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. Vol. 78. P. 1360–1367.
32. Morgan C.A.III, Southwick S., Hazlett G. et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2004. Vol. 61, N 8. P. 819–825.
33. Oades R.D., Schepker R. Serum gonadal steroid hormones in young schizophrenic patients // *Psychoneuroendocrinol.* 1994. Vol. 19. P. 373–385.
34. Olff M., de Vries G.J., Guzelcan Y. et al. Changes in cortisol and DHEA plasma levels after psychotherapy for PTSD // *Psychoneuroendocrinol.* 2007. N 6. P. 619–626.
35. Pitman R.K., Orr S.P. Twenty-four hour urinary cortisol and catecholamine excretion in combat-related posttraumatic stress disorder // *Biol. Psychiatry.* 1990. N 2. P. 245–247.
36. Rasmusson A.M., Vasek J., Lipschitz D.S. et al. An increased capacity for adrenal DHEA release is associated with decreased avoidance and negative mood symptoms in women with PTSD // *Neuropsychopharm.* 2004. N 8. P. 1546–1557.
37. Reu I.J.M., Rothuizen J., de Kloet E.R. Age-related changes in the dog hypothalamic-pituitary-adrenocortical system: neuroendocrine activity and corticosteroid receptors // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1991. Vol. 40. P. 63–69.
38. Sapolsky R.M. Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system: the current state of confusion // *Stress.* 1996. N 1. P. 1–19.
39. Schriock E.D., Buffington C.K., Hubert G.D. et al. Divergent correlations of circulating dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone with insulin levels and insulin receptor binding // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988. Vol. 66. P. 1329–1331.
40. Scott L.V., Salahuddin F., Cooney J. et al. Differences in adrenal steroid profile in chronic fatigue syndrome, in depression and in health // *J. Affect. Disord.* 1999. Vol. 54. P. 129–137.
41. Spivak B., Maayan R., Kotler M. et al. Elevated circulatory level of GABA(A)-antagonistic neurosteroids in patients with combat-related post-traumatic stress disorder // *Psychol. Med.* 2000. N 5. P. 1227–1231.
42. Strickland P.L., Rostron E., Haddad P. et al. Bio-social origins of depression in the community: Interactions between social adversity, cortisol and serotonin neurotransmission // *Br. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 180. P. 168–173.
43. Sutker P., Uddo M., Brailey K. et al. Psychological symptoms and psychiatric diagnoses in Operation Desert Storm troops serving graves registration duty // *J. Trauma Stress.* 1994. N 2. P. 159–171.
44. Svec F., Porter J.R. The actions of exogenous dehydroepiandrosterone in experimental animals and humans // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1998. Vol. 218. P. 174–191.
45. Yehuda R., Boisoneau D., Lowy M.T., Giller E.L. Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without post-traumatic stress disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1995. Vol. 52. P. 583–593.
46. Yehuda R., Brand S., Golier J.A., Yang R.-K. Clinical correlates of DHEA associated with post-traumatic stress disorder // *Acta Psychiatr. Scand.* 2006. Vol. 114, N 3. P. 187–193.
47. Yehuda R., Levengood R.A., Schmeidler J. et al. Increased pituitary activation following metyrapone administration in post-traumatic stress disorder // *Psychoneuroendocrinology.* 1996. Vol. 21. P. 1–16.
48. Yehuda R., Lowy M.T., Southwick S.M. et al. Lymphocyte glucocorticoid receptor number in posttraumatic stress disorder // *Am. J. Psychiatry.* 1991. Vol. 148, N 4. P. 499–504.
49. Yamauchi A., Takei I., Kasuga A. et al. Depression of dehydroepiandrosterone in Japanese diabetic men: comparison between non-insulin dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance // *Eur. J. Endocrinol.* 1996. Vol. 135. P. 101–104.
50. Wasserman D. A stress-vulnerability model and the development of the suicidal process // *Suicide, an unnecessary death.* London: Martin Dunitz, 2001. P. 13–27.
51. Wolkowitz O.M., Reus V.I., Roberts E. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression // *Biol. Psychiatry.* 1997. Vol. 41. P. 311–318.

ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ В ПСИХОПАТОЛОГИИ У ВЕТЕРАНОВ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ

С. А. Колов, Е. Ю. Шейченко

В обзоре обсуждаются исследования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у ветеранов боевых действий. Приведены основные сведения по физиологии и патофизиологии кортизола и дегидроэпиандростерона. Обсуждено нейротоксическое действие кортизола и нейропротективное действие дегидроэпиандростерона, а также их возможная роль в патогенезе расстройств у ветеранов боевых дей-

ствий. Отмечено недостаточное количество и противоречивость полученных экспериментальных данных для однозначных выводов о дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и значении этих нарушений в возникновении расстройств у комбатантов.

Ключевые слова: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, кортизол, дегидроэпиандростерон, комбатанты.

THE ROLE OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS DYSFUNCTION IN PSYCHOPATHOLOGY OF WAR VETERANS**S. A. Kolov, E. Yu. Sheichenko**

The authors review the investigations on hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in war veterans. The article presents basic information on physiology and pathophysiology of cortisol and dehydroepiandrosterone, and discusses the neurotoxic effect of cortisol and neuroprotective effect of dehydroepiandrosterone, as well as their possible role in the pathogenesis of disorders in war veterans. Existing experimental data

seem to be insufficient and contradictory and do not provide proper ground for conclusions concerning the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and its role in development of mental disorders in war veterans.

Key words: hypothalamic-pituitary-adrenal system, cortisol, dehydroepiandrosterone, combatants.

Колов Сергей Александрович – кандидат медицинских наук, врач-психотерапевт, Волгоградский областной клинический госпиталь ветеранов войн; e-mail: kind20@mail.ru; kolov@zmail.ru

Шейченко Екатерина Юрьевна – врач-эндокринолог, заместитель начальника госпиталя по клинико-экспертной работе, Волгоградский областной клинический госпиталь ветеранов войн; тел.: (8442) 39-9070