

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

© Коллектив авторов, 2025

УДК 616.8-092

**Александренкова А.Н.<sup>1,2</sup>, Генералов В.О.<sup>2</sup>, Ободзинская Т.Е.<sup>2</sup>, Ключник Т.П.<sup>2</sup>, Морозов С.Г.<sup>1</sup>****Изменения стероидогенеза при психоневрологических заболеваниях как патологический аспект развития клинических феноменов**<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, Балтийская ул., д. 8;<sup>2</sup>Клиника «ПланетаМед», 117105, Москва, Россия, Варшавское ш., д. 13, стр. 2

Представленный обзор литературы посвящен рассмотрению стероидных гормонов как важного звена нейро-иммуноэндокринной системы регуляции, отвечающего за адаптацию организма на физиологическом и поведенческом уровнях. Освещаются нейробиологические эффекты стероидных гормонов, их участие как трофических и иммунорегулирующих факторов, а также модуляторов возбудимости нейронов в поддержании нормального функционирования центральной нервной системы и их роль в её адаптации к стрессорным триггерам. Рассматривается нейростероидогенез как механизм продукции ауто- и паракринных регуляторов в центральной нервной системе, а также отдельные нейробиологические эффекты глюкокортикоидов и половых стероидов. Рассматривается изменение продукции стероидов с нейроактивными свойствами, главным образом в результате стресс-индуцированной дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, как фактора развития и прогрессирования патологии центральной нервной системы. Обсуждается вовлеченность изменений продукции стероидов в психоневрологические заболевания взрослых и пациентов детского возраста, включая аффективные, тревожные и поведенческие расстройства, нейровоспалительные и нейродегенеративные заболевания, задержки и нарушения развития нервной системы. Рассматривается возможность использования модуляции эндокринных осей, в частности, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, с использованием гормональных средств в качестве терапевтического инструмента в лечении пациентов.

**Ключевые слова:** стероидные гормоны; нейростероиды; надпочечники; стресс; психоневрологические заболевания; нейродегенерация; аутизм

**Для цитирования:** Александренкова А.Н., Генералов В.О., Ободзинская Т.Е., Ключник Т.П., Морозов С.Г. Изменения стероидогенеза при психоневрологических заболеваниях как патологический аспект развития клинических феноменов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(2): 108–116.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

**Участие авторов:** постановка проблемы, разработка общей концепции обзора – Генералов В.О., Ключник Т.П., Морозов С.Г., сбор и обработка материала, написание текста – Александренкова А.Н., Ободзинская Т.Е.; редактирование – Ключник Т.П., Морозов С.Г. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

**Для корреспонденции:** Александренкова Ангелина Николаевна, e-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

**Aleksandrenkova A.N.<sup>1,2</sup>, Generalov V.O.<sup>2</sup>, Obodzinskaya T.E.<sup>2</sup>, Klyushnik T.P.<sup>2</sup>, Morozov S.G.<sup>1</sup>****Changes in steroidogenesis in psychoneurological diseases as a pathological aspect of the development of clinical phenomena**

Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russian Federation;

Medical Center «PlanetaMed», 13, bld. 2 Varshavskoye hw., Moscow, 117105, Russian Federation

The review focuses on the function of steroid hormones as an important component of the neuroimmunoendocrine regulatory system responsible for adaptation of the body both at the physiological and behavioral levels. The authors address the neurobiological effects of steroid hormones, their contribution as trophic and immunoregulatory factors, and as modulators of neuronal excitability in maintaining normal functioning of the central nervous system, including their role in its adaptation to stress triggers. Neurosteroidogenesis is described as a mechanism for the production of auto- and paracrine regulators in the central nervous system, along with individual neurobiological effects of glucocorticoids and sex steroids. Changes in the production of steroids with neuroactive properties, primarily caused by stress-induced

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation, are considered as a factor of the development and progression of central pathology. The review discusses the involvement of steroid changes in adult and pediatric neuropsychiatric diseases, including affective, anxiety, and behavioral disorders, neuroinflammatory and neurodegenerative diseases, neurodevelopmental delays and disorders. A possibility of modulating the endocrine axes, specifically the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, with hormonal agents in the treatment of patients is shown.

**Keywords:** steroid hormones; neurosteroids; adrenal glands; stress; psychoneurological diseases; neurodegeneration; autism

**For citation:** Aleksandrenkova A.N., Generalov V.O., Obodzinskaya T.E., Klyushnik T.P., Morozov S.G. Changes in steroidogenesis in psychoneurological diseases as a pathological aspect of the development of clinical phenomena. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 108-116. (in Russian)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

**Author's contribution:** problem outline, generation of the general concept of the review – Generalov V.O., Klyushnik T.P., Morozov S.G.; collection and processing of material, writing the text – Aleksandrenkova A.N., Obodzinskaya T.E.; editing the text – Klyushnik T.P., Morozov S.G. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For correspondence:** *Angelina N. Aleksandrenkova*, jr. researcher of laboratory of general and perinatal neuroimmunopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, clinical biochemist of medical center "PlanetaMed", e-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru

#### Information about the authors:

Aleksandrenkova A.N., <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>Generalov V.O., <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>Obodzinskaya T.E., <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>Klyushnik T.P., <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>Morozov S.G., <https://orcid.org/0000-0001-5822-5729>

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: 27.02.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

## Введение

Благодаря многочисленным клиническим и фундаментальным исследованиям на сегодняшний день стало понятно, что психоневрологические расстройства являются следствием нарушения работы общей регуляторной нейроиммунноэндокринной системы и часто протекают с вовлечением различных органов и систем. Такой механизм участвует в развитии как невротических и психических аффективных расстройств, задержек психического развития и поведенческих расстройств детского возраста, так и невровоспалительных и нейродегенеративных заболеваний. Группа стероидных гормонов представляет собой основополагающий нейроиммунноэндокринный интегратор, регулирующий системные и центральные реакции, опосредующие адаптационные возможности организма. К основным классам стероидных гормонов относят минералокортикоиды (главным образом, альдостерон), глюкокортикоиды (главным образом, кортизол) и половые стероиды (андрo-, эстро- и прогестагены).

### Стероидогенез, нейростероиды и их эффекты в нервной системе

Стероидогенез представляет собой направленный процесс превращения холестерина в прегненолон и его даль-

нейший переход в другие стероиды и их метаболиты. Основным субстратом синтеза стероидных гормонов является холестерин, транспортируемый к внутренней мембране митохондрий клеток и посредством ферментов семейства цитохрома P450 расщепляемый до прегненолона [1]. Это превращение является лимитирующей стадией синтеза стероидов. Далее происходят последовательные реакции гидроксирования прегненолона цитохромами P450 и окисления гидроксистероидными дегидрогеназами, которые опосредуют образование всех остальных классов стероидов, профиль которых зависит от набора ферментов, характерных для той или иной ткани. Терминальные стадии стероидогенеза доминируют в метаболизме стероидов в периферических тканях и органах-мишенях. Стероиды, содержащие свободные гидроксильные группы, подвергаются реакциям конъюгации и образуют чаще всего сульфатированные производные. Такие циркулирующие сульфоконъюгаты создают резервуар предшественников для десульфатации или превращения в гормоны или пре-гормоны.

Стероидогенез происходит преимущественно в коре надпочечников и гонадах, но не ограничивается ими. Некоторые клетки могут синтезировать достаточное количество прегненолона для аутокринной выработки специ-

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

ческих стероидных гормонов. Так, нервная ткань способна синтезировать гонадостероиды, локально вырабатывающиеся в гиппокампе и других структурах мозга, причем в синтезе стероидов участвуют как глиальные клетки, так и нейроны [1]. Непосредственно нейроны могут вырабатывать прегненолон, дегидроэпиандростерон (ДГЭА), андростендион и эстрогены, а спектр синтезируемых стероидов глии, в том числе астроцитов, олигодендроцитов и микроглии, еще шире и включает прегненолон, прогестерон, ДГЭА, андростендион, тестостерон, эстрадиол и эстрон [2]. Локальный синтез *de novo* и способность ЦНС захватывать циркулирующие на периферии стероиды, производимые корой надпочечников, приводят к значительному содержанию стероидов в нервной ткани, так, например, концентрация ДГЭА и его сульфатированной формы (ДГЭАС) в ЦНС в 6-8 раз выше их периферического уровня.

Для нейростероидов характерны ауто- и паракринные протективные и регенераторные свойства. Нейростероиды наряду с классическими «долгосрочными» эффектами, опосредуемыми регуляцией транскрипции генов, в нервной системе также способны посредством рецепторного взаимодействия влиять на возбудимость нейронов [3-6]. В частности, нейрональные стероиды являются модуляторами активности ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, причём некоторые из них проявляют потенцирующие свойства (аллопрегненолон, тетрагидродезоксикортикостерон, андростандиол), а другие, преимущественно сульфатированные производные, действуют как неконкурентные ингибиторы (прегненолона сульфат и ДГЭА сульфат (ДГЭАС)). Активность нейростероидов в отношении NMDA-рецепторов также плейотропна. Сульфатированные стероиды (прегненолона сульфат, ДГЭАС) преимущественно являются аллостерическими агонистами ионотропных рецепторов глутамата (NMDA-рецепторов), в то же время прегненолона сульфат может действовать как ингибитор, и как стимулятор в зависимости от состава субъединиц рецептора. Помимо непосредственного взаимодействия с NMDA-рецепторами, нейростероиды контролируют глутаматную нейротрансмиссию, модулируя активность  $\sigma_1$ -рецептора и тем самым регулируя кальциевый гомеостаз клетки. Такая способность нейрональных стероидов регулировать возбудимость нейронов путем модуляции активности основных тормозных и возбуждающих нейромедиаторных систем опосредует характерные для них противосудорожные свойства, а также их участие в процессах синаптической пластичности и, соответственно, памяти, обучения и поведения.

Типичный механизм действия стероидных гормонов, основанный на регуляции транскрипции генов, задействованных в том числе в путях регулирования

апоптоза, роста нейритов, нейрогенеза и выживаемости нейронов, опосредует нейропротективные свойства нейростероидов [4, 5]. Общие анаболические свойства стероидов, в том числе способность увеличивать синтез нейротрофического фактора мозга (BDNF), придают нейростероидам нейрорегенераторные свойства. Иммунорегуляторные функции стероидов, способствующие стимуляции иммунного ответа и снижению воспаления путем регулирования синтеза цитокинов, являются дополнительным протективным свойством стероидных гормонов.

Если для половых стероидов в целом, нейробиологические эффекты являются однонаправленными, то эффекты глюкокортикостероидов зависят от их концентрации и продолжительности воздействия. Кортизол оказывает свое влияние в ЦНС через два типа рецепторов: минералокортикоидные (МР), экспрессируемые в гиппокампе, и глюкокортикоидные (ГР), экспрессируемые в гиппокампе и префронтальной коре [7, 8]. Кортизол регулирует нейротрансмиттерные системы связанные с обработкой вознаграждения, регуляцией внимания, модулированием пре- и постсинаптических нейромедиаторных рецепторов (серотонин-, ГАМК-, глутамат-, норадреналин-, дофаминергические), а также участвует в процессе долгосрочного потенцирования и, следовательно, консолидации долгосрочной памяти [7]. Умеренные уровни кортизола активируют только рецепторы с более высоким сродством – МР, активация которых характеризуется улучшением когнитивных способностей и памяти. По мере повышения уровня кортизола этот положительный эффект усиливается до насыщения МР, затем происходит активация ГР, что приводит к ухудшению когнитивных и исполнительных функций памяти. Также активация рецепторов глюкокортикостероидов связана с регуляцией выработки BDNF – базальные концентрации кортизола способствуют увеличению его синтеза, в то время как избыточные – его снижению. Снижение выработки BDNF на фоне хронически повышенного уровня кортизола является одним из предполагаемых механизмов, вызывающих структурные изменения ЦНС, которые могут отражать долгосрочный когнитивный дефицит [7]. Таким образом, нейробиологические эффекты глюкокортикоидов двухфазны: низкие (базальные) уровни оказывают нейропротекторный эффект; более высокие уровни усиливают нейротоксичность и снижают регенераторный потенциал нейронов. Следовательно, как дефицит, так и избыток глюкокортикоидов отражается на функционировании ЦНС: при недостатке кортикостероидов уменьшаются их нейропротективные свойства, что способствует снижению сопротивляемости мозга патологическим факторам, а их увеличение – само по себе является повреждающим фактором.

### **Изменения стероидных гормонов в развитии психоневрологических заболеваний взрослых**

Широкие нейротропные эффекты стероидных гормонов позволяют рассматривать нарушения их продукции в качестве фактора развития психоневрологических заболеваний.

Увеличенное содержание кортизола и ассоциированные нейротоксические эффекты рассматриваются как патофизиологический посредник между стрессом и риском развития болезни Альцгеймера (БА), или степенью выраженности симптомов при уже имеющемся когнитивном дефиците [8]. Клинические исследования показали, что повышенный уровень кортизола у пациентов с БА коррелирует с тяжестью когнитивных нарушений и связан с более быстрым снижением глобальных когнитивных способностей, эпизодической памяти, а также исполнительных функций, независимо от возраста и пола пациента [8, 9]. Повышенный уровень кортизола на доклинической и ранних клинических стадиях связан с худшим прогнозом и более быстрым снижением когнитивных способностей. Однако, гиперкортизолемиа при нейродегенеративных заболеваниях, в частности при БА, также рассматривается не как причина, а как следствие нейродегенерации: было высказано предположение, что повреждение гиппокампа, способствующее снижению его подавляющей активности на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, приводит к ее растормаживанию и повышению уровня глюкокортикоидов и, следовательно, к накоплению поврежденных гиппокампа [9]. Как было показано, стрессорные события могут как положительно, так и отрицательно влиять на память и когнитивные способности [8], что связано со сложным механизмом воздействия кортикостероидов на ЦНС и зависит от возможностей надпочечников компенсировать триггеры или же приводить к истощению системы и прогрессированию патологических реакций.

Тревожные расстройства – еще одна область взаимосвязи стероидных гормонов и психопатологии. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – пример психопатологии, тесно связанной с уровнем стрессорных гормонов, и ассоциированной с повышенным риском развития деменции. Однако, несмотря на абнормальную сверхчувствительность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при ПТСР, увеличенного уровня кортизола у пациентов не наблюдается [9], что, вероятно, связано с истощением надпочечниковой сети. Среди пациентов с ПТСР была выявлена зависимость тяжести их состояния от содержания нейроактивных стероидов – аллопрегнанолон и прегнанолон, низкий уровень которых ассоциирован с более тяжелым состоянием [10].

Антагонистические свойства глюкокортикоидов и половых стероидов вызывают необходимость учитывать содержание обеих групп гормонов и рассматривать их соотношение. В отличие от концентрации ДГЭА, которая снижается в условиях хронического стресса и заболеваний, концентрация кортизола обычно либо повышается, либо не изменяется, и впоследствии приводит к снижению отношения ДГЭА/кортизол [3, 11]. Так, более глубокие когнитивные расстройства обнаружены у пожилых пациентов, у которых определялось большее снижение отношения ДГЭА(С) к кортизолу в крови, хотя изменения происходили только в концентрациях ДГЭА(С) [3]. Также повышение уровня ДГЭА при ПТСР отрицательно коррелировало с симптомами и напрямую коррелировало с улучшением состояния пациента, поэтому было высказано предположение, что повышенная способность надпочечников выделять ДГЭА является компенсаторной и может смягчать тяжесть расстройства [3]. Реципрокное увеличение активности надпочечниковой оси и снижение активности гонадной оси обнаруживаются и при БА [9].

Функциональная взаимосвязь эндокринных сетей необходима для адаптации организма в изменяющихся условиях среды. Реципрокные изменения гормональных осей интегрируют биологические и поведенческие реакции в адаптивное русло, компенсаторно замещая регуляторные функции друг друга. Однако, хронически активированная эндокринная ось может расходовать свой ресурс и, в таком случае, общий гормональный статус организма остается полностью истощенным. К примеру, снижение передачи сигналов от глюкокортикоидных рецепторов из-за дефицита синтеза кортизола может снижать экспрессию ферментов, необходимых для синтеза аллопрегнанолон и прегнанолон в условиях стресса [12]. Наряду с этим, метаболические изменения в условиях стресса могут препятствовать созданию необходимых условий для стероид-синтетических реакций, в частности, образованию достаточного количества кофакторов для ферментов [12]. В ситуации истощенного ресурса организм остается без возможности адаптации и сопротивления стрессу и только накапливает патологические изменения.

Нейродегенеративный процесс ассоциирован с нейровоспалением, в совокупности эти патофизиологические механизмы создают порочный круг, приводящий к прогрессированию заболевания. Активное вовлечение глиальных клеток в воспалительный процесс и повреждение нейрональных клеток, наряду с множеством других патобиохимических аномалий, нарушает также и стероид-синтетическую функцию. Недостаток нейроактивных стероидов, участвующих в регуляции иммунного ответа, может способствовать прогрессированию воспалительных реакций и их выходу за рамки регуляторных механизмов

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

и, соответственно, ухудшать функцию и выживаемость нейронов. Исследования показывают, что при нейродегенеративных заболеваниях нейростероидогенез может быть значительно изменен [2]. Известно, что физиологическое снижение уровня половых гормонов по мере старения организма является фактором риска развития БА. У пациентов с БА были выявлены более низкие уровни половых стероидов по сравнению со здоровой выборкой, в частности ДГЭА(С), аллопрегнанолон и других нейростероидов [13]. У пациентов с рассеянным склерозом (РС) – аутоиммунно-воспалительным демиелинизирующим заболеванием нервной системы, также были обнаружены абnormally низкие уровни содержания нейроактивных стероидов как в мозговой ткани, так и в ликворе [2]. Низкие уровни андрогенов (тестостерона, ДГЭА(С)) в крови были обнаружены как у мужчин, так и у женщин, страдающих РС, причем более низкие уровни тестостерона коррелировали с большим прогрессированием заболевания [14].

#### **Изменения стероидных гормонов в развитии психоневрологических заболеваний детей**

Влияние нейростероидов на развитие нервной системы и формирование поведенческих реакций, начиная с самых ранних этапов, позволяет рассматривать нарушения стероидогенеза в контексте патофизиологического механизма развития задержек психоневрологического развития, детской и подростковой психоневрологической патологии. Однако, и без того сложный и интегрированный процесс реакции ЦНС на стероидные гормоны, у педиатрических пациентов дополнительно усложняется динамическими изменениями в процессе роста и развития организма. Кроме того, на этапе созревания ЦНС является более восприимчивой к изменениям нейроактивных веществ, в том числе нейростероидов, и к любым нейротоксическим триггерам.

К примеру, среди пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) был выявлен недостаток стероидных гормонов, причем содержание ДГЭА и прегненолона имело обратную корреляцию с тяжестью симптоматики, концентрация ДГЭА(С) значительно коррелировала с субшкалой гиперактивности [15]. Также изменения в профиле стероидогенеза у пациентов касаются и класса глюкокортикоидов: был обнаружен более низкий базальный уровень концентрации кортизола у людей с СДВГ по сравнению со здоровой популяцией, свидетельствующий о более низкой активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [16].

Нарушения в содержании стероидных гормонов были обнаружены и у пациентов с расстройствами нейроразвития аутистического спектра (РАС). Однако, в опубликован-

ных исследованиях имеются противоречивые результаты и обнаруживаются как более высокие уровни стероидов по сравнению со здоровыми детьми, так и более низкие, а в ряде случаев – существенно не отличающиеся от детей с типичным развитием [17]. Наиболее ранние исследования обнаружили связь между уровнем фетального тестостерона и риском развития РАС у детей и, в соответствии с этим, была выдвинута теория «экстремально мужского мозга» в качестве причины развития поведенческих нарушений, и повышенный уровень андрогенов позиционировался как ведущий фактор в патофизиологии аутизма. Однако, позже было выявлено, что на развитие аутистических черт оказывает влияние только высокий уровень фетального тестостерона, но не его содержание в постнатальном периоде у ребенка [18]. Теория фетального тестостерона на сегодняшний день имеет неоднозначные выводы и не нашла убедительных доказательств [19].

У пациентов с РАС чаще обнаруживают увеличенные уровни андрогенов по сравнению со здоровыми [20, 21]. При изучении уровней стероидных гормонов в слюне у пациентов с РАС обоего пола было обнаружено увеличение их содержания, причем профиль абnormally увеличенных стероидов был шире у детей более старшего возраста [22]. При определении корреляций между уровнями гормонов и клинической симптоматикой были выявлены непоследовательные результаты: умеренные и сильные положительные связи были обнаружены в группах девочек и мальчиков 7–9 лет, в то же время в группах мальчиков 7–9 лет и мальчиков и девочек 3–4 лет показатели клинической картины отрицательно коррелировали с уровнями ДГЭА, андростерона, эпиандростерона и других.

Наряду с повышенным уровнем половых стероидов у пациентов с РАС, нередко обнаруживается и обратное. Так, при изучении каскада стероидогенеза у мальчиков допубертатного возраста с РАС были обнаружены изменения по всему альтернативному пути синтеза андрогенов в сторону снижения их уровня, в частности, прегненолона сульфата, конъюгированных и неконъюгированных метаболитов прогестерона и кортизола [23]. Уровни циркулирующих гормонов коррелировали с показателем социального взаимодействия у пациентов. В наибольшей степени уровни содержания ДГЭА(С) и андростендиона были связаны с дефицитом социальных навыков и ограниченными интересами. Отклонения в содержании метаболитов стероидогенеза, включая прогестерон и его метаболиты, у больных детей подтверждены и в других работах [24, 25]. Сниженные уровни андрогенов относительно здоровых людей также наблюдались у подростковых и взрослых пациентов с аутистическим расстройством [26–28]. Также было выявлено, что сниженные уровни аллопрегненолона у взрослых пациентов с РАС связаны с бо-

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

лее серьезным ограниченным/повторяющимся поведением, а также с меньшим пониманием тяжести этого поведения самим больным [28].

Кроме того, наряду с абнормальным уровнем половых стероидов у пациентов с РАС наблюдаются также изменения со стороны других гормонов коры надпочечников, в частности метаболитов 11-дезоксикортизона, кортикостерона, кортизола, кортизона [24]. Было обнаружено, что регистрируемые увеличенные концентрации половых стероидов имеют надпочечниковый генез [29] и, таким образом, могут быть связаны с общей дисрегуляцией гормонального ответа на стрессорные факторы.

Исследования содержания кортизола у пациентов с аутизмом столь же противоречивы и обнаруживают как их увеличенное количество, так и сниженное [30]. Однако, несмотря на такой диссонанс, исследования согласуются в том, что регуляция надпочечникового ответа на стресс у пациентов с РАС нарушена. Так, обнаружено, что даже несмотря на одинаковый исходный уровень кортизола, после воздействия стрессовой ситуации наблюдается более высокий пиковый ответ кортизола, который характеризуется большей продолжительностью и восстанавливается медленнее у пациентов с РАС по сравнению с нормотипичными детьми [31, 32]. При этом также отмечается, что реакция на стрессовый фактор имеет большую межиндивидуальную вариацию среди пациентов с РАС, которые, в целом, демонстрировали повышенное и устойчивое физиологическое возбуждение по отношению к социальным стрессорам [32]. Аналогичные данные были получены в другом исследовании [33] и, вместе с этим, была обнаружена положительная корреляция между уровнем кортизола и стереотипным/повторяющимся поведением. Также в группе аутичных детей были обнаружены увеличенные уровни АКТГ, являющегося более объективным маркером стресса, причем, более высокие уровни АКТГ были характерны для пациентов с тяжелой формой РАС [31]. Такие данные свидетельствуют о гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у больных РАС. Более того, при нарушении регуляции надпочечниковой оси может отмечаться как избыток, так и недостаток ответа кортизола на стресс [31], что, в свою очередь, отражает степень компенсации состояния пациента. Такая общая дисрегуляция надпочечниковой оси приводит к присоединению повышенной тревожности и неупорядоченному возбуждению в дополнение к основным нарушениям в общении, социальном взаимодействии и ограниченному/повторяющемуся поведению.

Предполагается, что абнормальные уровни стероидных гормонов могут быть связаны не только с дисрегуляцией надпочечниковой оси, но также могут быть следствием обменных нарушений на более ранних этапах стерои-

догенеза, включая синтез холестерина, что в совокупности приводит не только к стероидному дисбалансу, но и к изменениям мембранной оболочки клеток и к гипомиелинизации [34, 35].

### **Использование стероидов в лечении пациентов с психоневрологическими заболеваниями**

Обнаруживаемые нарушения в профиле стероидных гормонов у пациентов с психоневрологическими заболеваниями позволили использовать нейростероиды и их синтетические аналоги в терапевтических целях.

Противосудорожная активность нейростероидов позволяет широко их использовать в лечении судорожного синдрома и, что особенно важно, в случаях рефрактерной эпилепсии и при купировании эпилептического статуса [36, 37]. К примеру, в терапии синдрома Веста наряду с классическим применением препаратов АКТГ и кортизола использование нейростероидов также эффективно [37].

Способность нейроактивных стероидов поддерживать гомеостаз тормозных и возбуждающих нейротрансмиттерных систем, а также функцию оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники определяет эффективность их использования в лечении аффективных расстройств, в частности депрессивных и тревожных [38].

Стероидные гормоны эффективно применяются в лечении состояний, сопровождающихся нейровоспалением и нейродегенерацией. Наряду с противовоспалительными и нейропротективными свойствами нейроактивных стероидов, они также модулируют биоэнергетическую активность нервных клеток с повышением синтеза АТФ и митохондриального дыхания, модулируют окислительно-восстановительный гомеостаз, увеличивая антиоксидантный потенциал клетки [39], что имеет дополнительный благоприятный эффект в ограничении нейрональной дегенерации.

Прогестерон и аллопрегнанолаон показали эффективность в клинических исследованиях методов лечения черепно-мозговой травмы [36, 37]. Синтетический аналог аллопрегнанолаона также способствовал снижению воспалительных маркеров у пациентов с депрессией и его использование было клинически эффективно [40]. Терапия тестостероном у пациентов с РС также показала свою терапевтическую пользу и способствовала ремиелинизации, увеличению объема серого вещества, улучшению когнитивных способностей и увеличению выработки нейротрофических факторов [13]. Использование гормональной терапии половыми стероидами у пациентов с болезнью Альцгеймера способствовало уменьшению воспаления, отложения амилоидных бляшек и когнитивного дефицита [14]. Также исследовалось применение стероидных гормонов в лечении расстройств нейроразвития: лечение

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

аллопрегненолоном взрослых пациентов с РАС показало свою эффективность и в большей мере способствовало снижению показателя раздражительности у больных [41].

Таким образом, способность стероидных гормонов и их метаболитов влиять на системы нейротрансмиссии, поддерживать энергетический метаболизм нейронов, модулировать нейроиммунную сигнализацию и нейроэндокринную стресс-реакцию позволяет применять их при широком круге неврологических и психических заболеваний.

### Заключение

Вовлеченность стероидных гормонов, чаще в виде их стресс- или возраст-ассоциированного дефицита, в развитие психоневрологических заболеваний у взрослого контингента подтверждается во многих исследованиях, лечение, нацеленное на их восполнение и модуляцию эндокринных осей, показывает свою эффективность.

Напротив, среди пациентов детского возраста ситуация остается не до конца понятной. Гетерогенность полученных в исследованиях данных относительно уровня стероидных гормонов (как гонадостероидов, так и кортикостероидов) при нарушениях психоневрологического развития не позволяет однозначно очертить патологический паттерн нарушения стероидогенеза у детей с нарушениями/задержкой развития, но в то же время большинство исследований однозначно указывают на нарушения метаболизма стероидов, которые играют определенную роль в патогенезе, клинических проявлениях и поведенческих расстройствах. Противоречивые данные исследований могут указывать на сложный многостадийный профиль нарушений стероидогенеза и, вероятно, эти противоречия обусловлены разными стадиями нейроэндокринной дисрегуляции и различной степенью их компенсации. При острых стрессорных воздействиях, связанных как с биологическими, так и с эмоциональными триггерами, увеличенная выработка нейроактивных стероидов наряду с кортизолом является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание нормального торможения ЦНС, контроль поведенческих реакций и оптимизацию нейроиммунной сигнализации. Хроническая стрессорная сигнализация, сопровождающая большинство психоневрологических заболеваний, приводит к истощению стероидогенеза и способствует нарушению регуляции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники в ответ на стресс, также может наблюдаться толерантность к воздействию острого триггера на выработку нейростероидов, что, в свою очередь, проявляется поведенческими реакциями в виде тревоги и дисфории [36].

Таким образом, показано, что гормональная система, в частности стероидные гормоны, являясь звеном нейроиммунноэндокринной регуляции, занимает важное ме-

сто в патогенезе развития психоневрологических заболеваний и требует более углубленного изучения, в том числе с учетом стадийности формирования эндокринной дисфункции.

### Литература

#### (п.п. 1-4; 7-10; 12-41 см. References)

- Иванова Г.П., Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Буланов В.С., Василенко Л.М. Роль прогестерона и его метаболитов в регуляции функций головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(5): 129-37. <https://doi.org/10.17116/jnevro.201811851129>
- Ходырев Г.Н., Циркин В.И. Влияние эстрогенов и прогестерона на функциональное состояние нейронов головного мозга. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2012; 2(3): 295-9.
- Иванова С.А., Левчук Л.А., Гуткевич Е.В., Семке В.Я. Стероидные и тиреоидные гормоны: возможности применения в прогнозировании течения невротических расстройств. *Психиатрия*. 2010; 3(45): 18-22.

### References

- Miller W.L., Auchus R.J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine reviews*. 2011; 32(1): 81-151. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013>
- Yilmaz C., Karali K., Fodelianaki G., Gravanis A., Chavakis T., Charalampopoulos I., et al. Neurosteroids as regulators of neuroinflammation. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2019; 55: 100788. <https://doi.org/10.1016/j.yfme.2019.100788>
- Lloyd-Evans E., Waller-Evans H. Biosynthesis and signalling functions of central and peripheral nervous system neurosteroids in health and disease. *Essays in Biochemistry*. 2020; 64(3): 591-606. <https://doi.org/10.1042/EBC20200043>
- Maninger N., Wolkowitz O.M., Reus V.I., Epel E.S., Mellon S.H. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Frontiers in neuroendocrinology*. 2009; 30(1): 65-91. <https://doi.org/10.1016/j.yfme.2008.11.002>
- Ivanova G.P., Gorobets L.N., Litvinov A.V., Bulanov V.S., Vasilenko L.M. A role of progesterone and its metabolites in regulation functions of the brain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018; 118(5): 129-37. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811851129> (In Russian)
- Khodyrev G.N., Tsirkin V.I. Effect of estrogens and progesterone on the functional state of brain neurons. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta imeni N.I. Lobachevskogo*. 2012; 2(3): 295-9. (In Russian)
- Kamin H.S., Kertes D.A. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Hormones and behavior*. 2017; 89: 69-85. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.018>
- Ouanes S., Popp J. High cortisol and the risk of dementia and Alzheimer's disease: a review of the literature. *Front Aging Neurosci*. 2019; 11: 43. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00043>
- Bao A.M., Meynen G., Swaab D.F. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain research reviews*. 2008; 57(2): 531-53. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.04.005>
- Kim B.K., Fonda J.R., Hauger R.L., Pinna G., Anderson G.M., Valovski I.T., et al. Composite contributions of cerebrospinal fluid

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

- GABAergic neurosteroids, neuropeptide Y and interleukin-6 to PTSD symptom severity in men with PTSD. *Neurobiology of Stress*. 2020; 12: 100220. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100220>
11. Ivanova S.A., Levchuk L.A., Gutkevich E.V., Semke V.Ya. Steroid and thyroid hormones: potential applications in predicting neurotic disorders. *Psikhiatriya*. 2010; 3(45): 18-22. (In Russian)
  12. Pineles S.L., Nillni Y.I., Pinna G., Webb A., Arditte Hall K.A., Fonda J.R., et al. Associations between PTSD-Related extinction retention deficits in women and plasma steroids that modulate brain GABA and NMDA receptor activity. *Neurobiology of Stress*. 2020; 13: 100225. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100225>
  13. Aldred S., Mecocci P. Decreased dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) concentrations in plasma of Alzheimer's disease (AD) patients. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2010; 51(1): e16-e18. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2009.07.001>
  14. Bianchi V.E., Rizzi L., Bresciani E., Omeljaniuk R.J., Torsello A. Androgen therapy in neurodegenerative diseases. *Journal of the Endocrine Society*. 2020; 4(11): bvaa120. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa120>
  15. Strous R.D., Spivak B., Yoran-Hegesh R., Maayan R., Averbuch E., Kotler M., et al. Analysis of neurosteroid levels in attention deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2001; 4(3): 259-64. <https://doi.org/10.1017/S1461145701002462>
  16. Chang J.P., Su K.P., Mondelli V., Pariante C.M. Cortisol and inflammatory biomarker levels in youths with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a systematic review with meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2021; 11(1): 430. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01550-0>
  17. Zheng H.F., Wang W.Q., Li X.M., Rauw G., Le Mellédo J.M., Baker G.B. Neuroactive steroids and related steroids in autism spectrum disorders. *Neuropsychiatry*. 2018; 8(2): 468-76. <https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000368>
  18. Auyeung B., Ahluwalia J., Thomson L., Taylor K., Hackett G., O'Donnell K.J., et al. Prenatal versus postnatal sex steroid hormone effects on autistic traits in children at 18 to 24 months of age. *Molecular autism*. 2012; 3: 1-5. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-3-17>
  19. Coscini N., Williams K., Chew D., Pang K.C., O'Connell M., May T. Association between early androgens and autistic traits: A systematic review and meta-analysis. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2021; 85: 101789.
  20. Wang Z., Zhang B., Mu C., Qiao D., Chen H., Zhao Y., et al. Androgen levels in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2024; 15: 1371148. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1371148>
  21. He Q., Wang Y., Liu Z., Xia J., Yin H., Qiu Z., et al. Analysis of salivary steroid hormones in boys with autism spectrum disorder. *BMC Psychiatry*. 2023; 23(1): 105. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04586-2>
  22. Majewska M.D., Hill M., Urbanowicz E., Rok-Bujko P., Bieńkowski P., Namysłowska I., et al. Marked elevation of adrenal steroids, especially androgens, in saliva of prepubertal autistic children. *European child & adolescent psychiatry*. 2014; 23(6): 485-98. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0472-0>
  23. Janšáková K., Hill M., Čelárová D., Celušáková H., Repiská G., Bičíková M., et al. Alteration of the steroidogenesis in boys with autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry*. 2020; 10(1): 340. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01017-8>
  24. Gasser B.A., Kurz J., Dick B., Mohaupt M.G. Steroid metabolites support evidence of autism as a spectrum. *Behav Sci (Basel)*. 2019; 9(5): 52. <https://doi.org/10.3390/bs9050052>
  25. Gasser B., Kurz J., Escher G., Mistry H.D., Mohaupt M.G. Androgens tend to be higher, but what about altered progesterone metabolites in boys and girls with autism? *Life (Basel)*. 2022; 12(7): 1004. <https://doi.org/10.3390/life12071004>
  26. Strous R.D., Golubchik P., Maayan R., Mozes T., Tuati-Werner D., Weizman A., et al. Lowered DHEA-S plasma levels in adult individuals with autistic disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2005; 15(3): 305-9. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2004.12.004>
  27. Croonenberghs J., Van Grieken S., Wauters A., Van West D., Brouw L., Maes M., et al. Serum testosterone concentration in male autistic youngsters. *Neuroendocrinology Letters*. 2010; 31(4): 483-8. PMID: 20802443
  28. Chew L., Sun K.L., Sun W., Wang Z., Rajadas J., Flores R.E., et al. Association of serum allopregnanolone with restricted and repetitive behaviors in adult males with autism. *Psychoneuroendocrinology*. 2021; 123: 105039. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105039>
  29. Al-Zaid F.S., Alhader A.F.A., Al-Ayadhi L.Y. A potential role for the adrenal gland in autism. *Scientific Reports*. 2021; 11(1): 17743. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97266-8>
  30. Gao J., Zou J., Yang L., Zhao J., Wang L., Liu T., et al. Alteration of peripheral cortisol and autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*. 2022; 13: 928188. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.928188>
  31. Spratt E.G., Nicholas J.S., Brady K.T., Carpenter L.A., Hatcher C.R., Meekins K.A., et al. Enhanced cortisol response to stress in children in autism. *J Autism Dev Disord*. 2012; 42(1): 75-81. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1214-0>
  32. Corbett B.A., Schupp C.W., Lanni K.E. Comparing biobehavioral profiles across two social stress paradigms in children with and without autism spectrum disorders. *Mol Autism*. 2012; 3(1): 13. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-3-13>
  33. de Vaan G., Beijers R., Vervloed M.P.J., Knoors H., Bloeming-Wolbrink K.A., de Weerth C., et al. Associations between cortisol stress levels and autism symptoms in people with sensory and intellectual disabilities. *Frontiers in Education*. 2020; 5: 540387. <https://doi.org/10.3389/educ.2020.540387>
  34. Lin J., de Rezende V.L., de Aguiar da Costa M., de Oliveira J., Gonçalves C.L. Cholesterol metabolism pathway in autism spectrum disorder: From animal models to clinical observations. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2023; 223: 173522. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173522>
  35. Gillberg C., Fernell E., Kočovská E., Minnis H., Bourgeron T., Thompson L., et al. The role of cholesterol metabolism and various steroid abnormalities in autism spectrum disorders: A hypothesis paper. *Autism Research*. 2017; 10(6): 1022-44. <https://doi.org/10.1002/aur.1777>
  36. Boero G., Porcu P., Morrow A.L. Pleiotropic actions of allopregnanolone underlie therapeutic benefits in stress-related disease. *Neurobiology of stress*. 2020; 12: 100203. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100203>
  37. Reddy D.S., Estes W.A. Clinical potential of neurosteroids for CNS disorders. *Trends in pharmacological sciences*. 2016; 37(7): 543-61. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.04.003>
  38. Maguire J.L., Mennerick S. Neurosteroids: mechanistic considerations and clinical prospects. *Neuropsychopharmacology*. 2024; 49(1): 73-82. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01626-z>
  39. Grimm A., Schmitt K., Lang U.E., Mensah-Nyagan A.G., Eckert A. Improvement of neuronal bioenergetics by neurosteroids: implications for age-related neurodegenerative disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2014; 1842(12): 2427-38. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.09.013>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

40. Balan I., Patterson R., Voero G., Krohn H., O'Buckley T.K., Meltzer-Brody S., et al. Brexanolone therapeutics in post-partum depression involves inhibition of systemic inflammatory pathways. *eBioMedicine*. 2023; 89: 104473. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104473>
41. Fung L.K., Libove R.A., Phillips J., Haddad F., Hardan A.Y. Brief report: an open-label study of the neurosteroid pregnenolone in adults with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2014; 44: 2971-7. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2144-4>

**Сведения об авторах:**

**Александренкова Ангелина Николаевна**, мл. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИОПП; врач-биохимик клиники «ПланетаМед», e-mail: a.alexandrenkova@bk.ru;

**Генералов Василий Олегович**, доктор мед. наук, проф., врач-невролог, эпилептолог, руководитель клиники «ПланетаМед», e-mail: planetamed@mail.ru;

**Ободзинская Татьяна Евгеньевна**, врач-психиатр, психотерапевт, зав. отд-нием митохондриальной медицины клиники «ПланетаМед», e-mail: dr.obodzinskaya@gmail.com;

**Клюшник Татьяна Павловна**, доктор мед. наук, проф., руководитель научного отдела клиники «ПланетаМед», e-mail: klushnik2004@mail.ru;

**Морозов Сергей Георгиевич**, член-корр. РАН, доктор мед. наук, проф., директор ФГБНУ НИИОПП, e-mail: biopharm@list.ru