

Р.В. Кубасов

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

## Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды

*На основании анализа данных литературы изложены современные представления об изменениях функционирования эндокринной регуляции, происходящих под влиянием различных факторов внешней среды. Показано, что гипоталамо-гипофизарно-гонадная и тиреоидная ось эндокринной регуляции наряду с симпатoadренальным и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковым звеном играют важнейшую роль в ответ на экстремальные воздействия внешней среды и адаптацию организма. При этом в механизмах поддержания гомеостаза организма изменения гормональной секреции представляют собой своеобразный каскад тесно взаимосвязанных реакций. Изучение этих механизмов и выяснение их роли в патогенезе вызываемых нарушений — фундаментальная проблема биомедицинских исследований. Ее решение позволит совершенствовать способы профилактики и лечения заболеваний, обусловленных стрессом.*

**Ключевые слова:** эндокринная система, стресс, адаптация.

(Вестник РАМН. 2014; 9–10: 102–109)

102

В формировании регуляции механизма компенсации на различные экстремальные факторы, воздействующие на организм, эндокринной системе отводится одна из ведущих ролей. От изменений гормональной секреции зависит адекватность, характер приспособительных изменений организма, обеспечивающих восстановление и поддержание постоянства внутренней среды организма в целом [1, 2]. Активность любой железы внутренней секреции зависит от содержания ее гормона, секретируемого и циркулирующего в периферических тканях, что формирует общий принцип гомеостаза применительно к эндокринным железам [3, 4]. Чрезмерное повышение концентрации гормона в периферической системе циркуляции ингибирует деятельность трофоцитов и тропоцитов в гипоталамусе и гипофизе с соответствующим снижением секреции стимулирующих тропных гормонов (принцип обратной отрицательной связи в регуляции эндокринной системы) [5].

Экстремальные факторы различного рода, воздействующие на организм, запускают компенсаторно-адаптационные механизмы, которые соответствующим образом изменяют обмен веществ и функциональное состояние

органов и тканей. Однократное или кратковременное воздействие этих факторов, как правило, не приводит к стабильной перестройке механизмов регуляции гомеостаза, тогда как длительный и многократный стресс может стать основой стрессиндуцированного развития патологии [6].

Известно, что к одному из главных эндокринных звеньев в ответ на внешние воздействия и формирование адаптации организма относят активацию симпатoadrenalовой и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы [7, 8]. Однако и другие звенья эндокринной регуляции (гонадная, тиреоидная) играют далеко не последнюю роль в обеспечении адаптационного ответа организма на стрессорные воздействия [9, 10].

### Реакции симпатoadrenalового и гипоталамо-гипофизарно-адреналового звена эндокринной регуляции при стрессе

Симпатoadrenalовое звено (действующие вещества — катехоламины, серотониноподобные вещества) влияет на обмен веществ и энергии и формирует процессы

R.V. Koubassov

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

## Hormonal Changes in Response to Extreme Environment Factors

*In this paper presented current state about hormonal changes in sympathetic-adrenal, hypophysis-adrenal, hypophysis-gonads and thyroid levels from extreme environment factors. It's shown that hypophysis gonads and thyroid endocrine links along with sympathetic adrenal, hypophysis adrenal axes are very important relevance in response to extreme environment factors and organism adaptation. In this time a hormonal secretion changes corresponds as interrelated reactions cascade in mechanisms of homeostasis maintenance. A studying of this mechanisms and revealing of its role in stress pathogenesis is fundamental biomedical investigation task. A problem solving allow to perfect prophylactic and treatment methods against stress diseases.*

**Key words:** endocrine system, stress, adaptation.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 9–10: 102–109)

кратковременной (срочной) адаптации. Катехоламины относят к стрессреализующей части этого звена, а серотонин — к стресслимитирующей. Дисбаланс между секрецией этих веществ служит одним из патогенетических механизмов нарушения реализации адаптивных процессов. Гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальное звено (действующие вещества — кортикотропин-рилизинг гормоны, адренкортикотропный гормон, глюкокортикоиды) активизирует в организме процессы долговременной адаптации [11, 12]. При чрезмерном продолжительном воздействии повреждающих факторов окружающей среды возникают нарушения функционирования в этих системах. Среди основных проявлений их излишней активации выделяют следующие: гиперсекреция биологически активных веществ, возникновение резистентности к ним клеток-мишеней, повреждение механизма обратной связи в регуляции [13].

С точки зрения физиологии, каждый отдельный стимул вызывает комплексный нейроэндокринный ответ, направленный на преодоление экстраординарных обстоятельств. На сегодняшний день известно, что симпатoadреналовая и гипофизарно-надпочечниковая ось формируют неспецифический ответ на воздействие, являются общими и необходимыми элементами в широком ряду стимулов [14]. Однако сама природа стрессора, индивидуальная оценка возникшей стрессовой ситуации, стратегия поведения субъекта в течение стресса все-таки обуславливают присутствие специфического компонента в реакции организма [15, 16].

Под влиянием стрессора происходит активное выделение кортиколиберина гипоталамуса, что приводит к усилению секреции адренкортикотропного гормона (АКТГ) из гипофиза и, соответственно, глюкокортикоидов из надпочечников. Одновременно под влиянием психологического компонента при восприятии стрессора возникает активация кортико-либериновой системы миндалевидного комплекса [17]. Таким образом, на первичном этапе развития стресса ключевую роль играет кортиколиберин, запуская каскад биохимических реакций и интегрируя дальнейшие защитные адаптационные процессы путем взаимодействия со всеми медиаторами и гормональными посредниками, образующими стресс-активационную и стресслимитирующую системы [18].

АКТГ — это пептид, который продуцируют клетки переднего гипофиза в ответ на действие кортикотропин-рилизинг гормонов. Влияние кортикотропин-рилизинг гормонов на выброс АКТГ увеличивается другими гипоталамическими гормонами (вазопрессин), активность которых зависит от стимулирующего или ингибирующего действия таких активных веществ, как ацетилхолин, катехоламины, допамин, серотонин, цитокины. На периферии эффекторным органом-мишенью АКТГ являются клетки коры надпочечников. АКТГ стимулирует синтез и секрецию глюкокортикоидов (ГК) и в меньшей степени минералкортикоидов и адреналовых андрогенов [19].

Конечные гормоны гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) — ГК — в стрессовой ситуации играют ключевую модулирующую роль, приводя организм в наиболее адекватное данной ситуации состояние. Они регулируют множество центральных и периферических функций. На уровне центральной нервной системы (ЦНС) ГК по механизму обратной связи угнетают кортиколиберин. Метаболический эффект ГК оказывают путем подготовки организма к мобилизации энергетических ресурсов. ГК изменяют процессы углеводного, липидного, белкового и электролитного обмена. Помимо этого, ГК

регулируют развитие и дифференцировку клеток, изменения генной активности, оказывают модулирующее действие на иммунитет и на многие специфические реакции, развивающиеся в ответ на действие раздражителей [20].

Показано, что сбалансированная активация стрессреализующих (симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой) и стресслимитирующих (допамин- и серотонинергической, антиоксидантной) систем определяет развитие адекватного адаптационного ответа на внешние воздействия [21].

### Реакции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при стрессе

Эндокринную регуляцию деятельности репродуктивной функции осуществляет гипоталамо-гипофизарно-гонадная система (ГГГС). Центральное звено регуляции представлено на гипоталамическом (гонадотропин-рилизинг гормоны, допамин) и гипофизарном уровне (лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, пролактин), а периферическое звено — стероид-продуцирующими железами (гонады, надпочечники), которые синтезируют и секретируют тестостерон, эстрадиол и прогестерон. В свою очередь, секреция гонадотропин-рилизинг гормонов зависит от нейроаминов (норадреналин, серотонин, ацетилхолин) или от содержания в крови половых стероидных гормонов [22].

Помимо основного предназначения гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, заключающегося в регуляции репродуктивной функции, ГГГС играет важную роль в обеспечении адаптации организма в ответ на воздействие экстремальных факторов окружающей среды. Снижение или увеличение биосинтеза, секреции и, соответственно, содержания гормонов ГГГС в ответ на экстремальные воздействия имеет определенное функциональное значение в поддержке адекватного ответа организма [23].

ГГГС находится в тесных взаимоотношениях с ГГАС. Активирующаяся при стрессе ГГАС оказывает непосредственное влияние на ГГГС, вступая с ней в реципрокные отношения [24]. С другой стороны, показано, что половые стероиды модулируют действие норадреналина, допамина и серотонина. Совместное участие моноаминов и половых стероидов регулирует деятельность циклического центра секреции и выделения гонадотропинов, составляя основу формирования адаптивного (полового, пищевого и агрессивного-оборонительного) поведения, включая и стресс-реакции [25]. Таким образом, синергические и антагонистические корреляции между ГГГС и ГГАС определяют изменения репродуктивной функции и реализации адаптации при стрессе [26].

### Гонадотропные гормоны ЛГ и ФСГ

Активацию секреции лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в гипофизе осуществляют соответствующие гипоталамические рилизинг-гормоны: лю- (ЛГ-РГ) и фолликулолиберин (ФСГ-РГ), причем известно, что ЛГ-РГ может стимулировать продукцию не только ЛГ, но и ФСГ [27].

При стрессовых состояниях различного генеза первоначально концентрация ЛГ и ФСГ повышается, вероятно, за счет стимулирующего влияния кортикотропин-рилизинг гормона [28]. Среди других, не менее значимых гормонов, модулирующих первоначальное повышение гонадотропи-

нов, следует выделить пролактин и тиреотропин-рилизинг гормон [29]. Однако в дальнейшем происходит угнетение секреции ЛГ и ФСГ за счет повышения содержания ГК в крови. Механизм действия связан с влиянием стероидов (в т.ч. и половых) на дифференцировку гонадотрофов гипофиза опосредованно через катехоламины [30].

**Пролактин** — один из наиболее древних гормонов гипофиза, основная функция которого состоит в стимуляции лактации. Однако пролактин представлен в достаточных количествах и в мужском организме. Рецепторы к пролактину присутствуют в клетках большинства тканей, следовательно, его роль в организме чрезвычайно многогранна: пролактин участвует практически во всех регуляторных процессах, оказывая синергетический либо антагонистический эффект на биологически активные вещества [31].

Известно об антистрессорной роли пролактина. Он препятствует развитию стрессиндуцированных катаболических реакций, опосредованных гиперсекрецией ГК. При экстремальном воздействии различных факторов, способствующих развитию стресса, происходит изменение содержания пролактина в крови, и его динамика во многом зависит от продолжительности и интенсивности этого воздействия [32]. При моделировании стрессового состояния происходит значительное повышение концентрации пролактина, что нивелирует катаболический эффект ГК. Однако при продолжающемся воздействии стрессора ГК, интенсивно продуцируемые за счет активации ГГАС, подавляют секрецию пролактина вплоть до полной ее блокировки [33]. Таким образом, происходит выключение одного из важнейших компенсаторных звеньев с соответствующими предпосылками к развитию стресса.

Такая динамика содержания пролактина (изначально выраженная в повышении уровня гормона на фоне воздействия стресс-факторов и последующее его снижение при условии продолжающегося влияния повреждающего фактора) была зарегистрирована при изучении патологических стрессовых состояний различного генеза, таких как перегрев, курение, действие этанола, травмы и заболевания внутренних органов, иммобилизация, чрезмерная физическая нагрузка [34, 35].

Существуют веские доказательства того, что в увеличении секреции пролактина на начальных этапах ответа к стрессовой ситуации одним из исключительных звеньев является действие тироксина совместно с серотонином [36].

ГК обладают дозозависимым эффектом на концентрацию пролактина в крови: низкие дозы кортизола стимулируют освобождение пролактина, а высокие — угнетают. Механизм действия здесь связан с влиянием ГК через катехоламины, у которых активируются рецепторы к стероидам при стрессе, на дифференцировку лактотрофов гипофиза и, соответственно, синтез пролактина [37].

С другой стороны, повышение уровня пролактина усиливает освобождение кортикотропин-рилизинг фактора клетками гипоталамуса с соответствующим синтезом АКГ и в последующем ГК, необходимых для формирования ответа организма на экстремальные воздействия [38]. Также обнаружена стимулирующая роль пролактина в продукции кортикостерона путем непосредственного прямого воздействия на клетки сетчатой зоны коры надпочечников [39]. Таким образом, пролактин поддерживает определенный, сбалансированный уровень основных стресс-гормонов (ГК) для формирования адаптации.

Пролактин имеет выраженный иммуномодулирующий эффект, что связано с наличием рецепторов к данному гормону практически на всех клетках иммунной системы [40].

В рамках звена антигенной защиты иммунной системы известна роль пролактина в повышении фагоцитарной активности макрофагов, стимуляции гуморального и клеточно-опосредованного иммунного ответа [41]. С другой стороны, пролактин влияет на пролиферацию иммунокомпетентных клеток и продукцию ими цитокинов (в частности, интерлейкина 1, 10, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), участвующих в ответе на воздействие экстремальных стрессорных факторов и адаптационных процессов организма [42]. Известно об исключительной роли пролактина в некоторых звеньях анти- и ноцицептивного ответа при различных повреждающих воздействиях [43]. При травматических повреждениях пролактин активно участвует в репаративных, пластических процессах [44]. Пролактин — одно из звеньев в процессах терморегуляции при стрессе. Повышение его содержания балансирует работу центра терморегуляции, препятствуя развитию гипертермии [45].

Половые стероидные гормоны играют одну из важнейших ролей в системе нормального функционирования организма в целом. Помимо обеспечения функционирования репродуктивной системы они определяют рост и развитие организма, участвуют в процессах дифференцировки различных тканей, обладают протекторным эффектом по отношению к клеткам, замедляют процессы старения. В сферу действия половых стероидов вовлечены такие системные реакции, как настроение, проявление умственных способностей, состояние памяти, физическая активность и выносливость [46].

**Тестостерон** — основной половой стероид, обеспечивающий репродуктивную функцию в мужском организме. С другой стороны, являясь анаболическим гормоном, он обеспечивает регуляцию пластических и репаративных процессов [47]. В ЦНС тестостерон и его метаболиты выполняют роль нейростероидов. Доказано их участие в формировании обучения, памяти, социально-поведенческой мотивации [48]. Тестостерон способствует поддержанию адекватного ответа организма на стрессовые воздействия. В экспериментах на животных установлено, что тестостерон ингибирует гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальный ответ на стресс, тогда как эстрогены облегчают его [49]. Доказано, что стресс у животных вызывает подавление синтеза тестостерона и сперматогенеза за счет блокады гонадотропных рецепторов и, следовательно, отсутствия выброса ЛГ и ФСГ, что приводит к остановке секреции тестостерона и гаметогенеза [50]. С другой стороны, угнетение секреции тестостерона при хроническом воздействии экстремальных внешних факторов возможно и независимо от высокого содержания ЛГ за счет снижения чувствительности семенников к активирующему действию тропных гормонов [51].

Изменение функции гонад при стрессе во многом зависит от продолжительности воздействия экстремального фактора, его природы, исходного состояния организма. Эти факторы могут непосредственно затрагивать как центральное, так и периферическое звено не только ГГАС, но и других систем регуляции ответа, формируя определенный патогенетический механизм повреждения [52].

Продолжительность действия стрессора — определяющий фактор для синтеза тестостерона. В экспериментах на животных сочетание стресса с активной физической нагрузкой в первое время от момента воздействия демонстрирует повышение содержания циркулирующего в крови тестостерона, однако при продолжающемся действии стрессора происходит его снижение [53]. Первоначальное увеличение выброса тестостерона при стрессе в большей степени может быть связано с активацией

ГГС, активным выбросом гонадолиберина и, соответственно, ЛГ. Аналогичные изменения концентрации тестостерона наблюдали при экспериментальном модулировании стресса, связанного с повышением температуры окружающей среды [54]. В дальнейшем в этом процессе начинает участвовать симпатoadреналовое звено (механизмы срочной адаптации), активные вещества которого оказывают ингибирующее действие на секрецию тестостерона [55]. При включении аденокортикального звена блокируются рецепторы на клетках Лейдига, синтезирующих тестостерон, подверженных воздействию ГК [56]. В то же время АКТГ, оказывающий стимулирующий эффект на нейроны, секретирующие гонадолиберин, способствует усиленной продукции гонадотропинов [57]. В связи с этим возникает парадоксальный эффект: на фоне повышения содержания в крови ЛГ происходит дальнейшее существенное снижение уровня тестостерона [58]. Аналогичные реакции в ГГС происходят и у человека. Показано, что продолжительные физические тренировки или нагрузки увеличивают уровень кортизола при неизменном ЛГ с одновременным снижением концентрации тестостерона у мужчин [59].

При моделировании стрессового состояния со сниженной физической нагрузкой (иммобилизация) снижение секреции тестостерона происходит по иному патогенетическому пути. В этом случае кортиколиберин блокирует люлибериновые клетки, что, соответственно, приводит к ингибированию синтеза ЛГ и тестостерона. Одним из возможных механизмов снижения содержания тестостерона, не связанным с секрецией гонадотропинов, считают сдвиг метаболизма в сторону катаболических процессов над анаболическими в результате гиперсекреции кортизола [60].

**Прогестерон** — активный стероидный гормон, оказывающий разнообразные метаболические эффекты в организме. Функциональная роль прогестерона распространена далеко за пределы регуляции системы репродукции. Он оказывает релаксирующее, спазмолитическое действие на гладкие миоциты сосудов, большинства органов, снижает риск развития сосудистых атеросклеротических изменений. Кроме того, прогестерон и его метаболиты (аллопрегнанолаон и прегненолаон) входят в т.н. группу гормонов-нейростероидов, которые принимают непосредственное участие в функционировании и биосинтезе различных мозговых структур (гипоталамус, гипофиз, мозжечок и другие отделы) [61]. Они, являясь агонистами  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и связываясь с ее рецепторами в структурах мозга, могут проявлять как седативные качества (сонливость, снижение чувства тревоги), так и оказывать противоположный эффект (бессонница, раздражительность, агрессия, потеря контроля). Эффекторное действие прогестерона и его производных также выражается во влиянии на когнитивную функцию, память, эмоции, сексуальное поведение, температуру тела, в антиноцицептивном ответе [62, 63].

Прогестерон способен взаимодействовать не только с собственными рецепторами, но и с рецепторами других гормонов, оказывая стимулирующий либо ингибирующий эффект. Так, известна его роль в блокировании действия ГК [64]. Физиологические концентрации прогестерона активируют рецепторы к ЛГ в клетках Лейдига и тем самым стимулируют секрецию тестостерона [65]. При экспериментальном создании условий гиперпрогестеронемии происходит угнетение секреции тестостерона, эстрадиола, пролактина, ЛГ, ФСГ, в то время как влияние на гормоны щитовидной железы не установлено [66].

На начальных этапах возникновения стресса синтез прогестерона инициируется посредством АКТГ, к которому существуют специфические рецепторы [67]. Также большой вклад в стимулирование его секреции вносят половые стероидные гормоны тестикулярного либо надпочечникового (эстрадиол) происхождения, которые обеспечивают рецептивность клеток к прогестерону, индуцируя их экспрессию [68, 69].

**Эстрогены**, как и другие стероидные гормоны, имеют многогранное значение в жизнедеятельности организма. Эндокринная роль эстрадиола связана с осуществлением обратной связи с гонадотропинами, поскольку он в большей мере, чем тестостерон и прогестерон, ингибирует секрецию ЛГ и ФСГ [70]. Помимо непосредственного участия в функционировании системы репродукции, они обладают неспецифическим, антистрессорным действием. Хорошо известно об участии эстрогенов в обеспечении функционирования различных отделов ЦНС и, соответственно, поддержании оптимального состояния организма. Эстрогены, влияя на многие участки головного мозга (серотонин-, допамин-, холин-, норадреналинергическую систему), обеспечивают различные его функции. Эстрогены модулируют степень тяжести аффективных, депрессивных состояний, участвуют в формировании познавательной функции обучения, памяти. Наличие рецепторов к эстрогенам в мозжечке доказало участие их в координации локомоторной активности [71]. Нарушение секреции эстрогенов — одно из патогенетических звеньев в формировании психопатологических отклонений, от депрессивных состояний до агрессивного и асоциального поведения [72]. Известно также участие эстрогенов в ноцицептивном ответе [73].

Эстрогены обладают нейропротекторным эффектом. Защитное действие обусловлено их способностью блокировать рецепторы свободных радикалов, усиленно образующихся при стрессовых ситуациях различного генеза. Кроме того, предполагают, что эстрогены способны ингибировать процессы апоптоза нервных клеток при стрессе, тем самым сохраняя их количество в условиях массовой гибели под воздействием повреждающих факторов [74]. Наконец, наличие или отсутствие этих гормонов вносит вклад в непрерывную регуляцию нейрогенеза в течение всей жизни, замедляя процессы старения мозга [75].

Эстрадиол оказывает модулирующий эффект на секрецию стресс-гормонов. При стрессе именно эстрогены (а не андрогены) наиболее реактивны. Показана прямая зависимость содержания эстрадиола и увеличения концентрации кортизола на начальных этапах развития стресса, что служит одним из механизмов реализации нейропротекторного эффекта [76]. При этом повышение содержания эстрадиола тормозит чрезмерный выброс кортизола [77]. Однако дальнейшее воздействие стрессовых факторов и, соответственно, гиперсекреция кортизола блокируют образование эстрадиола [78].

Таким образом, гормоны ГГС эндокринной регуляции, помимо своего основного предназначения, заключающегося в обеспечении функционирования системы репродукции, играют важнейшую роль в ответе на экстремальные воздействия внешней среды и адаптации организма.

#### Реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при стрессе

Тиреоидные гормоны (тироксин —  $T_4$ , трийодтиронин —  $T_3$ ) вызывают в организме многообразные физиологиче-

ские эффекты. Они необходимы для обеспечения процессов роста и развития организма, дифференцировки тканей, регуляции обмена веществ и энергии, поддержания определенного уровня активности функциональных систем организма, развития адаптационных реакций [79].

Многообразные эффекты действия тиреоидных гормонов в организме обусловлены наличием клеточных рецепторов к ним практически во всех органах и тканях. При этом существующие рецепторы являются специфичными как к  $T_4$ , так и к  $T_3$ . Это дает основание считать, что  $T_4$  занимает свою биологическую нишу в системе гормональной регуляции функций организма, являясь не только транспортной формой, прогормоном для  $T_3$  [80, 81].

Главная точка приложения для трийодтиронина — ДНК в комплексе со своими рецепторами ядра клеток. Здесь  $T_3$  активирует транскрипцию, синтез РНК и белков-ферментов, участвующих в важнейших метаболических реакциях организма, в т.ч. и при стрессе; при его непосредственном и незаменимом участии происходят процессы пролиферации и дифференцировки клеток [82].

К одному из важнейших эффектов тиреоидных гормонов относят их способность оказывать перmissive (разрешающее) действие в отношении чувствительности тканей организма к действию катехоламинов, т.е.  $T_3$  и  $T_4$  повышают чувствительность адренорецепторов к норадреналину и адреналину и увеличивают плотность некоторых адренорецепторов на поверхности клеток [83].

Изменения в тиреоидной системе регуляции тесно взаимосвязаны с ГГАС и ГГГС. Вероятной причиной этого служит наличие общих центральных механизмов регуляции. Функции тиреоидной, адреналовой и половой системы регулируются тропными гормонами передней доли гипофиза. Однако тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ, тиролиберин) гипоталамуса играет роль стимулятора не только тиреотропного гормона (ТТГ), но и АКТГ, гонадотропных гормонов, пролактина гипофиза [84]. Предполагают, что ТРГ может выполнять функцию своеобразного универсального регулятора тропных клеток передней доли гипофиза [85].

Действие тиреоидных гормонов и точка приложения на различные звенья эндокринной регуляции зависят от их концентрации. Уровень тироксина в пределах физиологической нормы стимулирует образование половых гормонов в гонадах [86]. При гипертироксинемии происходит угнетение синтеза тестостерона в гонадах, но при этом — усиление выработки стероидов (в т.ч. и половых) в надпочечниках [87]. Одновременно при таком состоянии возникает усиление ароматизации тестостерона, что приводит к существенному повышению концентрации эстрадиола и снижению содержания тестостерона. При этом значимо возрастает уровень прогестерона за счет его усиленного превращения холестерина в прегненолон. Как предполагают, эта реакция происходит при синергичном влиянии пролактина и ЛГ, секреция которых повышается. Снижение уровня тиреоидных гормонов в организме замедляет биосинтез половых стероидных гормонов преимущественно за счет воздействия на гипоталамическое звено регуляции вследствие ингибирования гонадотропин-либеринов [88].

В то же время изменение гормонального фона половых стероидов оказывает существенное биологическое воздействие на щитовидную железу. При этом механизм действия различных половых стероидов на функционирование и регуляцию работы щитовидной железы неодинаков. Так, известно, что повышенный уровень тестостерона усиливает образование тироксина за счет прямого влияния на щитовидную железу, минуя гипоталамо-гипофизарный уровень, поскольку щитовидная

железа содержит рецепторы к тестостерону. Повышение концентрации тестостерона в крови ускоряет процесс превращения тироксина в трийодтиронин за счет активации йодтиронин-дейодиназы [89].

Повышенное содержание эстрогенов оказывают выраженные стимулирующее действие на биосинтез тиреоидных гормонов, реализация которого происходит двумя путями: на центральном (гипоталамо-гипофизарном) и периферическом уровне. Экспериментально доказано, что гиперэстрогемия повышает чувствительность тиреотрофов гипофиза к тиролиберину. В то же время повышение содержания эстрадиола увеличивает концентрацию тиреоидных гормонов в сыворотке крови за счет активации рецепторов в щитовидной железе [90].

Состояния, связанные с изменениями в активности регуляторных стрессорных систем (при остром или хроническом стрессе, посттравматических стрессовых расстройствах, изменениях физической нагрузки), влияют и на функционирование гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси эндокринной регуляции [91].

В системе краткосрочной адаптации серотонин оказывают ингибирующий эффект на секрецию тиролиберина и, соответственно, тиреотропного гормона, а норадреналин оказывает стимулирующее воздействие. В свою очередь, тиреоидные гормоны снижают выработку серотонина и норадреналина [92]. С другой стороны, повышение концентрации АКТГ, активация секреции кортизола (вещества долговременной адаптации) при психотравмирующей ситуации приводят к снижению выработки гормонов щитовидной железы, в частности тироксина [93].

## Заключение

Анализ данных литературы показал, что гормоны гипоталамо-гипофизарно-гонадной и тиреоидной оси эндокринной регуляции наряду с симпатoadреналовым и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковым звеном эндокринной регуляции играют важнейшую роль в ответе на экстремальные воздействия внешней среды и адаптации организма.

В механизмах регуляции гомеостаза организма для обеспечения адаптации в ответ на стрессорные воздействия изменения гормональной секреции представляют собой своеобразный каскад тесно взаимосвязанных реакций. Дисфункция в каком-либо звене требует включения резервных возможностей организма. Выяснение этих механизмов и их роли в патогенезе вызываемых нарушений — фундаментальная проблема биомедицинских исследований. Ее решение позволит совершенствовать способы профилактики и лечения заболеваний, в развитии которых стрессорный фактор играет определенную роль. Разработка и дополнительное использование препаратов, активирующих адаптацию к действию повреждающих факторов и поддерживающих основные параметры гомеостаза, значительно повысят эффективность основных терапевтических мероприятий при лечении этих заболеваний. Применение этих средств обеспечит эффект, приближенный к естественному, благоприятному течению заболевания.

## Конфликт интересов

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меерсон Ф.З. О «цене» адаптации. *Патол. физиология и экспериментальная терапия*. 1986; 3: 9–19.
2. Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu. Rev. Physiol.* 2005; 67: 259–284.
3. Горизонтов П.Д. Гомеостаз. *М.: Медицина*. 1981. 576 с.
4. Daniels D., Fluharty S.J. Neuroendocrinology of Body Fluid Homeostasis. Hormones, Brain and Behavior. Second Edition. D.W. Pfaff, A.P. Arnold, S.E. Fahrbach (eds.). USA: *Academic Press*. 2009. P. 259–289.
5. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология: Руководство. СПб.: *Путер*. 2002. 576 с.
6. Larzelere M.M., Jones G.N. Stress and health. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2008; 35 (4): 839–856.
7. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Изд. 3-е, доп. *Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та*. 1990. 223 с.
8. Selye H. Stress without distress. *Philadelphia, USA: Lippincott*. 1974. 171 p.
9. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. *М.: Медпрактика-М*. 2007. 312 с.
10. Cameron J.L. Stress and Reproduction. *Encyclopedia of Hormones*. H.L. Henry, A.W. Norman (eds.). USA: *Academic Press*. 2003. P. 433–438.
11. Хныченко Л.К., Сапронов Н.С. Стресс и его роль в развитии патологических процессов. *Обзоры по клинической фармакологии и терапии*. 2003; 3: 2–15.
12. Eiden L.E. Neuropeptide-Catecholamine Interactions in Stress. A New Era of Catecholamines in the Laboratory and Clinic. USA, *Elsevier Inc*. 2013; 68: 399–404.
13. Kino T., Charmandari E., Chrousos G.P. Disorders of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System. Handbook of Neuroendocrinology. G. Fink, D.W. Pfaff, J. Levine (eds.). USA, NY: *Academic Press*. 2012. P. 639–657.
14. McCarty R., Pacak K. Alarm Phase and General Adaptation Syndrome. *Encyclopedia of Stress*. Second Edition. G. Fink (ed.). USA: *Academic Press*. 2007. P. 119–123.
15. Summers C.H. Mechanisms for quick and variable responses. *Brain Behav. Evol.* 2001; 57 (5): 283–292.
16. Armario A., Martí O., Vallès A., Dal-Zotto S., Ons S. Long-term effects of a single exposure to immobilization on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: neurobiologic mechanisms. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004; 1018: 162–172.
17. Arendt D.H., Smith J.P., Bastida C.C., Prasad M.S., Oliver K.D., Eyster K.M., Summers T.R., Delville Y. and Summers C.H. Contrasting hippocampal and amygdalar expression of genes related to neural plasticity during escape from social aggression. *Physiol. Behav.* 2012; 107 (5): 670–679.
18. Aguilera G., Kiss A., Liu Y., Kamitakahara A. Negative regulation of corticotropin releasing factor expression and limitation of stress response. *Stress*. 2007; 10 (2): 153–161.
19. Ronan P.J., Summers C.H. Molecular signaling and translational significance of the corticotropin releasing factor system. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2011; 98: 235–292.
20. Pearson-Murphy B.E. Glucocorticoids, Overview. *Encyclopedia of Stress* (Second Edition). G. Fink (ed.). USA: *Academic Press*. 2007. P. 198–210.
21. Jiang X., Wang J., Luo T., Li Q. Impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its feedback regulation in serotonin transporter knockout mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34 (3): 317–331.
22. Melmed S., Polonsky K.S., Reed Larsen P., Kronenberg H.M. Williams Textbook of Endocrinology. USA: *Elsevier Saunders*. 2011. 1816 p.
23. Амтиславская Т.Г., Попова Н.К. Нейроэндокринные механизмы регуляции полового мотивационного поведения самцов: эффекты неблагоприятных воздействий в разные периоды онтогенеза. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2009; 2: 3–21.
24. Gray M., Bingham B., Viau V. A comparison of two repeated restraint stress paradigms on hypothalamic-pituitary-adrenal axis habituation, gonadal status and central neuropeptide expression in adult male rats. *J. Neuroendocrinology*. 2010; 22 (2): 92–101.
25. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Половые стероиды и моноамины в системе нейроэндокринной регуляции миндалевидного комплекса мозга. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2011; 97 (5): 483–491.
26. Retana-Marquez S., Bonilla-Jaime H., Vazquez-Palacios G., Martínez-García G.R. and Velázquez-Moctezuma J. Changes in masculine sexual behavior, corticosterone and testosterone in response to acute and chronic stress in male rats. *Horm. Behav.* 2003; 44 (4): 327–337.
27. McCann S.M., Karanth S., Mastronardi C.A., Les Dees W., Childs G., Miller B., Sower S., Yu W.H. Control of Gonadotropin Secretion by Follicle-Stimulating Hormone-Releasing Factor, Luteinizing Hormone-Releasing Hormone, and Leptin. *Arch. Med. Res.* 2001; 32 (6): 476–485.
28. Ariza Traslaviña G.A., Franci C.R. The CRH-R1 receptor mediates luteinizing hormone, prolactin, corticosterone and progesterone secretion induced by restraint stress in estrogen-primed rats. *Brain Res.* 2011; 1421 (3): 11–19.
29. Brizio-Molteni L., Molteni A., Warpeha R.L., Angelats J., Lewis N., Fors E.M. Prolactin, corticotropin, and gonadotropin concentrations following thermal injury in adults. *J. Trauma*. 1984; 24 (1): 1–7.
30. Mahesh V.B., Brann D.W. Neuroendocrine mechanisms underlying the control of gonadotropin secretion by steroids. *Steroids*. 1998; 63 (5–6): 252–256.
31. Ben-Jonathan N. Prolactin (PRL). *Encyclopedia of Hormones*. H.L. Henry, A.W. Norman (eds.). USA: *Academic Press*. 2003. P. 263–269.
32. Tolis G., Rombopoulos G., Kaltsas D., Katounda E., Kaltzidou V., Angelopoulos N. Prolactin and Stress. *Encyclopedia of Stress*. Second Edition. G. Fink (ed.). USA: *Academic Press*. 2007. P. 231–233.
33. Onaka T., Takayanagi Y., Leng G. Metabolic and stress-related roles of prolactin-releasing peptide. *Trends Endocrinol. & Metabolism*. 2010; 21 (5): 287–293.
34. Eijsbouts A., van den Hoogen F., Laan R., Sweep C.G., Hermus A.R., van de Putte L.B. Decreased prolactin response to hypoglycaemia in patients with rheumatoid arthritis: correlation with disease activity. *Rheum. Dis.* 2005; 64 (3): 433–437.
35. Jiménez-Ortega V., Cardinali D.P., Cano P., Fernandez-Mateos P., Reyes-Toso C., Esquifino A. Effect of Ethanol on 24-h Hormonal Changes in Prolactin Release Mechanisms in Growing Male Rats. *Endocrine*. 2006; 30 (3): 269–278.
36. Ramalho M.J., Reis L.C., Antunes-Rodrigues J., Nonaka K.O., De C. Reduced prolactin release during immobilization stress in thyrotoxic rats: role of the central serotonergic system. *Horm. Metab. Res.* 1995; 27 (3): 121–125.
37. Isobe K., Yukimasa N., Nakai T., Takuwa Y. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide induces gene expression of the catecholamine synthesizing enzymes, tyrosine hydroxylase and dopamine β hydroxylase, through 3', 5'-cyclic adenosine monophosphate- and protein kinase C-dependent mechanisms in cultured porcine adrenal medullary chromaffin cells. *Neuropeptides*. 1996; 30 (2): 167–175.
38. Ohiwa N., Chang H., Saito T., Onaka T, Fujikawa T., Soya H. Possible inhibitory role of prolactin-releasing peptide for ACTH release associated with running stress. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 292: 497–504.

39. Chang L.L., Lo M.Y., Kan S.F., Huang W.Y. Direct effects of prolactin on corticosterone release by zona fasciculata reticularis cells from male rats. *J. Cell. Biochem.* 1999; 74 (4): 563–572.
40. Yu-Lee L. Prolactin modulation of immune and inflammatory responses. *Recent Prog. Horm Res.* 2002; 57: 435–455.  
Немирович-Данченко Е.А., Фомичева Е.Е. Влияние пролактина на изменение концентрации кортикостерона в крови и интенсивность иммунологических реакций у крыс при стрессе. *Медицинская иммунология.* 2002; 4–5: 613–618.
41. Redelman D., Welniak L.A., Taub D., Murphy W.J. Neuroendocrine hormones such as growth hormone and prolactin are integral members of the immunological cytokine network. *Cell. Immunol.* 2008; 252 (1–2): 111–121.
42. Kalliomäki M., Pertovara A., Brandt A., Wei H., Pietila P., Kalmari J., Xu M., Kalso E., Panula P. Prolactin-releasing peptide affects pain, allodynia and autonomic reflexes through medullary mechanisms. *Neuropharmacology.* 2004; 46 (3): 412–424.
43. Wildburger R., Zarkovic N., Tonkovic G., Skoric T., Frech S., Hartleb M., Loncaric I., Zarkovic K. Post-traumatic hormonal disturbances: prolactin as a link between head injury and enhanced osteogenesis. *J. Endocrinol. Invest.* 1998; 21 (2): 78–86.
44. Vigas M., Celko J., Koska J. Role of body temperature in exercise-induced growth hormone and prolactin release in non-trained and physically fit subjects. *Endocr. Regul.* 2000; 34 (4): 175–180.
45. Бабичев В.Н. Нейроэндокринный эффект половых гормонов. *Успехи физиологических наук.* 2005; 36 (1): 54–67.
46. Bardin C.W. The anabolic action of testosterone. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (1): 52–53.
47. Гончаров Н.П., Кацня Г.В., Нижник А.И. Дегидроэпиандростерон и функции мозга. *Вестник РАМН.* 2006; 6: 45–50.
48. Viau V., Meaney M.J. Alpha1 adrenoreceptors mediate the stimulatory effects of oestrogen on stress-related hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the female rat. *J. Neuroendocrinol.* 2004; 16 (1): 72–78.
49. Almeida S.A., Kempinas W.G., Lamano Carvalho T.L. Sexual behavior and fertility of male rats submitted to prolonged immobilization-induced stress. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000; 33 (3): 1105–1109.
50. Sankar B.R., Maran R.R., Sivakumar R., Govindarajulu P., Balasubramanian K. Chronic administration of corticosterone impairs LH signal transduction and steroidogenesis in rat Leydig cells. *J. Steroid Biochem.* 2000; 72 (3–4): 155–162.
51. López-Calderón A., Ariznavarreta C., González-Quijano M.I. Stress induced changes in testis function. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1991; 40 (1–3): 473–479.
52. Akinbami M.A., Philip G.H., Sridaran R., Mahesh V.B., Mann D.R. Expression of mRNA and proteins for testicular steroidogenic enzymes and brain and pituitary mRNA for glutamate receptors in rats exposed to immobilization stress. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1999; 70 (4–6): 143–149.
53. Bedrak E., Chap Z. Activity of LH receptor, LH-stimulated cyclic AMP and testosterone production in the Leydig cell of heat-acclimatized rats. *J. Endocrinol.* 1984; 102 (2): 167–173.
54. Selvage D.J., Lee S.Y., Parsons L.H., Seo D.O., Rivier C.L. A hypothalamic-testicular neural pathway is influenced by brain catecholamines, but not testicular blood flow. *Endocrinology.* 2004; 145 (4): 1750–1759.
55. Sasagawa I., Yazawa H., Suzuki Y., Nakada T. Stress and testicular germ cell apoptosis. *Arch Androl.* 2001; 47 (3): 211–216.
56. Miura M., Sasagawa I., Suzuki Y., Nakada T., Fujii J. Apoptosis and expression of apoptosis-related genes in the mouse testis following heat exposure. *Fertil. Steril.* 2002; 77 (4): 787–793.
57. Turner A.I., Canny B.J., Hobbs R.J., Bond J.D., Clarke I.J., Tilbrook A. Influence of sex and gonadal status of sheep on cortisol secretion in response to ACTH and on cortisol and LH secretion in response to stress: importance of different stressors. *J. Endocrinol.* 2002; 173 (1): 113–122.
58. Daly W., Seegers C.A., Rubin D.A., Dobridge J.D. and Hackney A.C. Relationship between stress hormones and testosterone with prolonged endurance exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2005; 93 (4): 375–380.
59. Orr T.E., Mann D.R. Effects of restraint stress on plasma LH and testosterone concentrations, Leydig cell LH/hCG receptors, and in vitro testicular steroidogenesis in adult rats. *Horm. Behav.* 1990; 24 (3): 324–341.
60. Labombarda F., Moumen Ghoumari A., Liere P., de Nicola A.F., Ghoumari A.M., Guennoun R. Neuroprotection by steroids after neurotrauma in organotypic spinal cord cultures: A key role for progesterone receptors and steroidal modulators of GABAA receptors. *Neuropharmacology.* 2013; 71: 46–55.
61. Schumacher M., Weill-Engerer S., Liere P., Robert F., Franklin R., Garcia-Segura L.M., Lambert J.J., Mayo W., Melcangi R.C., Parducz A., Suter U., Carelli C., Baulieu E.E., Akwa Y. Steroid hormones and neurosteroids in normal and pathological aging of the nervous system. *Progress in Neurobiology.* 2003; 71 (1): 3–29.
62. Deutsch E.R., Espinoza T.R., Atif F., Woodall E., Kaylor J., Wrigh D.W. Progesterone's role in neuroprotection, a review of the evidence. *Brain Res.* 2013; 1530 (12): 82–105.
63. Pedersen S.B., Kristensen K., Richelsen B. Anti-glucocorticoid effects of progesterone in vivo on rat adipose tissue metabolism. *Steroids.* 2003; 68 (6): 543–550.
64. El-Hefnawy T., Huhtaniemi I. Progesterone can participate in down-regulation of the luteinizing hormone receptor gene expression and function in cultured murine Leydig cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1998; 137 (2): 127–138.
65. Jeyaraj D.A., Mani Maran R.R., Aruldas M.M., Govindarajulu P. Progesterone induced modulations of serum hormonal profiles in adult male and female rats. *Endocr. Res.* 2001; 27 (1–2): 223–232.
66. Manna P.R., Jo Y., Stocco D.M. Regulation of Leydig cell steroidogenesis by extracellular signal-regulated kinase 1/2: role of protein kinase A and protein kinase C signaling. *J. Endocrinol.* 2007; 193: 53–63.
67. Kalil B., Leite C.M., Carvalho-Lima M., Anselmo-Franci J.A. Role of sex steroids in progesterone and corticosterone response to acute restraint stress in rats: sex differences. *Int. J. Biol. Stress.* 2013; 16 (4): 452–460.
68. Sá S.I., Pereira P.A., Malikov V., Madeira M.D. Role of estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  in the induction of progesterone receptors in hypothalamic ventromedial neurons. *Neuroscience.* 2013; 238 (15): 159–167.
69. Sánchez-Criado J.E., De Las Mulas J.M., Bellido C., Tena-Sempere M., Aguilar R., Blanco A. Biological role of pituitary estrogen receptors ER $\alpha$  and ER $\beta$  on progesterone receptor expression and action and on gonadotropin and prolactin secretion in the rat. *Neuroendocrinology.* 2004; 79 (5): 247–258.
70. Федотова Ю.О., Сапронов Н.С. Эффекты эстрогенов в центральной нервной системе. *Успехи физиологических наук.* 2007; 38 (2): 46–62.
71. Lee J.K., Imperato-McGinley J. Estrogen and the Male. *Encyclopedia of Endocrine Diseases.* L. Martini (ed.). USA: Elsevier Inc. 2004. P. 29–34.
72. Khan M.M., Dhandapani K.M., Zhang Q.G., Brann D.W. Estrogen regulation of spine density and excitatory synapses in rat prefrontal and somatosensory cerebral cortex. *Steroids.* 2013; 78 (6): 614–623.
73. Mann V., Huber C., Kogianni G., Collins F., Noble B. The antioxidant effect of estrogen and selective estrogen receptor modulators in the inhibition of osteocyte apoptosis in vitro. *Bone.* 2007; 40 (3): 674–684.

74. Карева Е.Н., Олейникова О.М., Панов В.О., Шимановский Н.Л., Скворцова В.И. Эстрогены и головной мозг. *Вестник ПAMH*. 2012; 2: 48–52.
75. Baker L.D., Asthana S., Cholerton B.A., Wilkinson C.W., Plymate S.R., Green P.S., Merriam G.R., Fishel M.A., Watson G.S., Cherrier M.M., Kletke M.L., Mehta P.D. and Craft S. Cognitive response to estradiol in postmenopausal women is modified by high cortisol. *Neurobiol. Aging*. 2012; 33 (4): 9–20.
76. Kerdelhué B., Andrews M.C., Zhao Y., Scholler R., Jones H.W. Short term changes in melatonin and cortisol serum levels after a single administration of estrogen to menopausal women. *Neuroendocrinol. Lett*. 2006; 27 (5): 659–664.
77. Pierce B.N., Clarke I.J., Turner A.I., Rivalland E.T., Tilbrook A.J. Cortisol disrupt the ability of estradiol-17 $\beta$  to induce the LH surge in ovariectomized ewes. *Domestic An. Endocrinol*. 2009; 36 (4): 202–208.
78. Семененя И.Н. Функциональное значение щитовидной железы. *Успехи физиологических наук*. 2004; 35 (2): 41–56.
79. Babych N.O., Antoniak H.L., Tymochko M.F., Snitynsky V.V. The effect of thyroxine on the enzymatic activity of the energy metabolism and antioxidant system in the neutrophilic granulocytes of piglets. *Fiziologicheskii Zhurnal*. 2000; 46 (3): 84–91.
80. Saicić Z.S., Mijalković D.N., Nikolić A.L. Effect of thyroxine on antioxidant defense system in the liver of different aged rats. *Physiol. Res*. 2006; 55 (5): 561–568.
81. Knopp J., Brtko J. Effect of 3, 5, 3'-triiodothyronine on cytosolic cAMP-dependent, cAMP-independent protein kinase and nuclear DNA-associated kinase activity in proliferating rat liver under different nutritional regimens. *J. Nutr. Biochem*. 1995; 6 (3): 145–150.
82. Daza F.J., Parrilla R., Martín-Requero A. Influence of thyroid status on hepatic alpha 1-adrenoreceptor responsiveness. *Am. J. Physiol*. 1997; 6 (1): 1065–1072.
83. Murao K., Imachi H., Cao W.M., Tokumitsu H., Inuzuka H., Wong N.C., Shupnik M.A., Kobayashi R., Ishida T. Role of calcium-calmodulin-dependent protein kinase cascade in thyrotropin (TSH)-releasing hormone induction of TSH and prolactin gene expression. *Endocrinology*. 2004; 145 (11): 4846–4852.
84. McLay R., Pan W., Kastin A.J. Effects of peptides on animal and human behavior: a review of studies published in the first twenty years of the journal *Peptides*. *Peptides*. 2001; 22 (12): 2181–2255.
85. Кубасов Р.В., Кубасова Е.Д. Математическое моделирование возрастных изменений межгормональных взаимоотношений гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной оси. *Экология человека*. 2007; 4: 45–50.
86. Zhao Y., Hou W.G., Zhu H.P., Zhao J., Wang R.A., Xu R.J., Zhang Y.Q. Expression of thyrotropin-releasing hormone receptors in rat testis and their role in isolated Leydig cells. *Cell. Tiss. Res*. 2008; 334 (2): 283–294.
87. Chiao Y.C., Lee H.Y., Wang S.W., Hwang J.J., Chien C.H., Huang S.W., Lu C.C., Chen J.J., Tsai S.C., Wang P.S. Regulation of thyroid hormones on the production of testosterone in rats. *J. Cell. Biochem*. 1999; 73 (4): 554–562.
88. Miyashita K., Murakami M., Iriuchijima T., Takeuchi T., Mori M. Regulation of rat liver type 1 iodothyronine deiodinase mRNA levels by testosterone. *Mol. Cell. Endocrinol*. 1995; 115 (2): 161–167.
89. Бабичев В.Н., Самсонов В.И. Активность системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа при изменении функционального состояния половых желез. *Проблемы эндокринологии*. 1977; 23 (2): 66–69.
90. Joffe R.T., Sokolov S.T. Thyroid hormones, the brain, and affective disorders. *J. Crit. Rev. Neurobiol*. 1994; 8 (2): 45–63.
91. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: *Медпрактика-М*. 2007. 312 с.
92. Tafet G.E., Bernadini R. Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2003; 27 (6): 893–903.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кубасов Роман Викторович**, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф СГМУ  
**Адрес:** 163061, Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51, **тел.:** +7 (8182) 24-22-65, **e-mail:** roman2001@gmail.com