

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАД. Л. А. ОРБЕЛИ

На правах рукописи

ЛОРИКЯН АНИ ГАГИКОВНА

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ
ДИСФУНКЦИЙ
У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата биологических наук по специальности

03.00.09-«Физиология человека и животных»

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Л.Н. Горобец

ЕРЕВАН – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	
ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЙ ОСИ В НОРМЕ И У БОЛЬНЫХ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	9
1.1. Актуальность изучения состояния гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси в патофизиологии психических расстройств.....	9
1.2. Исследование нейроактивных стероидов в психиатрии.....	11
1.3. Патогенез шизофрении с точки зрения концепции стресса Г.Селье.....	17
1.4. Стероидные гормоны коры надпочечников. Общие сведения.....	21
1.4.1. Гормон стресса – кортизол. Строение, биосинтез и функции.....	24
1.4.2. Дегидроэпиандростерон-сульфат: строение, биосинтез и нейропротективные функции.....	28
1.5. Антипсихотическая терапия: клинические, эндокринологические и нейромедиаторные аспекты.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	52
3.1 Сравнительный анализ фоновых гормональных показателей (кортизол и дегидроэпиандростерон –сульфат) у больных с первым психотическим эпизодом.....	52
3.2 Сравнительный анализ динамики гормональных показателей у больных с ППЭ и пациентов с хронической шизофренией при проведении антипсихотической терапии.....	58

3.2.1.	Динамика уровней кортизола и дегидроэпиандростерон—сульфата у больных с ППЭ и пациентов с хронической шизофренией в зависимости от эффективности терапии.....	59
3.2.2.	Динамика средних показателей кортизола и дегидроэпиандростерон—сульфата у больных с ППЭ и пациентов с хронической шизофренией в зависимости от тяжести психопатологической симптоматики.....	69
3.3	Анализ взаимосвязи кортизола и ДГЭА-С с рядом биохимических показателей и ИМТ в процессе терапии оланзапином у больных с ППЭ и пациентов с хронической шизофренией	75
3.4	Обсуждение результатов.....	83
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
	ВЫВОДЫ.....	93
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Шизофрения представляет собой наиболее тяжелое психическое заболевание, распространенность которого в мире оценивается около 1 % [Tandon R. et al., 2008; Kahn R.S. et al., 2015]. У большинства больных заболевание характеризуется ранним проявлением (18-30 лет), хроническим течением с частыми обострениями, социальной изоляцией, а также низким качеством жизни. В связи с этим значимым представляется исследование первого психотического эпизода (ППЭ), эффективность терапевтических мероприятий которого может повлиять на долгосрочный результат [Гурович И.Я. и др., 2004; Gleeson J. et al., 2017].

Актуальность темы диссертации, прежде всего, определяется возможностью изучения нейробиологической природы, патофизиологических основ заболевания и пациенты с ППЭ в этом отношении представляют уникальную модель для исследования, так как они интактны в отношении терапии. На сегодняшний день исследование гормональных, биохимических и антропометрических показателей для изучения проблемы терапии и прогноза развития метаболического синдрома больных с ППЭ приобретает особое значение. Изучение этого аспекта проблемы будет способствовать определению гормональных предикторов эффективности терапии и даст возможность минимизировать развитие нейроэндокринных побочных эффектов у больных с ППЭ при проведении антипсихотической терапии с учетом факторов развития метаболического синдрома. Актуальность уточнения патофизиологических основ шизофрении сводится к активному изучению биомаркеров остроты заболевания с учетом тяжести психопатологической симптоматики и гендерного фактора, которые связаны с патофизиологическими процессами и представляют собой индикаторы болезненного состояния.

К настоящему времени в научной литературе имеется недостаточно данных относительно изучения уровней исследуемых нами гормонов - кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) у больных с ППЭ, к тому же данные этих показателей малочисленны и противоречивы [Harris D.S. et al., 2001; Strous R.D. et al., 2004, Beyazyuz M. et al., 2014; Karanikas E, Garyfallos G., 2015]. Наиболее изученной нейрогормональной системой, дисрегуляторные процессы которой принимают

непосредственное участие в проявлении психических расстройств, а также шизофрении, является гипоталамо-гипофизарно-адреналовая (ГГА) ось [Mondelli V., 2013; Reniers R., 2013; Labad J. et al., 2018]. Как известно, центральное место в системе гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников занимают стероидные гормоны коркового слоя коры надпочечников, которые обладают широким спектром биологического действия. В ряде последних исследований найдено подтверждение о наличии у пациентов с ППЭ гиперактивности ГГА-оси, однако механизм, связывающий стресс с началом психоза по-прежнему остается открытым [Mondelli V. et al., 2010; Aiello G. et al., 2012; Borges S. et al., 2013]. Биологические эффекты стресса реализуются с участием ГГА-оси, которая координирует метаболизм стероидных гормонов. В результате многочисленных исследований получены данные о наличии взаимодействия стероидов с клеточными мембранами, которые найдены также в нейронах [Harrison N.L. et al., 1987; Harrison N.L. et al., 1988; Akk G. et al., 2009; Sivukhina E.V., Jirikowski G.F., 2014].

Таким образом, стероиды способны оказывать воздействие на нейрональную динамичность, а преобразования в системе мозга, чувствительной к глюкокортикоидам, являются базой в основе модификаций системы ГГА-оси, сопряженных с развитием расстройств психики. Как известно при длительной секреции кортизола может развиваться так называемый метаболический синдром, в частности, показано нарушение гомеостаза глюкозы [Garcia-Rizo C. et al., 2017], а также наличие дислипидемии и гипертриглицеридемии [Misiak B. et al., 2017] у пациентов с ППЭ. Вместе с тем, значительная роль в формировании метаболических нарушений и, в частности, метаболического синдрома (МС) у больных шизофренией отводится психофармакотерапии (ПФТ) [Zhang S., Lan G., 2014; Daurignac E. et al., 2015]. В доступной литературе данных об изучении гормонов ГГА-оси, ряда биохимических и антропометрических показателей у вышеуказанного контингента больных явно недостаточно. В этой связи, представляется актуальным проведение комплексного исследования особенностей гормонального, биохимического дисбаланса у больных шизофренией с учетом длительности заболевания, тяжести психопатологического процесса, гендерного, фармакогенного факторов и антропометрических показателей.

Так как именно системный подход позволит понять мультифакторные аспекты психических заболеваний, что будет способствовать уяснению их патогенетических и патофизиологических механизмов [Pettersson-Yeo W. et al., 2013; Узбеков М.Г. и др., 2016].

Научная новизна исследования заключается в том, что в нем впервые осуществлено изучение гормональных биомаркеров остроты заболевания (кортизол и ДГЭА-С), выявляющих состояние ГГА-оси у группы пациентов с ППЭ при сравнении с группой здоровых лиц. Выполнена оценка динамических показателей нейроактивных стероидов в процессе терапии оланзапином в исследуемых группах - больные с ППЭ по сравнению с пациентами в остром периоде хронической шизофрении с учетом тяжести психопатологической симптоматики. Впервые выявлены гормональные (кортизол и ДГЭА-С) предикторы терапевтического эффекта у больных с ППЭ и хронической шизофренией. Проведен анализ биохимических, гормональных и антропометрических показателей у больных с ППЭ и хронической шизофренией с целью более раннего выявления рисков развития метаболического синдрома и наличия важной роли дисбаланса гомеостаза в формировании МС.

Цель исследования: изучение особенностей гормональных показателей (кортизол и дегидроэпиандростерон-сульфат) с учетом гендерного фактора, тяжести психопатологического процесса и эффективности антипсихотической терапии, а также динамики показателей липидного обмена, глюкозы и антропометрических показателей (индекса массы тела - ИМТ) у пациентов с ППЭ в процессе терапии оланзапином.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить на начальном этапе психопатологического процесса гормональные биомаркеры (кортизол и ДГЭА-С) остроты состояния в группе больных с ППЭ.
2. Уточнить роль гендерного фактора и тяжести психопатологической симптоматики на уровень гормональных показателей у больных с ППЭ в процессе антипсихотической терапии.
3. Проследить динамику средних значений исследуемых показателей в течение антипсихотической терапии у больных с ППЭ и в остром периоде хронической шизофрении в зависимости от эффективности терапии.

4. Изучить особенности динамики основных показателей липидного обмена (триглицеридов, холестерина, ЛПВП и ЛПНП), глюкозы, ИМТ у пациентов с ППЭ и их соотношение с гормональными параметрами.

Практическая значимость данной работы обусловлена тем, что результаты исследования позволили оценить особенности состояния ГГА системы у больных с ППЭ, а также определить влияние психофармакотерапии на динамику кортизола и ДГЭА-С в сравнении с пациентами, длительно страдающими шизофренией. Выявлены особенности динамики гормональных, биохимических и антропометрических показателей у больных с ППЭ в сравнении с пациентами с хроническим течением шизофрении в процессе терапии оланзапином. Полученные данные имеют важное прогностическое значение для оценки эффективности терапии и риска развития метаболических нарушений, которые могут быть использованы врачами-психиатрами и психоэндокринологами в практической работе.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Фоновые гормональные показатели (кортизол и ДГЭА-С) у пациентов с ППЭ имеют определенные особенности в зависимости от гендерного фактора и тяжести психопатологической симптоматики.
2. Предикторами эффективности антипсихотической терапии являются повышение показателей кортизола и ДГЭА-С у женщин и их снижение у мужчин с ППЭ.
3. Определено участие в дизрегуляции гормонального статуса в группах больных с ППЭ и хроническим течением шизофренического процесса факторов половой принадлежности, выраженности психопатологической симптоматики, продолжительности болезни и эффективности антипсихотической терапии.
4. Комплексное исследование биохимических показателей сыворотки крови (триглицериды, холестерин, ЛПВП и ЛПНП, глюкоза) и антропометрических показателей (ИМТ) может служить информативной базой для раннего выявления и профилактики развития метаболического синдрома у больных с ППЭ при проведении антипсихотической терапии.

Апробация работы. Основные положения и выводы данного диссертационного исследования были доложены на XXV Международной зимней молодёжной научной школе «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии» (Москва, 11-15 февраля 2013); Общероссийской конференции с международным участием совместно с Совещанием главных специалистов и Пленумом Правления Российского общества психиатров «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии» (Самара, 19-21 сентября 2013); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?» (Санкт-Петербург, 14-17 мая 2014); Всероссийской конференции с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы» (Казань, 23-26 сентября 2015); III Всероссийской Костромской школе молодых ученых и специалистов в области психического здоровья (Кострома, 19-22 апреля 2016); 19-ом конгрессе Европейской секции Международного общества токсикологов (Ереван, 22-26 сентября 2018). Сделаны доклады на заседаниях отдела психонейроэндокринологии (май 2013 г., октябрь 2014 г., ноябрь 2015 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе в 4-х изданиях, включенных в список, рекомендованный ВАК РФ и 3 в ВАК РА

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 21 рисунками. Список цитируемой литературы включает 220 источников.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЙ ОСИ В НОРМЕ И У БОЛЬНЫХ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

1.1. Актуальность изучения состояния гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси в патофизиологии психических расстройств

В настоящее время изучение состояния эндокринной системы при психических заболеваниях является одним из перспективных направлений биологической психиатрии и психонейроэндокринологии. Психиатрическая эндокринология, как один из разделов психиатрии, получила свое развитие в XX столетии [Пенде Н., 1930; Серейский М.Я., 1937; Жислин С.Г., 1962; Гурович И.Я., 1971; Bleuler M., 1954]. Накопление большого количества фактического материала, полученного в результате использования эндокринологической тактики исследования в психиатрии, а также выявление ряда психических расстройств при различной эндокринной патологии явилось предпосылкой для формирования этой дисциплины [Белкин А.И., Лакуста В.Н., 1983].

Исследования роли нейроэндокринных механизмов в патофизиологии психических расстройств ведутся с конца XIX века. Последнее десятилетие отмечается активным изучением эндокринной системы при психических заболеваниях и поиск средств модулирующих гормональную систему, необходимых для нормализации функциональной нервной деятельности мозга. При этом исследуются корреляции гормональных изменений и психопатологических симптомов [Горобец Л.Н., Матросова М.И., 2013; Oades R.D., Schepker R., 1994; Jakovljevic M. et al., 2007; Belvederi Murri M., et al., 2012; Labad J. et al., 2018]. Известно, что эндокринная система включает в себя центральный отдел (гипофиз и гипоталамус) и периферические железы внутренней секреции. Она координирует деятельность всех систем организма, обеспечивает состояние гомеостаза, принимает участие в обеспечении психической деятельности человека.

Понимание нейрохимических изменений, лежащих в основе активации нейрогуморальных систем, имеет существенное значение для идентификации физиологических механизмов защиты при психических заболеваниях, а также для развития фармакотерапии. Выбор оптимально - правильного медикаментозного подхода даст возможность минимизировать возникновение побочных эффектов в единой нейрогормональной системе при лечении психических расстройств.

Особый интерес на сегодняшний день вызывает изучение нарушений различных звеньев важнейшей стрессовой системы гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА), необходимых для понимания биологических путей, лежащих в основе патофизиологии шизофрении. Имеющиеся литературные данные служат основанием для понимания взаимосвязи между поведением индивидов и особенностями функционирования ГГА-оси [Arborelius L. et al., 1999; Morgan C.A. et al., 2004; McDermontt R., 2007]. По данным ряда авторов, изменения в функционировании данной системы способны повреждать адаптационные способности организма, а также формировать стресс - зависимую патологию [Seeman T.E., Robbins R. J. 1994; Goncharova N.D, Lapin B.A. 2002; Smith R.G.et al., 2005; DeMorrow S. 2018].

Центральное место в ГГА - системе отводится стероидным гормонам коркового слоя коры надпочечников - кортикостероидам. Исследования показывают, что многие пациенты, страдающие психическими заболеваниями, имеют те или иные нарушения, связанные с ГГА-системой, а именно: гиперкортизолемию, увеличение надпочечников, отсутствие реакции на дексаметазоновый тест и т.д. Последствия нарушений, связанных с ГГА-системой, проявляются в снижении психомоторной активности, изменении в структуре сна, снижении иммунитета и т.д. Как известно, шизофрения представляет собой гетерогенное заболевание с точки зрения этиологии, патофизиологии, симптоматики, течения и прогноза [Arango C. et al., 2000; Roy M. A. et al., 2001].

Следует подчеркнуть, что большое значение (в плане биохимических нарушений) принадлежит взаимосвязи гормональных изменений и психопатологических симптомов. Известно, что нейроэндокринные системы принимают участие в контроле психических функций. Дальнейшие исследования

смогут обеспечить понимание механизмов формирования психических нарушений с точки зрения патофизиологии и перспектив фармакологических вмешательств в их коррекцию.

1.2. Исследование нейроактивных стероидов в психиатрии

Одним из важнейших достижений нейрофизиологии явилось осмысление роли стероидных гормонов в развитии психических заболеваний. Как известно, большинство исследований посвящено вопросам изучения гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) оси при депрессии [Kessing L.V. et al., 2011; Höhne N. et al., 2014; Rhebergen D. et al., 2015; Ferguson E.H. et al., 2017; Jiang X. et al., 2017]. Следует отметить, что депрессивные расстройства встречаются примерно у трети больных шизофренией [Roy A., 1981].

Объяснение участия ГГА - системы в патофизиологии психических заболеваний основывается на лимбических и гипоталамических механизмах регуляции. Несмотря на прогресс исследований, касающихся биохимии и биологии гормонов ГГА - оси, остается много неясных вопросов о механизмах их действия, нейробиологических свойствах, потенциальной вовлеченности в развитие нервно-психических болезней. Известно, что АКТГ, кортизол, ДГЭА и ДГЭА-С играют важную роль в функционировании и развитии мозга. Таким образом, тропные гормоны гипофиза участвуют в синтезе стероидных гормонов коры надпочечников (главным образом глюкокортикоидов). Глюкокортикоиды могут подавлять выделение кортиколиберина в гипоталамусе и АКТГ в гипофизе по механизму обратной связи.

Известно, что ГК влияют на эмоции, запоминание, обучение через два типа ядерных рецепторов в мозге - минералокортикоидный рецептор (МкР) и глюкокортикоидный рецептор (ГкР). МкР располагаются в гиппокампе, также в миндалине, префронтальной коре, в отличие от ГкР, которые могут встречаться в различных областях головного мозга, но наибольшее их количество содержится в гиппокампе. Весьма важен баланс данных типов рецепторов во влиянии на когнитивные функции при психических расстройствах [Brinks V. et al., 2007]. При помощи морфологических исследований выявлено, что атрофия нейронов гиппокампа

происходит вследствие увеличения концентрации ГК, причем отмечена выраженная корреляционная связь между степенью атрофии и уровнем ГК [Wooley V.S. et al., 1990]. Важное место в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе принадлежит стероидным гормонам, синтез которых осуществляется в корковом слое коры надпочечников, под влиянием АКТГ.

Особый интерес в функционировании системы ГГА-оси представляет изучение динамики кортизола и ДГЭА-С. У больных шизофренией обнаруживается гиперкортизолемиа и снижение уровней ДГЭА и ДГЭА-С, что приводит к развитию метаболического синдрома, включающего повышение массы тела, инсулинорезистентность, гипергликемию, гиперинсулинемию, ожирение, нарушения толерантности к глюкозе, т.д. [Сапронов Н.С., 1998]. Указанные нарушения в большом проценте случаев связаны с фармакотерапией АВП. Оправданно предположить, что эти процессы не в последнюю очередь, связаны как с изменениями секреции кортизола, так и с низкими уровнями гормонов, обладающих анаболическим эффектом (гормон роста, андрогены, ДГЭА, ДГЭА-С и др.). Необходимо также отметить, что нормализация гиперактивного состояния ГГА-оси происходит в течение успешной антидепрессивной терапии депрессивных заболеваний [Varden N. et al., 1995].

Исследования показывают, что у большинства пациентов страдающих депрессией, имеются нарушения, связанные с ГГА-осью. Гиперактивация ГГА системы отмечается у лиц с повышенной тревожностью, либо страдающих депрессией [Шаляпина В.Г., 2005; Arborelius L. et al., 1999; Chang H.S. et al., 2015]. Ряд авторов отмечают снижение секреции дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и ДГЭА-С как показателей состояния ГГА-оси при депрессии [Parker C.R., 1999; Micheal A. et al., 2000]. Исследования показывают, что при депрессивных заболеваниях наблюдается повышенная, патологическая активность ГГА-оси [Young E.A. et al., 1994; Gold P.W. et al., 1996], однако причины активности пока не ясны. Исследователи указывают на значение повышенного уровня кортиколиберина в ответ на стресс в различных областях мозга [Merlo Pich E. et al., 1993; Hand G.A. et al., 2002; Cook C.J., 2004]. Известно, что риск развития выраженной депрессии возрастает у больных с повышенными уровнями кортизола и АКТГ. Гиперкортизолемиа делает ЦНС более уязвимой к

эффектам повышенного АКТГ, тем самым дестабилизируя важные психонейрофизиологические системы.

У большинства больных с депрессией отмечается высокий уровень кортикостероидов [Roy-Byrne P.P. et al., 1986b; Kling M.A. et al., 1991]. Sachar E.J. et al. в 1970 году в своей работе описал повышение уровней метаболитов кортизола при гиперсекреции кортизола. Однако Drake D.R. (1968) и Starkman M.N. et al. (1986) отмечают, что при депрессии не обязателен высокий уровень кортизола. Тем не менее, известно, что повышенный показатель кортизола оказывает нейротоксическое действие [Изнак А.Ф., 2003, Wooley V.S. et al., 1990]. По мнению ряда авторов [Морозов П.В., 2005; Sapolsky R.M., 1992; Uno H. et al., 1994] главной мишенью нейростероидной активности является гиппокамп, нарушение его структуры и гибель нервных клеток. Выявлено, что необратимые нейродегенеративные процессы в гиппокампе вызывают длительное воздействие высоких доз кортизола. Так же было показано, что у больных депрессией объём гиппокампа в процессе заболевания существенно уменьшается [Изнак А.Ф., 2003]. В работе Howell M.P., Muglia L.J. (2006) отмечена взаимосвязь дисрегуляции ГГА-оси с предрасположенностью к ряду психических заболеваний, включая большую депрессию, тревожные состояния и шизофрению. McEwen B.S. (2000) связывал повышенную активность ГГА-оси с наличием психических расстройств у лиц с хронической депрессией. Gold P.W. et al. (1986a) выявили наличие гиперактивности ГГА-оси у больных с меланхолической депрессией, связывая это с гиперпродукцией кортиколиберина. Соответственно биологическим маркером при депрессии может служить гиперкортикоземия с сопровождающимся растормаживанием ГГА-оси [Stokes P.E., Sikes V.R. 1988; Kunugi H. et al., 2006; Carroll V.J. et al., 2007].

Соотношение уровней кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) представляет собой значимый показатель соотношения катаболических и анаболических процессов [Ritsner M. et al., 2004]. Установлено, что существует определенный баланс между ДГЭА-С и кортизолом, как двух противоположных по действию гормонов ГГА-оси. Вместе с тем, оба гормона имеют и некоторое сходство, касающееся того, что их стимуляция осуществляется адренкортикотропным гормоном

(АКТГ). Баланс соотношения связан с циркулирующими уровнями гормонов: «пик» действия кортизола приходится на утро, затем его активность снижается в течение дня, в то время как ДГЭА-С считается более стабильным, но его концентрация также уменьшается. Оба гормона позитивно коррелируют в сыворотке крови, при этом увеличение содержания одного ведет за собой увеличение содержания другого и, наоборот, у здоровых лиц [Гончаров Н.П. и т.д.2006; Zheng P., 2009]. Соответственно оценка анаболического баланса может стать полезным способом идентификации различных вариантов гормонального дисбаланса [Wolkowitz O.M. et al., 2001].

В значительной степени, исследователей привлекает гипокортизолемиа (пониженный уровень кортизола) у пациентов с депрессией. Однако следует отметить, что данное явление встречается гораздо реже, чем повышенный уровень кортизола. Известно, что психические расстройства, проявляющиеся на фоне стресса, характеризуются наличием повышенных показателей кортизола, однако после отмечается истощение функциональной секреции ГГА-оси и наступает следующая фаза, характеризующаяся пониженной секрецией (гипокортизолемиа). Гипокортизолемиа может рассматриваться в двух аспектах: как результат истощения ГГА-оси - ответ на гиперкортизолемию и сдвиг метаболического баланса в сторону катаболических процессов. Установлено, что гипокортизолемиа способствует усилению анаболических процессов, наряду с повышением уровня ДГЭА-С. В большинстве случаев показатель пониженного уровня кортизола встречается при посттравматическом стрессовом расстройстве [Boscarino J.A.,1996; Pervanidou P., Chrousos G.P. 2010; Phassouliotis C. et al., 2013]. Было показано, что у части больных с депрессией обнаруживается гиперкортизолемиа и снижение уровней ДГЭА и ДГЭА-С. В связи с этим, представляют интерес исследования, касающиеся вопросов понятия «анаболического баланса», а именно: соотношений показателей уровня ДГЭА-С и кортизола, согласно которой динамическая кривая анаболических и катаболических гормонов более показательна и может характеризовать предрасположенность к стрессу, старению и развитию психических заболеваний [Hechter O. et al., 1997; Valenti G. 2004] и др.

К настоящему времени установлено, что сдвиг метаболизма в сторону катаболических процессов вызывает гиперсекрецию кортизола [Александров Ю.И. 2007], о чем свидетельствует пониженный уровень анаболических гормонов - гормона роста, андрогенов, дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и ДГЭА-сульфата. Предполагается, что отрицательные эффекты гиперкортизолемии проявляются только на фоне истощения резервов анаболических гормонов [Hatzinger M.,2000; McEwen B.S.,2000].

Сходная симптоматика наблюдается и у больных шизофренией, особенно при терапии рядом антипсихотических препаратов второго поколения (АВП). Оправданно предположить, что эти процессы связаны как с изменениями секреции кортизола, так и с низкими уровнями гормонов с анаболическим эффектом (гормон роста, андрогены, ДГЭА, ДГЭА-С и др.). Однако следует отметить, что ДГЭА-С и кортизол имеют зачастую противоположные эффекты друг по отношению к другу. В исследовании Brophy M.H. et al. (1983) отмечено понижение в сыворотке ДГЭА и повышение ДГЭА-С у больных шизофренией в сравнении с группой психически здоровых лиц, статистической значимости в показателях не выявлено. Strous R.D. et al. (2004) при исследовании уровней ДГЭА, ДГЭА-С и кортизола у нелеченных пациентов с ППЭ по сравнению с контрольной группой, показали достоверно высокие базальные значения данных гормонов у больных с ППЭ ($p < 0,05$ и $p < 0,001$). Данные исследования показывают, что больные с ППЭ могут демонстрировать значимо высокие показатели уровней нейростероидов ДГЭА и ДГЭА-С. Данные, полученные в исследованиях Ryan M.C. et al. (2003) и Babtista T. et al. (2004) также указывают на наличие повышенных уровней кортизола у больных с ППЭ.

Вместе с тем следует отметить, что многие исследователи отмечают противоречивые результаты при динамическом исследовании ГГА-оси у больных шизофренией а также у пациентов с ППЭ, которые могут быть связаны с диагностическими ошибками, различиями в дизайне исследования при проведении антипсихотической терапии различными антипсихотиками [Tourney G., Erb J.L., 1979; Erb J.L. et al.,1981; Orentreich N. et al., 1984; Marx C.E. et al., 2006; Gallagher P. et al., 2007]. Если в большинстве исследований показано, что базовый уровень кортизола

достоверно превышает нормативные пределы у пациентов с ППЭ и хронической шизофренией, то в отношении анаболических гормонов (ДГЭА и ДГЭА – С) имеются более противоречивые данные. Venkatasubramanian G, et al. (2010) при исследовании уровней кортизола у больных шизофренией до назначения и после 3 месяцев лечения антипсихотиками в сравнении со здоровыми испытуемыми обнаружили более высокие фоновые уровни кортизола по сравнению с группой контроля и достоверное его снижение после проведения антипсихотической терапии. В работе Viciikova M, et al. (2011) также отмечает гиперкортизолемию у женщин с диагнозом шизофрения и низкие показатели ДГЭА-С и ДГЭА у мужчин как до, так и после окончания антипсихотической терапии в сравнении с группой контроля (здоровые испытуемые). В исследовании уровней ДГЭА, ДГЭА-С и кортизола, проведенном Strous R.D. et al. (2004) у группы больных с ППЭ (37 пациентов) не выявлено гендерных отличий в показателях ДГЭА, между тем значения ДГЭА-С были значимо выше у пациентов мужского пола. Значения ДГЭА-С отрицательно коррелировали с агрессивным поведением ($p < 0,05$) и тяжестью психопатологической симптоматики ($p < 0,05$).

Данные исследования показывают, что у пациентов с ППЭ ранее не проходивших лечение, могут выявляться значимо повышенные уровни стероидов ДГЭА и ДГЭА-С. Авторы указывают на значимые половые различия в уровнях ДГЭА-С, показатели которого больше у мужчин. Однако это не является уникальной характеристикой ППЭ, так как известно, что в целом у мужчин отмечается более повышенное содержание ДГЭА и ДГЭА-С [Orentreich N. et al., 1984]. Тем временем, показатели гендерных отличий указывают на необходимость обращать тщательное внимание на значение ДГЭА-С у пациентов обоих полов, выявляющих подобные высокие значения ДГЭА. Данное исследование продемонстрировало наличие гендерных отличий в содержании уровней нейростероидов у группы с ППЭ, тем не менее, значимость этих различий еще не до конца обоснована и требует последующих исследований.

Согласно приведенным данным, большинство исследований свидетельствует о вовлеченности ГГА-оси в патофизиологические процессы психических заболеваний. Имеющиеся неоднозначные данные об уровнях кортизола, ДГЭА-С и ДГЭА при

различной выраженности психопатологической симптоматики и участия гендерного фактора в этих процессах не в последнюю очередь связаны с малочисленностью контингентов исследованных больных. Дальнейшее изучение указанной проблемы, включающее определение уровней центральных гормонов ГГА-оси, безусловно, расширят наши представления о взаимосвязях эндокринной системы и ЦНС.

1.3. Патогенез шизофрении с точки зрения концепции стресса Г.Селье

В настоящее время патогенетическим основам развития шизофрении уделяется существенное внимание. Одним из основных факторов риска развития указанного заболевания является степень предрасположенности к нему - уязвимость. Однако неясным остается вопрос выявления характерной связи биологических механизмов адаптации, связанных с соответствующими структурами мозга, с психологическими механизмами защиты.

При анализе патогенетических основ развития шизофрении особый интерес уделяется генетической, дофаминергической, эстрогенпротективной концепциям и стресс-теории развития указанного заболевания [Selye H., 1950; Carlsson A., 1988; Seeman M.V., Lang M., 1990; Kendler K.S., Diehl S.R., 1993; Gajsak L.R. et al., 2017]. Несомненную роль в развитии шизофрении принадлежит рассмотрению проблемы психофизиологической защиты организма в условиях стрессогенного фактора.

По существу все стрессорные реакции, которые сопровождают изменения психического здоровья и невротические расстройства, появляются при нарушении единого барьера психической адаптации, формируемого биологическими и социально-психологическими факторами. Связь между стрессом и началом психоза изучалась на протяжении десятилетий, однако до сих пор остаются невыяснены пути связывающие стресс с началом психоза и их роль в клиническом исходе [Mondelli V. et al., 2010; Aiello G. et al., 2012; Mondelli V., 2013].

Участие стресс механизмов в патофизиологии ранних психозов были подтверждены также исследованиями [Reniers R., 2013; Nordholm D. et al., 2013]. С указанной позиции появилась возможность объяснения фактора "поломки" в обработке информации как одного из звеньев патогенеза шизофрении. Сенситивность

мозга к факторам внешней среды под влиянием стрессового воздействия изменяется, тем самым реакция на них или ослабляется, или усиливается, что в свою очередь приводит к развитию психопатологических расстройств [Sapolsky R.M.,1996].

Установлено, что биологические эффекты стресса реализуются с участием ГГА-системы, координирующей метаболизм стероидных гормонов. Тем самым при стресс-реакции, функциональная дисрегуляция ГГА-системы запускает нарушения процессов саморегуляции и развитие клинических проявлений шизофрении [Северин Е.С., 2000]. В 1930-е годы Г. Селье в своей концепции описал реакцию ГГА-оси на действие факторов среды как внешней, так и внутренней, а также участие гипофиза в секреции стероидных гормонов коры надпочечников. Основное внимание в своих работах автор и его последователи проявляли к биологическим и физиологическим аспектам проблемы стресса. Биологические эффекты стресса реализуются при участии ГГА -оси, регулирующей метаболизм стероидных гормонов. Стресс как феномен, воспринимался результатом ответа эндокринных желез на действие различных отрицательных факторов.

Ганс Селье определил следующие стадии развития стресса как процесса:

1.Реакция тревоги. Стадия характеризуется активной мобилизацией организма в ответ на стресс, включаются защитные механизмы. Первоначальная цепь реакций вызывает активную работу надпочечников. Она вызвана взаимодействием нервной системы и гормонов. В ответ на стрессовую систему надпочечники начинают работать напряженнее. После наступает фаза восстановления, которая длится 24-48 часов, которая характеризуется меньшей секрецией кортизола в ответ на пониженную реакцию организма на стресс. При продолжительном, длительном стрессе происходит истощение надпочечников.

2.Стадия сопротивления (резистентности), в результате которой устанавливается повышенная сопротивляемость к стрессору. После некоторого времени происходит адаптация надпочечников, при этом может увеличиваться размер и функциональная активность. Соответственно, продолжительная реакция тревоги начинается как гипердрения, приводящая к гиподрени, которая затем переходит опять в состояние гипердрении на стадии сопротивления, которая может длиться месяцы или даже 15-

20 лет. Кортизол ответственен за эту стадию. Он стимулирует конверсию протеинов, жиров и углеводов в энергию через глюкогenez, обеспечивая энергию после того, как истощены запасы глюкозы в печени и мышцах. При длительном или интенсивном стрессе стадия сопротивления переходит в стадию истощения.

3. Стадия истощения выражается в снижении резистентности организма к стрессорным воздействиям. Характеризуется резко ограниченной функциональной деятельностью надпочечников, что может привести к множеству нарушений организма. Основными причинами истощения являются потеря ионов натрия (из-за снижения альдостерона) и снижение уровня глюкокортикоидных гормонов, таких как кортизол, приводя к уменьшению глюкогenezа, быстрой гипогликемии, потере натрия и задержке калия.

Соответственно учение о стрессе, основано на понятии общего (генерализованного) адаптационного синдрома, который предстает в виде совокупности нейрогуморальных реакций, обеспечивающих мобилизацию психофизиологических ресурсов организма для адаптации в трудных условиях. Следует отметить, что стресс рассматривался как следствие реакции эндокринных желез на воздействие отрицательных факторов, однако спустя время была отмечена существенная роль центральной нервной системы в генезе стресса [Погодаев К.И., 1976]. Погодаев К.И. отмечает важность и существенную роль ЦНС в генезе стресса, определив его как состояние напряжения или перенапряжения процессов метаболической адаптации головного мозга, ведущих к защите или повреждению организма посредством единых нейрогуморальных и внутриклеточных механизмов регуляции.

Концепция стресса Г.Селье, сформулированная еще в 1930-е гг., описывает реакцию ГГА-оси на действие факторов среды как внешней, так и внутренней, а также роль гипофиза в регуляции секреции стероидов корой надпочечников. Таким образом, тропные гормоны гипофиза участвуют в синтезе стероидных гормонов из коры надпочечников (главным образом глюкокортикоидов). Глюкокортикоиды могут подавлять выделение кортиколиберина в гипоталамусе и АКТГ в гипофизе по обратному связанному механизму. При этом любые внешние воздействия на эту систему могут

повлиять на функционирование с большим или меньшим напряжением, существенно не изменяя функционального значения отдельных ее систем гипоталамус - гипофиз – надпочечники – гипофиз (гипоталамус). Динамика функционирования системы зависит от силы и действия на нее факторов стрессогенного характера.

В этой связи модель «уязвимость – стресс – развитие» можно отнести к одной из современных теорий развития шизофрении. Соответственно, на фоне стресс-реакции, уязвимость приводит к развитию клинических проявлений шизофрении. Рассматривая патогенез шизофрении с точки зрения концепции стресса Г. Селье, условно можно представить, что ППЭ соответствует первой стадии и началу второй, стабилизация психического состояния (самостоятельная или медикаментозная) соответствует второй стадии, а хронификация заболевания соответствует стадии истощения.

Во время первой фазы стресса показатель уровня кортизола стремительно возрастает, порядком снижается во время стадии резистентности и так же стремительно падает на стадии истощения [Розен В.Б., 1994; Сапронов Н.С.,1998]. При нормальной стресс протекающей реакции концентрация основного нейропротективного гормона ДГЭА-С должна увеличиваться, компенсируя при этом нейротоксическое воздействие кортизола на мозг [Charney D.S., 2004; Morgan C.A. et al., 2004; Yehuda R. et al., 2006]. По данным ряда исследований показано, что стресс повышает содержание ДГЭА [Oberbeck R. et al., 1998; Sondergaard H.P. et al., 2002]. Необходимо учитывать положение о том, что наиболее объективно-характерный показатель активности ДГЭА в целом следует рассматривать содержание ДГЭА-С, так как ДГЭА быстро метаболизируется и у него более короткий период полураспада, чем у ДГЭА-С, повышение содержания ДГЭА говорит о повышении уровня ДГЭА-С. Таким образом, сульфатированная форма ДГЭА, являясь главным его метаболитом, также повышается в ответ на повышение содержания ДГЭА в плазме.

Wolkowitz O.M., Reus V.I. (1999) и Hatzinger M. (2000) в своих работах отмечают, что пониженный показатель анаболических гормонов может определять стадию истощения генерализованного адаптационного синдрома. Однако на сегодняшний день остается много спорных вопросов, касающихся нейробиологических показателей и их роли в качестве предикторов лучшего клинического прогноза.

Таким образом, целостное понимание заболевания связано с представлением о комплексе компенсаторно - адаптационных реакций организма. Как писал Семенов С.Ф. и др., (1979) " при нервно-психических заболеваниях патологический процесс с самого начала его возникновения неразрывно связан с включением компенсаторных механизмов ". Если обнаружатся нарушения адаптационно - компенсаторной системы [Вальдман А.В., Александровский Ю.А., 1987; Вид В.Д.,1993; Вассерман Л.И. и др., 1994;], то стрессорный комплекс может "прорваться наружу", и это будет способствовать возникновению шизофренического процесса [Кабанов М.М., 1998]. Следует отметить, что на современном этапе развития психиатрии остаются существенные трудности, касающиеся вопросов гормонального ответа на характер стресса, особенно на ранних стадиях развития психического заболевания.

1.4. Стероидные гормоны коры надпочечников. Общие сведения

Важное место в процессах биорегуляции, обеспечивающих жизнедеятельность организма, принадлежит стероидным гормонам коркового слоя коры надпочечников. Они занимают центральное место в системе гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, являясь важными регуляторами фундаментальных процессов жизнедеятельности организма координированного роста, дифференцировки, размножения, адаптации, поведения [Хартман Э., 1972]. Кортикостероиды обладают широким спектром действия, участвуют в поддержании гомеостаза, являются регуляторами иммунных и воспалительных процессов. Обладают стресс-протективными эффектами, подавляя патофизиологические реакции на повреждение тканей и воспаление [Sapolsky R.M. et al., 2000].

Стероидные гормоны влияют на процессы торможения и возбуждения стероидчувствительных нейронов головного мозга, оказывая модулирующее действие на состояние центральной нервной системы [Бабичев В.Н., 1981; Kendall D.A. et al., 1981; Levitan E.S. et al., 1991; McEwen B.S., 1999, 2002]. Они представляют собой полициклические химические соединения липидной природы. Единство класса стероидов обуславливает наличие в основе химической структуры стеранового ядра (рис.1) (циклопентанпергидрофенантрен), конденсированного из трёх насыщенных

шестичленных колец (А, В и С) и одного насыщенного пятичленного кольца (D). Сочетание относительно небольших модификаций стеранового скелета определяет расхождение свойств гормонов этого класса.

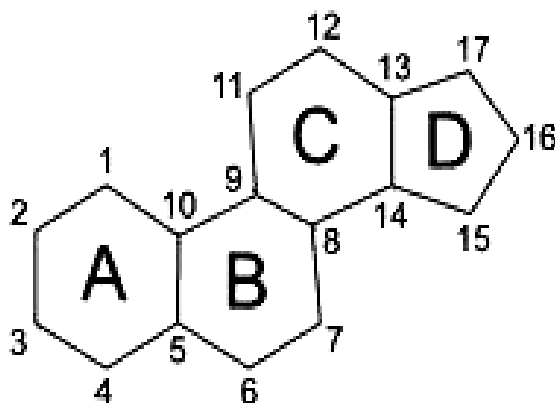


Рисунок 1. Стеран (циклопентанпергидрофенантрен)

Предшественником всех стероидных гормонов является холестерол, запасы которого в надпочечниках человека составляют 3-10%. Большая часть холестерина (80-90%) связана с жирными кислотами и только 10% приходится на свободный холестерин. Пополнение запасов холестерина и синтез стероидов коры надпочечников находится непосредственно под влиянием основного адренокортикотропного (АКТГ) гипофизарного гормона. Другим источником поступления холестерина являются липидные вакуоли, содержащие эфиры холестерина. Соответственно стероидные гормоны плохо растворяются в воде и хорошо в органических растворителях и растительных маслах. В связи с высокой липофильностью они относительно легко диффундируют через плазматические мембраны в кровь, а затем проникают в клетки-мишени.

Основной класс стероидов синтезируется преимущественно в коре надпочечников (кортикостероиды). В коре надпочечников синтезируется более 40 различных стероидов, различающихся по структуре и биологической активности [Северин Е.С., 2003]. Надпочечники представляют собой парные эндокринные железы, расположенные в непосредственной близости к верхнему полюсу каждой почки. Они состоят из двух структур — коркового вещества и мозгового вещества, регулируемые нервной системой. Мозговой слой надпочечников (производное нервной ткани)

служит основным источником катехоламиновых гормонов в организме — дофамина, адреналина и норадреналина.

Выделяют три основных класса стероидных гормонов (кортикостероиды), которые обладают широким спектром физиологических функций. Они включают глюкокортикоиды, продуцируемые в пучковой зоне коры надпочечников; минералокортикоиды, образующиеся в клубочковой зоне и адренальные андрогены, вырабатываемые в сетчатой зоне коры. Особое внимание в этой работе следует уделять пучковой и сетчатой зонам коры надпочечников, в первой продуцируется главный глюкокортикоид - кортизол, а в клетках сетчатой зоны образуются предшественники андрогенов, из которых наиболее активный — дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С).

Биосинтез кортикостероидов происходит при участии специфических ферментов - гидроксилаз и дегидрогеназ. Эти специфические ферментные системы, включающие такие ко-факторы, как дифосфопиридиннуклеотид (ДПН) и трифосфопиридиннуклеотид (ТПН), локализируются в митохондриях, микросомах или цитоплазме. И так, биосинтез кортикостероидов начинается в митохондриях. Общим предшественником кортикостероидов служит холестерол. В митохондриях холестерол превращается в прегненолон при участии гидроксилазы, относящейся к группе цитохромов P₄₅₀. Цитохром P₄₅₀, отщепляющий боковую цепь, локализован во внутренней мембране митохондрий. Отщепление боковой цепи холестерола включает 2 реакции гидроксилирования: одна - по атому C₂₂, другая - по C₂₀. Последующее отщепление шестиуглеродного фрагмента приводит к образованию C₂₁-стероида - прегненолона. Дальнейшее превращение прегненолона происходит под действием различных гидроксилаз с участием молекулярного кислорода и NADPH, а также дегидрогеназ, изомераз и липаз. Эти ферменты имеют различную внутри- и межклеточную локализацию. В коре надпочечников различают 3 типа клеток, образующих 3 слоя, или зоны: клубочковую, пучковую и сетчатую. Каким именно стероидом окажется конечный продукт, зависит от набора ферментов в клетке и последовательности реакций гидроксилирования. Например, ферменты необходимые для синтеза альдостерона, присутствуют только в клетках клубочковой зоны, а

ферменты синтеза глюкокортикоидов и андрогенов локализованы в пучковой и сетчатой зонах [цит. по Северин Е.С., 2003]. Образовавшийся из холестерина в кристах митохондрий прегненолон, является предшественником для большинства кортикостероидов, секретирующихся в надпочечниках человека.

Многочисленные исследования показывают наличие новых взаимодействий стероидных соединений с клеточными мембранами, которые найдены в нейронах [Baulieu E.E., 1981; Dubrovsky B. et al., 1982,1990; Schumacher M., 1990]. Тем самым, стероиды могут действовать на нейрональную активность через цитозольные рецепторы, также как и через клеточные мембраны и пресинаптические сайты [Dubrovsky B. et al.,1990].

В связи с вышесказанным, оправданным становится утверждение о том, что стероидные гормоны влияют на нервную функцию и их дисбаланс имеет отношение к формированию психических заболеваний.

1.4.1. Гормон стресса – кортизол. Строение, биосинтез и функции.

Основным местом продукции глюкокортикоидов служит кора надпочечников [Розен В.Б., 1994]. Как известно, большая часть коры надпочечника представлена клетками пучковой зоны. Они представляют собой крупные кубические и полигональные клетки; некоторые из них имеют по два ядра. Характеризуются радиальным расположением и находятся под прямым углом по отношению к капсуле надпочечника. Цитоплазма клеток вакуолизирована и содержит большое количество липидов. Пучковая зона коры надпочечников секретирует глюкокортикоиды, секреция которых является универсальной биологической реакцией на стресс [Selye H., 1950]. Они являются гормонами стресса и модулируют экспрессию почти 10% генов. Отмечается многофункциональное действие глюкокортикоидов, их воздействие почти на все органы и ткани, включая мозг [Гончаров Н.П., Колесников Г.С., 2002; Heinrichs M., Gaab J., 2007; Chrousos G.P., Kino T., 2007]

Глюкокортикоиды синтезируются в результате активации нейроэндокринного комплекса - гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГА), основной функцией которой является мобилизация организма при стрессовых воздействиях различного

происхождения. В ингибировании, а также в стимуляции ГГА-системы участвует лимбическая система, особенно гиппокамп. Известно, что механизм регуляции секреции глюкокортикоидов представлен прямыми и обратными связями. Прямые связи осуществляются кортиколиберином и вазопрессином. Обратная связь - отрицательна направлена, и замыкается на уровне гипоталамуса (подавление секреции кортиколиберина) и гипофиза (торможение секреции АКТГ). Адренокортикотропный гормон является важнейшим стимулятором выброса гормонов коры надпочечников, главным из которых является кортизол - главный кортикостероид, существенно затрагивающий нейроэндокринную систему организма.

Кортизол представляет собой С-21 стероид с активными функциональными гидроксигруппами в 11, 17 и 21 положениях (рис. 2)

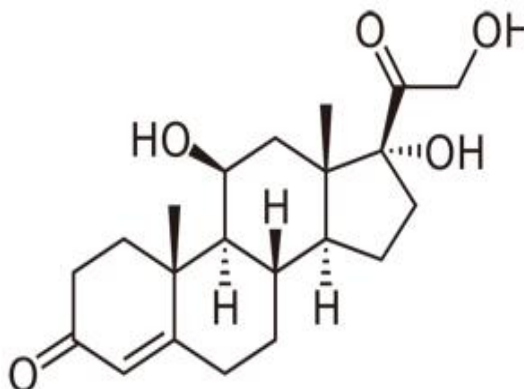


Рисунок 2. Структурная формула кортизола (C₂₁H₃₀O₅)

Кортизол синтезируется из холестерина, который в основном поступает из крови в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) или синтезируется в клетках из ацетил-КоА. Значительная часть эфиров холестерина накапливается в цитозоле клеток в липидных каплях. Под влиянием АКТГ происходит активация специфической эстеразы, и свободный холестерин транспортируется в митохондрии (рис.3).

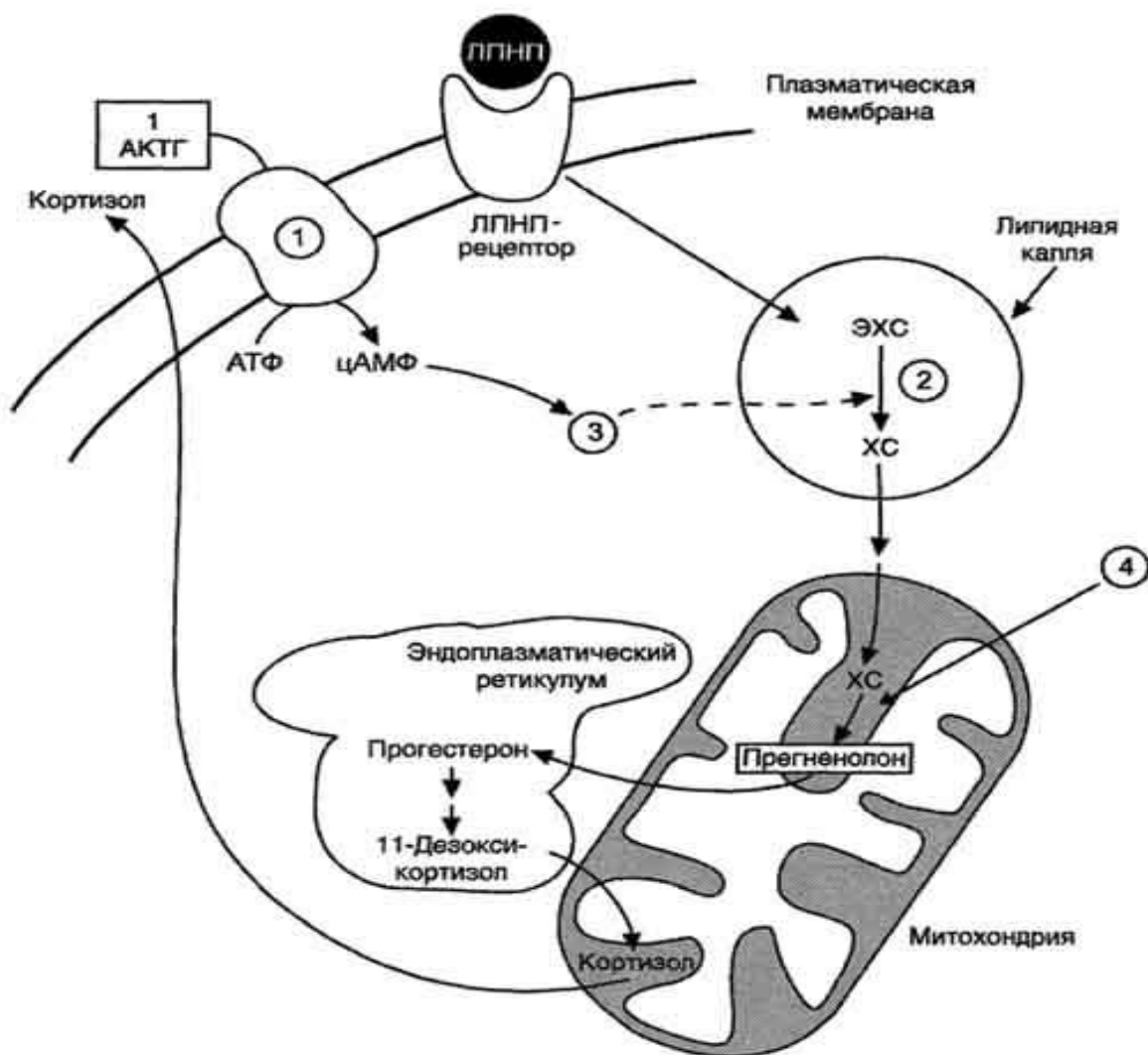


Рисунок 3. Внутриклеточная локализация синтеза кортизола. 1 - аденилатциклазный комплекс; 2 - холестеролэстераза; 3 - протеинкиназа А; 4 - холестеролдесмолаза отщепляет боковую цепь холестерола ; ХС - холестерол; ЭХС - эфиры холестерола [по Северин Е.С. 2003].

Синтез кортизола начинается с превращения прегненолона в прогестерон. Эта реакция протекает в цитозоле клеток пучковой зоны коры надпочечников, куда прегненолон транспортируется из митохондрий. Реакцию катализирует 3-β-гидроксистероиддегидрогеназа. В мембранах эндоплазматического ретикулума (ЭР) при участии 17-α-гидроксилазы происходит гидроксилирование прогестерона по C₁₇ с образованием 17-гидроксипрогестерона. Этот же фермент катализирует превращение прегненолона в 17-гидроксипрегненолон, от которого далее при участии 17,20- лиазы может отщепляться двухуглеродная боковая цепь с образованием C₁₉-стероида - дегидроэпиандростерона. 17-гидроксипрогестерон служит предшественником

кортизола, а дегидроэпиандростерон - предшественником андрогенов. Далее 17-ОН-прогестерон гидроксилируется 21-гидроксилазой (P_{450-C21}), локализованной в мембране ЭР, и превращается в 11-дезоксикортизол, который переносится во внутреннюю мембрану митохондрий, где гидроксилируется при участии цитохрома P_{450-c11} с образованием кортизола [Северин Е.С., 2003].

Более 90% кортизола в плазме крови находится в комплексе со специфическим транспортным белком – транскортином и в небольшом количестве в свободной форме. В связанном состоянии кортизол теряет активность, и лишь свободная ее часть является биологически активной фракцией и составляет около 8% от общего количества гормона в плазме. Свободный кортизол обеспечивает его активирующий эффект на ткани-мишени, взаимодействуя со специфическим рецепторным аппаратом и выделяется с мочой в неизмененном виде. Важным метаболитом кортизола является кортизон. Его образование катализирует 11 β -олстероиддегидрогеназа в почечных канальцах. Эта реакция выводит кортизол из активного состояния. Однако, реакция обратима – кортизон, попадая в печень, снова превращается в кортизол.

Продолжительное воздействие повышенных доз кортизола приводит к необратимым нейродегенеративным процессам в гиппокампе. Уменьшение объема гиппокампа является следствием гибели нейронов и глиальных клеток, уменьшения числа дендритов [McEwen B.S., 2004]. Одним из механизмов влияния кортизола на гиппокамп представляется активизация глутаматергической системы [Reul J.M. et al., 1991]. К настоящему времени установлено, что гиперсекреция кортизола приводит к различным метаболическим нарушениям [Сапронов Н.С. 1998; Peeters B.W. et al., 2004; Di Dalmazi G. et al., 2012]. Он стимулирует образование глюкозы в печени, усиливая глюконеогенез и одновременно увеличивая скорость освобождения аминокислот - субстратов глюконеогенеза из периферических тканей. В печени кортизол индуцирует синтез ферментов катаболизма аминокислот (аланинаминотрансферазы, триптофанпирролазы и тирозинаминотрансферазы и ключевого фермента глюконеогенеза - фосфоенолпируваткарбоксикиназы). Кортизол также стимулирует образование гликогена в печени и тормозит потребление глюкозы периферическими тканями.

Таким образом, кортизол увеличивает образование и отложение гликогена в печени и мышцах, и повышает уровень глюкозы в крови. Кроме того, глюкокортикоиды усиливают липолитическое действие катехоламинов и гормона роста. Влияние глюкокортикоидов на обмен белков и нуклеиновых кислот проявляется двояко: в печени кортизол в основном оказывает анаболический эффект (стимулирует синтез белков и нуклеиновых кислот). В мышцах, лимфоидной и жировой ткани, коже и костях кортизол замедляет синтез белков, РНК и ДНК и стимулирует распад РНК и белков [Северин Е.С., 2003].

В настоящее время в диагностике определение кортизола в образцах плазмы или сыворотки крови, полученных в утренние и вечерние часы, является первичным подходом для оценки состояния глюкокортикоидной функции надпочечников. Референтное значение кортизола составляет – 150-660 нмоль/л. Для кортизола свойственен суточный ритм секреции: максимальная концентрация отмечается в утренние часы (6-8 часов утра), минимальная концентрация в вечерние часы (20-21 час). Известно также, что концентрация кортизола варьирует даже во время сна [Балаболкин М.И., 2000]. Исследование уровней кортизола как у больных с ППЭ, так и в остром периоде заболевания у больных с хронической шизофренией, важно с позиций прогнозирования и, тем самым, предотвращения риска развития метаболических нарушений.

1.4.2. Дегидроэпиандростерон – сульфат: строение, биосинтез и нейропротективные функции.

Дегидроэпиандростерон является основным циркулирующим в крови человека кортикостероидом. Продуцируемый надпочечниками, он оказывает влияние на различные ткани (мозг, печень, почки, гонады), тем самым метаболизируясь в соответствующие стероиды в зависимости от ткани [Webb S.J. et al., 2006]. Его сульфатированная форма (ДГЭА-С) представляет собой нейроактивный стероид, взаимодействующий с N-метил-D-аспаратом (NMDA) и гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) [Rupprecht R. et al., 2001; Rupprecht R., 2003].

И так, дегидроэпиандростерон (ДГЭА) - это основной стероид (C19), метаболитом которого является его сульфатированная форма (рис.4)

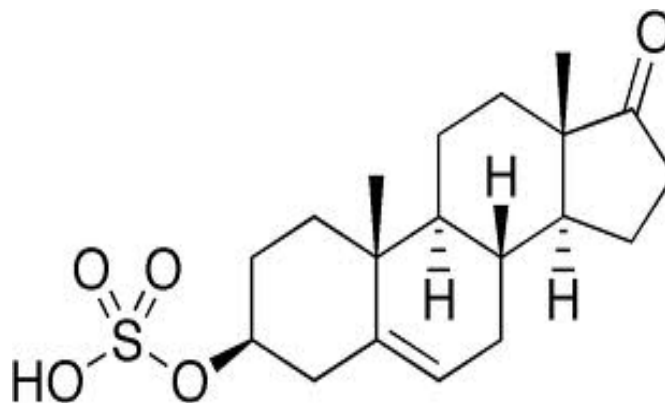


Рисунок 4. Формула дегидроэпиандростерон-сульфата (C₁₉H₂₈O₅S)

Дегидроэпиандростерон-сульфат впервые выделил в 1934 году немецкий биохимик Butenand. Это основной стероид (C19), секретируемый корой надпочечников (95%) и яичниками (5%). Выделяется с мочой и составляет основную фракцию 17-кетостероидов. В процессе его метаболизма в периферических тканях образуются тестостерон и дегидротестостерон. ДГЭА-С обладает относительно слабой андрогенной активностью, составляющей для несульфированного гормона примерно 10% от уровня тестостерона. ДГЭА-С повышается в ответ на повышение содержания ДГЭА в плазме. Итак, ДГЭА синтезируется в коре надпочечников в свободной и сульфатированной форме (ДГЭА-сульфат).

В организме синтез ДГЭА осуществляется с участием фермента 17-альфа-гидроксилазы. Прегненолон, который образуется ранее из холестерина, модифицируется данным ферментом в 17-гидроксипрегненолон, который этим же ферментом преобразуется в дегидроэпиандростерон. ДГЭА, в свою очередь, подвергаясь действию других ферментов стероидогенного пути, модифицируется в андростендиол и андростендион, а также в дегидроэпиандростерон-сульфат. В течение длительного времени считалось, что у него отсутствуют собственные эндокринные эффекты. Однако, в последнее время было выявлено, что ДГЭА оказывает существенное действие на центральную нервную систему. А также, что некоторые

другие стероидные соединения и ДГЭА синтезируются непосредственно в головном мозге [Herbert J., 1997]. Тем самым, для обозначения этих соединений был введен термин «нейростероиды» [Baulieu E.E., Robel P., 1996].

Нейростероиды воздействуют на активность различных нейромедиаторных систем мозга, вовлеченных в процессы обучения и памяти, и участвующих в когнитивных функциях [Flood J.D., Roberts E. 1988; Baulieu E.E., Robel P.1996]. В центральной нервной системе, ДГЭА считается нейростероидом с широким диапазоном функций [Traish A.M. et al., 2011]. Дегидроэпиандростерон, синтезируемый в мозге и сульфатированная его форма оказывают влияние на различные нейромедиаторные системы, такие как глутамат и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), дофамин, серотонин, а также активация ионных каналов и кальциевого гомеостаза, имеющих отношение к психическим расстройствам [Perez-Neri I. et al., 2008].

Дегидроэпиандростерон-сульфат может рассматриваться как эндогенный нейропротективный фактор. Как известно, нейростероиды обладают антиглюкокортикоидными свойствами, защищая ЦНС от пагубного влияния высоких доз кортизола, путем регуляции глюкокортикоидной активности [Schumacher M. et al., 2000]. Причем защита нейронов гиппокампа, осуществляющаяся дегидроэпиандростероном, в окружающей глутаматной нейротоксической среде, создаваемой повышенным уровнем кортизола, возможно происходит за счет модулирования глюкокортикоидных рецепторов [Mao X., Barger S.W., 1998; Cardounel A. et al., 1999]. Однако снижение его уровня во время старения и при шизофрении в значительной степени снижают защитную реакцию в отношении нейротоксических влияний высоких показателей кортизола [Ritsner M., 2010]. Также было установлено, что концентрация в мозговой ткани ДГЭА и ДГЭА-С коррелирует с содержанием в крови [Strous R.D. et al., 2006], в связи с чем ряд авторов считают возможным выявлять показатели указанных гормонов в мозговой ткани по их концентрации в крови [Dubrovsky B., 2006; Gallagher P. et al., 2007].

Однако до сих пор неизвестным является физиологическая роль ДГЭА-С в иммунологической системы и молекулярный механизм его действия [Dillon J.S., 2005].

Содержание ДГЭА-С в сыворотке является маркером синтеза андрогенов надпочечниками. Нормативное значение ДГЭА-С в сыворотке у мужчин составляет 1,0-4,2 , а у женщин 0,8-3,9 мкг/мл. Однако следует отметить снижение уровня ДГЭА-С в крови в возрасте 20 лет вне зависимости от гендерного фактора [Roberts E., 1986].

Таким образом, необходимо отметить, что в последнее время отмечается повышенный интерес к изучению роли дегидроэпандростерона (ДГЭА) в патофизиологии психических заболеваний, который в его сульфатированной форме (ДГЭА-С) является наиболее распространенным у человека [Morfin R., 2002; Strous R.D. et al., 2006, 2008]. Следует отметить, что в научной литературе имеется ряд исследований, в которых приводятся данные по определению уровней ДГЭА-С в крови у пациентов с шизофренией. Так, при изучении ППЭ до лечения, было продемонстрировано, что больные имели повышенные сывороточные концентрации как ДГЭА, так и ДГЭА-С не только по сравнению с контролем, но и с нелечеными больными шизофренией в острой фазе [Strous et al., 2004; Beyazyuz M. et al., 2014]. Имеются исследования, которые показывают неотличающиеся [Shirayama Y. et al., 2002; Ritsner M. et al., 2004;] и сниженные уровни ДГЭА-С [Ritsner M., et al. 2005] по сравнению со здоровым контролем. Противоречивость опубликованных результатов может быть связана с широким клиническим полиморфизмом, небольшими размерами выборки или различиями в возрасте и продолжительности болезни пациентов, включенных в исследования [Harris D.S. et al., 2001; Ritsner M.S. et al., 2006].

Кроме того, концентрация кортизола, а также нейростероидов, к которым относится дегидроэпандростерон-сульфат (ДГЭА-С), могут рассматриваться как потенциальные предикторы эффективности антипсихотической терапии у больных шизофренией [Baulieu E.E. et al., 2001; Dubrovsky B., 2006; MacKenzie E.M. et al., 2007]. Так, в работе Peng R., Li Y. 2017 при исследовании 162 пациентов с хронической шизофренией и 138 контролей с учетом тяжести симптоматики по PANSS были рассчитаны уровни кортизола и ДГЭА-С в сыворотке и их соотношение до и после лечения антипсихотиками. Было выявлено повышенное содержание уровней кортизола и ДГЭА-С в сыворотке, а также соотношение кортизол /ДГЭА-С по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Среди пациентов уровни кортизола и ДГЭА-С в

сыворотке были значительно ниже после лечения, чем ранее ($p < 0,01$), хотя соотношение уровней кортизол/ДГЭА-С оставалось одинаковым. Также было установлено, что уровни сывороточного кортизола, ДГЭА-С и их соотношение положительно коррелировали с негативными показателями по PANSS. Таким образом, авторы пришли к заключению, что рассмотрение патофизиологии шизофрении может включать в себя анализ уровней кортизола и ДГЭА-С, и они могут служить биомаркерами для тяжести психопатологических проявлений шизофрении и мониторинга эффективности лечения.

1.5. Антипсихотическая терапия: клинические, эндокринологические и нейромедиаторные аспекты

В современной психиатрии существенное место в организации психиатрической помощи больных с шизофренией занимает фармакотерапия - проблема эффективного медикаментозного лечения. Биологический компонент терапии представляет собой в основном медикаментозную коррекцию психотических расстройств. Основной группой психофармакологических средств, применяемых для лечения шизофрении, являются антипсихотики (нейролептики), которые обладают широким спектром побочных эффектов.

Антипсихотические препараты, предназначенные для лечения психотических расстройств занимают центральное место в психофармакологии. И так, из наиболее важных направлений изучения патоморфоза шизофрении является фармакогенный фактор. Следует отметить, что динамика в клинике шизофрении, возраст начала болезни, характеристика манифестных проявлений, которые выявляются до назначения терапии нейролептиками, не могут считаться отражением нейролептического патоморфоза [Двирский А.Е., 2004]. В настоящее время идет поиск и активно изучается ряд препаратов, воздействующих на состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, с точки зрения их потенциального антидепрессивного действия. С этой позиции выделены две группы препаратов.

В первую группу входят препараты - кетоконазол, метирапон, аминоклутетимид, непосредственно блокирующие синтез кортизола на уровне

различных ферментных систем. Однако использование их в терапевтической практике поднимает множество вопросов из-за наличия серьёзных побочных эффектов, которые сопровождаются серьёзными соматическими изменениями.

Во вторую группу входят препараты — антагонисты рецепторов кортиколиберина, обладающие потенциальным антидепрессивными эффектами. Данная группа отмечается более мягким действием и отсутствием многих побочных эффектов антиглюкокортикоидных препаратов. К тому же, ведутся исследования по применению ДГЭА-сульфата в качестве дополнительной терапии при лечении депрессии, шизофрении и болезни Альцгеймера. Maninger N. et al., 2009 отмечают положительное влияние ДГЭА-сульфата на познавательные процессы при психических заболеваниях.

Революционным для психиатрии стало событие XX века - начало «нейролептической» эры. Появление и создание психофармакологических препаратов, синтез большого количества антипсихотиков второго поколения (АВП) в корне изменили ход лечения лиц, страдающих шизофренией. Классификация антипсихотиков стала основываться на подразделении их на типичные (первое поколение) и атипичные (второе поколение) препараты.

Следует отметить, что для лечения психических заболеваний широко используются АВП, такие как клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин, zipрадион и др., имеющие ряд преимуществ перед традиционными препаратами [Мосолов С.Н., Кабанов С.О., 2003]. Однако, на сегодняшний день не существует универсального препарата, который бы соответствовал всем требованиям пациентов. В результате многочисленных исследований были отмечены существенные преимущества медикаментозных средств второго поколения. Ситуация, рассматривающая на первом плане экстрапирамидные побочные эффекты при терапии АПП, сменилась актуальной проблемой выявления нейроэндокринных дисфункций (НЭД) и их коррекции [Горобец Л.Н., 2004; 2005; 2007]. Побочный эффект выраженный в виде НЭД у нового поколения антипсихотиков был связан с их воздействием на нейромедиаторный, нейрогормональный и нейропептидный процессы [Мосолов С.Н., 2002; Graham K.A. et al., 2005; Narula P.K. et al., 2010]. Считается, что АВП в большей

степени блокируют 5HT рецепторы серотониновых систем мозга, чем D₂-рецепторы. При этом кветиапин и амисульпирид являются слабыми блокаторами серотониновых рецепторов [Мосолов С.Н., 2004]. Таким образом, атипичные антипсихотики имеют смешанный профиль рецепторной активности. Он выражается в блокировании других подтипов дофаминовых рецепторов, а именно – D₁, D₃, D₄, а также серотониновых, гистаминовых, мускариновых, адренергических и холинергических [Горобец Л.Н., 2004].

Таким образом, различие между АПП И АВП заключается в преимущественном воздействии последних на серотониновые 5-HT₂ или D₄ рецепторы и более быстрой диссоциации с D₂ рецепторами [Карур S., Remington G., 2001]. АВП в меньшей степени вызывают экстрапирамидные эффекты, как отмечают в своих работах [Tamminga С.А. 1997; Meltzer Н., 1998]. В ряде исследований показаны преимущества использования АВП при первом психотическом эпизоде [Wu R.R.. et al., 2007]. Их действие направлено на быстрое купирование психотической симптоматики (агрессивность, негативизм, галлюцинаторно-бредовые переживания, кататоногебефренные расстройства). Результаты многочисленных исследований позволяют выявить широкий фармакологический профиль воздействия на многие рецепторные системы одного из антипсихотиков второго поколения – оланзапина.

Оланзапин является производным тиенобензодиазепина. В структурном отношении оланзапин представляет собой 2-метил-4-(4-метил-1-пиперазинил)-10Н-тиено[2,3-В][1,5] бензодиазепин (рис.5)

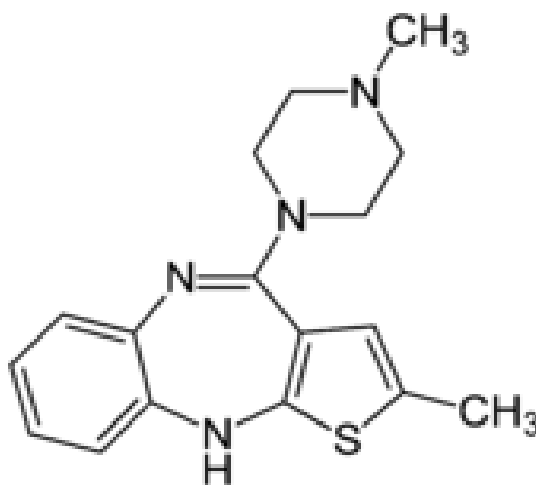


Рисунок 5. Структурная формула оланзапина- C₁₇H₂₀N₄S

Показано, что оланзапин обладает сродством к серотониновым (5-НТ_{2A/C}, 5-НТ₃, 5-НТ₆), дофаминовым (D₁, D₂, D₃, D₄, D₅), мускариновым (M₁-M₅), адренергическим (α_1), гистаминовым (H₁) рецепторам. Соответственно препарат должен уменьшать проявления негативной симптоматики (за счет блокады серотониновых рецепторов типа 5НТ_{2A}) и вызывать умеренный седативный эффект и усиление аппетита (за счет блокады гистаминовых рецепторов). Отсутствие побочных неврологических эффектов должно быть следствием относительно слабой блокады дофаминовых рецепторов по отношению к холинергическим мускариновым рецепторам. Отсутствие явлений заторможенности, чрезмерная седация исходит от явления слабой блокады α -адренергических рецепторов. Оланзапин также оказывает незначительное действие на стриарные (A9) нервные пути, которые участвуют в регуляции моторных функций.

Рядом авторов [Комосса К. и др., 2011] были обобщены результаты 50 исследований, в которых приняли участие 9476 пациентов в области сравнения оланзапина с антипсихотиками второго поколения при лечении шизофрении. Оланзапин сравнивался с амисульпридом, арипипразолом, клозапином, кветиапином, рисперидоном и зипрасидоном. Авторами не выявлено значимых различий в отношении эффективности оланзапина и амисульприда, а также в различиях уровней пролактина. В сравнении с арипипразолом было отмечено улучшение общей оценке по шкале PANSS при лечении оланзапином, однако меньшее увеличение уровня пролактина, холестерина и прибавка в весе отмечалась при назначении арипипразола. Не было выявлено существенных различий в эффективности препарата с клозапином, не обнаружено различий в увеличении показателя холестерина, прибавке в весе, частоте развития диабета и др. Однако, отмечалось меньшее увеличение уровня пролактина при лечении клозапином. Сравнивая другой нейролептик кветиапин, авторы отметили большую эффективность оланзапина при оценке общего психического состояния и продуктивной симптоматики. В сравнении с рисперидоном, у пациентов, принимающих оланзапин обнаружилась прибавка в весе и метаболические проблемы (в частности увеличение уровня глюкозы и холестерина). При назначении рисперидона, как правило, выявлялись экстрапирамидные побочные эффекты, также более высокий уровень пролактина. Однако, при оценке общего

психического состоянии пациенты, принимающие оланзапин, имели лучшие результаты.

Наконец, сравнивая оланзапин с зипрасидоном, авторы отметили преимущество оланзапина в отношении влияния на общее психическое состояние, меньшее количество регоспитализированных, экстрапирамидных побочных эффектов, однако выражена прибавка в весе (увеличение уровня глюкозы и холестерина). Авторы пришли к заключению, что оланзапин был более эффективен, чем арипипразол, кветиапин, рисперидон и зипрасидон при отсутствии различий в эффективности с амисульпридом и клозапином. Важнейшими недостатками препарата оланзапина, как отмечают авторы, были прибавка в весе и метаболические нарушения. В работе И.Я. Гуровича и соавт. (2004) продемонстрированы преимущества оланзапина в сравнении с классическими нейролептиками, в первую очередь, его более гармоничного действия на сложные психопатологические образования. Согласно исследованиям [Ljubin T. et al., 2000; Purdon S.E. et al., 2000; Keefe R.S. et al., 2001], отмечено благоприятное воздействие оланзапина на когнитивное функционирование пациентов.

Тем не менее, на сегодняшний день препарат оланзапин, зарегистрированный в России и появившийся на фармакологическом рынке с 1997 года, расширил терапевтические возможности в лечении больных шизофренией. Фармакодинамические свойства препарата носят поливалентный характер, что отличает препарат, как от классических, так и некоторых новых атипичных антипсихотиков. Таким образом, оланзапин является одним из препаратов выбора у больных с первыми психотическими эпизодами [Гурович И. Я., Шмуклер А.Б. 2010; Revicki D.A. et al., 1999; Hori H. et al., 2009].

Необходимо также отметить, что в последние годы отмечен значительный рост количества научных публикаций, касающихся проблем нейрогуморальной регуляции у больных с психическими расстройствами. Таким образом, формирование метаболических нарушений у больных с психическими расстройствами характеризуется комплексом как обменных, так и гормональных нарушений, а также значительная роль отводится психофармакотерапии.

Cohrs S. et al., (2006) исследовали влияние АВП кветиапина и оланзапина по сравнению с галоперидолом и плацебо на плазменные уровни (АКТГ), кортизола, и пролактина у 11 здоровых мужчин-добровольцев. Образцы сыворотки крови были изучены во время четырех сессий в течение одной недели, у получавших плацебо, кветиапин (50 мг), оланзапин (5 мг), или галоперидол (3 мг). По сравнению с плацебо, кветиапин и оланзапин значительно снижали АКТГ ($p < 0,002$, $p < 0,05$, соответственно) и кортизол ($p < 0,005$, $p < 0,03$, соответственно). Не наблюдалось эффекта галоперидола на уровни АКТГ или кортизола. Значительное влияние атипичных антипсихотиков на функциональную деятельность ГГА-оси по мнению авторов, возможно, связано с атипичной блокадой серотонинергических рецепторов. Блокада адренергических или гистаминергических рецепторов может также играть определенную роль в этих процессах. Свои выводы авторы базируют на данных, приводимых в более ранних исследованиях.

Так, Owen R.R. Jr., et al., (1993) исследовали функцию серотонина у пациентов с шизофренией во время приема типичных и атипичных нейролептиков в соответствии с рабочей гипотезой о том, что клинически значимые дозы атипичного нейролептика клозапина ослабили бы ответ на введение агониста м- chlorophenylpiperazine (м - CPP) серотонина. М - CPP или плацебо вводили внутривенно в течение 90 секунд для пациентов, которые не получали клозапин, по крайней мере, 3 недели. М - CPP также вводили во время лечения типичным нейролептиком флуфеназином и клозапином. Группа состояла из 15 пациентов (2 женщины и 13 мужчин), которые соответствовали критериям DSM -III-R для хронической шизофренией ($n = 13$) или шизоаффективного расстройства ($n = 2$), средний возраст - $33,8 \pm 8,0$ лет. Инъекции м - CPP значительно увеличивали уровни кортизола и пролактина у пациентов без терапии. Лечение клозапином существенно блокировало нейроэндокринные ответы на м- CPP, в то время как флуфеназин не оказывал подобного эффекта. Результаты исследования показывают, что лечение клозапином обладает мощными серотониновыми антагонистическими эффектами у пациентов с шизофренией. Эти данные отчасти подтверждены в экспериментальной работе Nechmad A., et al., (2003), в которой исследовалось влияние клозапина по сравнению с галоперидолом на уровни

ДГЭА и ДГЭА-С, эфира дегидроэпиандростерона (аналог гамма-аминомасляной кислоты) на (ГАВА (А)) в коре головного мозга крыс. Обнаружено, что инъекции клозапина (5 и 15 мг / кг), но не галоперидола (1 мг / кг), в течение 8 дней уменьшали мозговые корковые уровни ДГЭА и ДГЭА-С. Эти данные подтверждают роль нейростероидов и, возможно, модуляции ГАМК (А) рецепторов в механизме действия клозапина.

В исследовании Ивановой С.А. и соавт. (2010) было показано, что в динамике терапии кветиапином у больных с резидуальной шизофренией наблюдается нормализация показателей кортизола и ДГЭА-С, при этом уровни кортизола снижались, а ДГЭА-С – возрастали.

Также важно отметить, что к настоящему времени в доступной литературе имеются довольно скудные данные о влиянии антипсихотиков на уровни липидов в сыворотке крови: показано статистически значимое влияние клозапина и оланзапина на повышение уровней холестерина, триглицеридов (ТГ), ЛПВП в течение 14 недельной терапии [Тек Ц. и соавт. 2016; Popli A.P. et. al., 1997].

В исследовании Misiak B. et al., (2017) было показано наличие дислипидемии и гипертриглицеридемии в группе пациентов ППЭ до начала терапии. В работе, проведенной Garcia-Rizo C. et al., (2017), было выявлено нарушение гомеостаза глюкозы у пациентов с ППЭ, которое было почти в три раза выше, чем в контрольной группе здоровых.

Кроме того, в исследовании краткосрочной (12 недель) терапии антипсихотиками второго поколения у пациентов с ППЭ было показано, что увеличение массы тела (кг/месяц) отмечалось у пациентов, получавших галоперидол (0,62 SE 0,11), амисульприд (0,76 SE 0,08), оланзапин (0,98 SE 0,07) и кветиапин (0,58 SE 0,09), что было значительно выше, чем в группе пациентов, принимавших зипразидон (0,18 SE 0,10) [Vorba C.P. et. al., 2011]; повышение уровней глюкозы, ТГ, снижение ЛПВП в процессе 8 недель терапии оланзапином [Zhang S., Lan G., 2014] значимое увеличение ИМТ, общего холестерина, ЛПНП, ТГ, после 12 недель терапии оланзапином [Misiak B. et al., 2017]; значимое повышение ИМТ, ТГ, инсулина, лептина,

глюкозы в 2-х недельном двойном плацебоконтролируемом исследовании оланзапина в дозах 50 и 100 мг сутки [Daurignac E. et. al., 2015].

Таким образом, обзор современных изучений в контексте цели и задач нашего исследования позволяет заключить, что эндокринологические исследования у пациентов с ППЭ до назначения и в процессе ПФТ с целью уточнения состояния ГГА – оси (в частности, нейроэндокринных расстройств) имеют большое значение для установления патофизиологических механизмов шизофрении, предикции эффективности антипсихотической терапии и прогнозирования на ранних этапах развитие метаболического синдрома у больных на начальной стадии развития психического заболевания.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили данные 101 испытуемых. Из них: 33 пациента с первым психотическим эпизодом (ППЭ) (17 мужчин и 16 женщин) возрастная категория которых составила от 18 до 50 лет (средний возраст $28,6 \pm 1,5$), а также 34 хронически больных пациента (16 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 25 до 48 лет (средний возраст $35,4 \pm 6,8$ лет), со средней длительностью психического заболевания 12,5 лет, которые находились на лечении в клинике первого психотического эпизода в Московском научно-исследовательском институте психиатрии – филиал ФГБУ "НМИЦПН им. В.П.Сербского" Минздрава России; отделениях Московской городской психиатрической больницы № 4 им. П.Б. Ганнушкина и в Психоневрологическом диспансере №21 г. Москвы. 34 психически здоровых лиц (20 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 19 до 49 лет (средний возраст $34,6 \pm 6,8$ лет) составили группу контроля.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 50 лет; отсутствие эндокринных и органических заболеваний ЦНС, тяжелых форм соматических и гинекологических заболеваний, беременности и лактации, а также наличие информированного согласия для участия в исследовании. У пациентов групп исследования диагностировалась параноидная шизофрения (F-20.0) в соответствии с критериями МКБ-10.

В соответствии с целью работы, которая заключалась в изучении гормональных биомаркеров остроты состояния до начала терапевтического вмешательства, уточнении роли гендерного фактора и тяжести психопатологической симптоматики на гормональные показатели у больных с ППЭ в процессе антипсихотической терапии, анализ гормональных показателей у пациентов с ППЭ в течение ПФТ в зависимости от эффективности антипсихотической терапии (R/NR) по сравнению с больными в остром периоде хронической шизофрении, а также исследование гормональных, биохимических и антропометрических показателей метаболических нарушений в вышеуказанных группах имело свою последовательность:

- ❖ уточнение фонового гормонального профиля у больных с ППЭ;
- ❖ изучение взаимосвязи между выраженностью психопатологической симптоматики и показателями гормональных значений у пациентов с ППЭ с учетом гендерного фактора в течение антипсихотической терапии;
- ❖ сравнительная оценка динамики средних значений исследуемых параметров в течение антипсихотической терапии у больных с ППЭ и в остром периоде хронической шизофрении с учетом эффективности терапии;
- ❖ анализ динамики основных биохимических показателей сыворотки крови (триглицеридов, холестерина, ЛПВП и ЛПНП, глюкозы) и антропометрических показателей (ИМТ) у пациентов с ППЭ и их соотношений с гормональными параметрами.

Основными методами работы были: клинико-психопатологический, антропометрический, биохимический (иммуоферментный, энзиматический колориметрический, "сухая химия") и статистический.

Для решения поставленных задач исследования работа выполнялась в 2 этапа.

I-й этап исследования

Изучение клинических и гормональных характеристик у больных с ППЭ проводилось до назначения медикаментозной терапии. Фоновые гормональные показатели пациентов с ППЭ сравнивались с таковыми в контрольной группе, с учетом выраженности психопатологической симптоматики и гендерного фактора. Дополнительным критерием при отборе данной группы для исследования явилось отсутствие предшествующей психофармакотерапии.

II - й этап исследования

На следующем этапе (фармакотерапевтическом) осуществлялся анализ влияния терапии на уровни гормональных, биохимических и антропометрических показателей у пациентов с ППЭ по сравнению с больными хронической шизофренией в остром периоде при проведении купирующей терапии антипсихотиком второго поколения (АВП) – оланзапином. Для хронически больных шизофренией дополнительными

критериями отбора явились: длительность заболевания не менее 10 лет, острое психотическое состояние; монотерапия оланзапином; «wash out»- период, охватывающий 7-10 дней до назначения оланзапина [Мосолов С.Н., 2002] в том случае если пациенты с хроническим течением шизофрении получали антипсихотическую терапию перед исследованием.

Основную терапевтическую группу составили 33 пациента с ППЭ (16 женщин и 17 мужчин) в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст – $28,6 \pm 1,5$ лет) со средней длительностью заболевания 1,5 лет, получающие монотерапию оланзапином в дозе 5-20 мг/сутки (средняя суточная доза $14,6 \pm 6,6$ мг). В качестве группы сравнения обследовано 34 хронически больных (18 женщин и 16 мужчин), средний возраст которых составил $35,4 \pm 6,8$ лет, получающие монотерапию оланзапином в дозе от 10 до 20 мг в сутки, инъекционно или в таблетированной форме (средняя суточная доза составляла $16,3 \pm 3,5$ мг). У данной категории больных диагностирована параноидная шизофрения (F-20.0) в соответствии с критериями МКБ-10.

Анализ гормональных показателей у пациентов обеих групп проводился динамически: 1 этап (фоновый) – до терапии (пациенты с ППЭ) или сразу после периода «wash out» (больные с хроническим течением), 2 этап - 3-4 неделя и 3 этап - 6-8 неделя терапии. Сравнительный анализ указанных параметров проводился с учетом гендерного фактора, выраженности психопатологической симптоматики и терапевтической эффективности.

На этапах работы оценивалось психическое состояние по шкале позитивных и негативных синдромов PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [Мосолов С.Н., 2001]. Уменьшение общего показателя (балл) по PANSS к концу терапии более чем на 25% оценивалось как положительный результат лечения, что дало возможность включить пациентов этой группы в респондеры. Остальные пациенты расценивались как нонреспондеры. Клинические исследования проводились совместно с д.м.н., профессором Горобец Л.Н. и аспиранткой Матросовой М.И.

Анализ биохимических и антропометрических показателей проводился до антипсихотической терапии оланзапином (фон) и спустя 6-8 недель. Антропометрический метод работы заключался в измерении роста и веса тела каждого

пациента. Для объективизации показателей степени ожирения ее клиническая оценка проводилась наиболее распространенным и признанным в практике методом по индексу массы тела (ИМТ), или индекса Кетле, который имеет определенную формулу:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (метры)}$$

Используя ИМТ, ВОЗ (1998) предлагает классификацию избыточной массы тела и ожирения (табл.1)

Таблица 1.

Классификация избыточной массы тела и ожирения (ВОЗ;1998)

(Балаболкин М.И. и др. 2002)

Тип массы тела	ИМТ (кг/м ²)
Дефицит массы тела	<18,5
Нормальная масса тела	18,5 – 24,9
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0 – 29,9
Ожирение 1-й степени	30,0 – 34,9
Ожирение 2-й степени	35,0 – 39,9
Ожирение 3-й степени	>40,0

Исследование гормональных и биохимических показателей осуществлялось в лаборатории отделения психонейроэндокринологии и биохимической лаборатории Московского научно-исследовательского института психиатрии - филиала ФГБУ "НМИЦПН им. В.П.Сербского" МЗ РФ.

У больных пробы сывороток крови отбирались из кубитальной вены натощак в утренние часы на этапах обследования (рис.6)

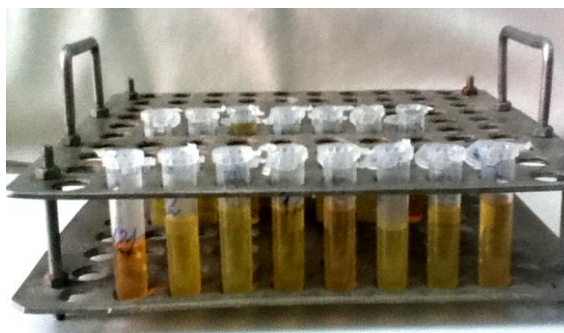


Рисунок 6. Пробы сывороток крови

Кровь из кубитальной вены центрифугировали и получали сыворотки крови, разделенные на фракции по плотности. Центрифугирование осуществляется в аппарате MULTI CENTRIFUGE ELMi CM 6 M (рис.7)



Рисунок 7. Центрифуга MULTI CENTRIFUGE ELMi CM 6 M

Соответственно, было проанализировано два нейроактивных стероида – кортизол и дегидроэпиандростерон - сульфат и некоторые биохимические показатели сыворотки крови (триглицериды, холестерин, ЛПВП и ЛПНП, глюкоза). Рассмотрим методы их определения.

Принцип метода определения уровня кортизола

В наборе «СтероидИФА-кортизол» использован вариант конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа. В лунках, при добавлении исследуемого образца и конъюгата кортизол-пероксидазы, во время инкубации устанавливается

равновесие между конъюгатом и эндогенным кортизолом сыворотки крови в процессе связывания с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. Несвязавшиеся компоненты удаляются промывкой. Количество связанного антителами конъюгата обратно пропорционально количеству кортизола в исследуемом образце. Во время инкубации с раствором тетраметилбензидина (ТМБ) происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связанного с антителами конъюгата кортизол-пероксидаза. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика рассчитывается концентрация кортизола в исследуемых образцах.

Принцип метода определения уровня ДГЭА-С

В наборе «СтероидИФА-ДГЭА-сульфат» использован вариант конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа. При одновременном добавлении в лунки исследуемого образца конъюгата ДГЭА-С-пероксидаза и антител к ДГЭА-С во время инкубации устанавливается равновесие между конъюгатом и эндогенным ДГЭА-С сыворотки крови за связывание с поликлональными кроличьими антителами к ДГЭА-С. Одновременно происходит связывание антител к ДГЭА-С с иммобилизованными на внутренней поверхности лунок козьими поликлональными антителами к иммуноглобулинам кролика. При удалении содержимого из лунок происходит разделение свободного и связанного антителами конъюгата ДГЭА-С-пероксидаза, причем количество связанного антителами конъюгата обратно пропорционально количеству ДГЭА-С в анализируемом образце сыворотки крови. Во время инкубации с ТМБ происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связанного антителами конъюгата ДГЭА-С-пероксидаза. После измерения оптической плотности раствора в лунках рассчитывается концентрация ДГЭА-С в определяемых образцах на основании калибровочной кривой.

Необходимое оборудование и реагенты для определения гормонов

Для исследования использовались ИФА-наборы для определения кортизола в сыворотке крови человека «СтероидИФА-кортизол-01» и для определения ДГЭА-С «СтероидИФА-ДГЭА-сульфат» (Алкор-био Санкт-Петербург).

В состав наборов включено:

1. Микрострипы с привитыми антикортизолными антителами. Один держатель стрипов, содержащий 96 полистерольных микроячеек, покрытых антикортизолными антителами внутри ячеек. Комплект из двенадцати восьмилуночных стрипов с иммобилизованными на внутренней поверхности лунок поликлональными антителами к IgG кролика.
2. Стандарты кортизола. Калибровочные пробы на основе сыворотки крови человека, содержащие известные количества кортизола (0, 20, 60, 200, 600 и 2000 нмоль/л)- 6 флаконов по 0,5 мл. Калибровочные пробы на основе сыворотки крови человека, содержащие известные количества ДГЭА-С (0, 0,1, 0,5, 1, 2,5 и 10 мкг/мл)- 6 флаконов по 0,5 мл.
3. Конъюгат кортизол –пероксидаза, маркирован «Конъюгат Е»-1 флакон 18 мл.
Конъюгат ДГЭА-С–пероксидаза, маркирован «Конъюгат Е»-1 флакон 14 мл.
4. Концентрированный буферный раствор (водно-солевой) для промывки лунок, маркирован «Буфер Р»- 1 флакон (14 мл).
5. Раствор тетраметилбензидина, маркирован «Раствор ТМБ»-1 флакон (14 мл)
6. Стоп реагент (1Н соляная кислота), маркирован «Стоп реагент»- 1 флакон (14 мл)
7. Контрольная сыворотка на основе сыворотки крови человека с известным содержанием кортизола и ДГЭА-С, маркирована «Контрольная сыворотка»-1 флакон по 0,5 мл.
 - ✓ Спектрофотометр вертикального сканирования. В работе использовался Multiskan Ascent, способный производить измерения оптической плотности раствора в лунках при длине волны 450 и 620 нм.
 - ✓ Дистиллированная вода.
 - ✓ Прибор для встряхивания рамки со стрипами (термостатируемый шейкер), позволяющий производить встряхивание с амплитудой колебаний 3-4 мм со скоростью 400-800 об/мин при температуре +37 °С. Микропланшетный орбитальный шейкер. В работе использовался SHAKER ST3 фирмы Элми (Латвия).
 - ✓ Микродозаторы. В работе использовались Finnpiptette фирмы Labsystems.

- ✓ Пипетки полуавтоматические одноканальные со сменными наконечниками с изменяемым объемом отбора жидкостей: на 5-50 мкл, 4-200 мкл, 200-1000 мкл, 1000-5000 мкл.
- ✓ Автоматический микропланшетный вошер Wellwash 4Mk 2.

Приготовление реагентов

При приготовлении промывочного буфера смешивали 30 мл буфера Р с 180 мл дистиллированной водой.

Ход проведения эксперимента

Все реагенты и образцы перед началом анализа были выдержаны при комнатной температуре (~ 25°C) и тщательно перемешаны осторожным переворачиванием перед использованием, избегая вспенивания.

В 6 ячеек было добавлено по 50 мкл калибровочных проб в 1 ячейку – контрольную сыворотку, в оставшиеся лунки были добавлены образцы исследуемой сыворотки крови в дубликатах (по 50 мкл). Далее с помощью программного обеспечения были рассчитаны концентрации кортизола и ДГЭА-С в образцах.

Анализ проводился на автоматическом иммуноферментном анализаторе CHEM WELL (ELISA) / CHEMWELL 2910, ELISA only - производства: Awareness Technology (рис 8.). После определенного промежутка времени (1-2 часа) в зависимости от исследуемых гормонов получают соответствующие результаты.



Рисунок 8. Автоматический иммуноферментный анализатор CHEMWELL 2910, ELISA only

1. В программу вводят анализируемые гормоны, которые затем перекидывают в рабочий лист (рис.9.)

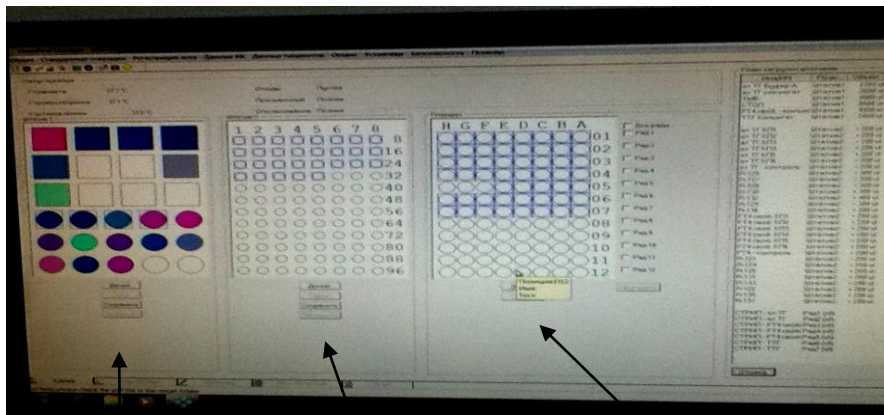


Рисунок 9. Программа для анализа гормонов

штатив №1

штатив №2

штатив №3

установка реактивов

установка сывороток

установка стрипов

2. Устанавливают реактивы, сыворотки и стрипы в 3 штатива (выделено на рис.9)

3. Штативы переносят в иммуноферментный анализатор CHEM WELL (ELISA) / CHEMWELL 2910, ELISA only (рис.10)



штатив №1

штатив №2

штатив №3

Рисунок 10. Автоматический иммуноферментный анализатор CHEMWELL 2910, ELISA only

Референтные (нормативные) значения гормонов приведены в табл.2.

Таблица 2.

Референтные значения содержания гормонов в сыворотке крови

Гормоны	Мужчины	Женщины
Кортизол, нмоль/л	150-660	150-660
ДГЭА-сульфат, мкг/мл	1,0-4,2	0,8-3,9

При определении концентрации общего холестерина и глюкозы использовался вариант энзиматического колориметрического анализа CHOLESTEROL “E-D” (Vital Diagnostics) и GLUCOSE “E-D” (Vital Diagnostics).

Принцип метода определения уровня общего холестерина

Свободный холестерин окисляется кислородом воздуха под действием холестеролоксидазы с образованием эквимольного количества перекиси водорода, который под действием пероксидазы (POD) окисляет хромогенные субстраты с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации холестерина в пробе. Образующийся продукт эквимольнолен эфиру-ХС и оценивается по калибратору.

В состав набора включено:

1. Буфер №1
2. фосфатный буфер 100ммоль/л
3. фенол 20 ммоль/л
4. Лиофизат №2 конечные концентрации в растворе
5. холестеролэстераза 400 Е/л
6. холестеролоксидаза 250 Е/л
7. POD 500 Е/л
8. Хоромогены, активаторы и стабилизаторы
9. Стандартный раствор холестерина №3
10. холестерин 5,17 ммоль/л

Ход проведения эксперимента:

При приготовлении рабочего раствора содержимое флакона №2 растворяется во флаконе №1. При этом для получения оптимальных результатов рабочий реагент выдерживается после полного растворения лиофилизата при комнатной температуре 20-30 минут.

Реакционная смесь тщательно перемешивается и инкубируется 10 минут при комнатной температуре (20-25°C). Оптическая плотность измерялась на анализаторе Eos-bravo (Италия). Окраска стабильна не менее 2 часов после окончания инкубации.

Для оценки уровня холестерина в сыворотке использовались следующие критерии: Норма: 3,0 – 6,2 ммоль/л

Принцип метода определения уровня глюкозы

При окислении β -D-глюкозы кислородом воздуха под действием глюкозооксидазы (GOD) образуется эквимольное количество перекиси водорода, который под действием пероксидазы окисляет хромогенные субстраты с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации глюкозы в пробе

В состав набора включено:

1. Буфер/фенол №1
2. фосфат 150 ммоль/л, рН – 7,5
3. фенол 10 ммоль/л
4. Лиофилизованная смесь ферментов, хромогенов, стабилизаторов №2
5. Глюкозооксидаза 25 000 Е/л рабочего раствора
6. Пероксидаза 1 500 Е/л рабочего раствора
7. Стандартный раствор глюкозы №3
8. Глюкоза 10 ммоль/л

Ход проведения эксперимента:

При приготовлении рабочего раствора содержимое флакона №2 растворяется во флаконе №1. Для получения оптимальных результатов рабочий реагент выдерживался после полного растворения лиофилизата при комнатной температуре 20-30 минут.

Тщательно перемешивали реакционную смесь и инкубировали 15 минут при комнатной температуре. Оптическая плотность измерялась на анализаторе Stat Fax (США) при длине волны 492 нм. Окраска стабильна не менее 1 часов после окончания инкубации.

Оценка результатов анализа: Норма: 3,8 – 5,8 ммоль/л

Уровни триглицеридов, а также ЛПВП и ЛПНП были исследованы в клинической лаборатории методом "сухая химия" с реагентом в диске NICCOLO LIPID PANEL при помощи биохимического анализатора Abaxis Piccolo

Референтные значения исследуемых биохимических показателей в сыворотке крови: холестерин – 3,0-6,2 мМ/л, триглицериды – 0-2,25 мМ/л, ЛПВП-холестерин (HDL) – липопротеиды высокой плотности – до 0,93 ммоль/л – высокий риск и ЛПНП-холестерин (LDL) – липопротеиды низкой плотности (до 2,59 ммоль/л – оптимальные значения, 2,59-3,34 ммоль/л – приемлемые значения, 3,37-4,12 ммоль/л – граничные значения, 4,14-4,9 ммоль/л – высокие значения, 4,92 ммоль/л и выше – очень высокие значения, глюкоза – 3,8-5,8 мМ/л.

Следует также отметить, что все полученные в ходе исследования данные обрабатывались с помощью компьютерной статистической программы «Statistica» версия 7.0 с использованием методов описательной статистики - вычисление средних значений и ошибки средней ($M \pm SE$). В оценке сравнения показателей использовались непараметрические методы статистической оценки: критерий Вилкоксона - при сравнении двух зависимых переменных, тест Манна-Уитни при анализе межгрупповых различий. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФОНОВЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (КОРТИЗОЛ И ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАТ) У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

В научной литературе, посвященной исследованиям уровней кортизола и ДГЭА-С, сохраняется противоречивость данных относительно указанных показателей. В основном это связано с особенностями нейробиологических аномалий, к которым относятся нарушения звеньев ГГА-оси. В тоже время, согласно современным исследованиям, необходимо отметить важность изучения состояния ГГА-оси у пациентов с ППЭ, что поможет определить их роль в развитии психопатологической симптоматики, тем самым обосновав эндокринологический подход в описании различных аспектов первого психотического эпизода. Следует констатировать, что имеется недостаточное количество данных о гормональном профиле у больных с ППЭ. В связи с этим необходимым в настоящем исследовании стало изучение динамики гормональных показателей у пациентов с ППЭ. Для достижения основного результата сравнительный анализ фоновых гормональных показателей (кортизол и ДГЭА-С) проводился между группами пациентов с ППЭ и контрольной группой здоровых добровольцев с учетом гендерного фактора, тяжести психопатологической симптоматики и эффективности терапии.

Соответственно, было проведено комплексное изучение гормонального профиля у 33 пациентов с ППЭ - основная группа, возрастная категория которых составила от 18 до 50 лет (средний возраст – $28,6 \pm 1,5$ лет), из них 16 женщин и 17 мужчин, которое включало определение уровней кортизола и ДГЭА-С в сыворотке крови, и сравнение полученных данных с гормональными показателями контрольной группы, в которую вошли 34 психически здоровых лиц (14 женщин и 20 мужчин) в возрасте от 19 до 49 лет (средний возраст $34,6 \pm 6,8$ лет).

В начале исследования у больных, поступивших с диагнозом ППЭ, проводилась оценка тяжести психопатологической симптоматики до фармакотерапевтического вмешательства по шкале позитивных и негативных синдромов PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) и анализ гормонального профиля. Уменьшение общего

показателя (балл) по PANSS к концу терапии более чем на 25% оценивалось как положительный результат лечения, что дало возможность включить пациентов этой группы в респондеры. Остальная группа расценивалась как нонреспондеры. Состояние пациентов данной группы определялось наличием острой психопатологической симптоматикой (сумма баллов по шкале PANSS в среднем по группе была приравнена к $88,6 \pm 10,1$ баллам). В последующем, группа была поделена на составляющие подгруппы по критериям выраженности психосимптоматики. Соответственно, в 1 подгруппу вошли 26 человек, из них 14 мужчин - 54 % и 12 женщин - 46 % с наличием острой психопатологической симптоматики по шкале PANSS, которая составила более 80 баллов (в среднем – $93,16 \pm 7,5$ балла). Во 2 подгруппу с менее выраженной психопатологической симптоматикой 68-79 баллов (в среднем – $76,5 \pm 5,07$ балла) вошли 7 пациентов из них 3 мужчин - 43 % и 4 женщины - 57 % . Обе подгруппы больных были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям.

Таблица 3. Средние фоновые показатели уровня исследованных гормонов, ошибка средней ($M \pm SE$)

Гормональные показатели	Пациенты с ППЭ (n=33)	Контрольная группа здоровых (n=34)	Нормативные значения	p
Кортизол (ж) (n=30)	n= 16 $713,1 \pm 83,6$	n= 14 $407,8 \pm 50,0$	150-660 нмоль/л	$p < 0,01^*$
Кортизол (м) (n=37)	n= 17 $790,3 \pm 75,1$	n= 20 $392,8 \pm 41,6$	150-660 нмоль/л	$p < 0,001^*$
ДГЭА-С (ж) (n=30)	n= 16 $3,23 \pm 0,47$	n= 14 $2,47 \pm 0,26$	0,8-3,9 мкг/мл	$p < 0,43$
ДГЭА-С (м) (n=37)	n= 17 $4,15 \pm 0,41$	n= 20 $2,95 \pm 0,21$	1,0-4,2 мкг/мл	$p < 0,03^*$

* $p < 0,05$ - значимость межгрупповых различий (критерий Манна-Уитни)

Данные фоновых уровней гормональных показателей приведены в таблице 3.

Исходя из результатов табл. 3., выявлен значимо повышенный показатель кортизола в группе с ППЭ в процентном соотношении у женщин (в среднем на 42,8%) и у мужчин (на 50 %) в сравнении с группой контроля ($p=0,01$; $p=0,001$). При этом показатель кортизола у мужчин с ППЭ был выше по сравнению с пациентками, тем не менее не было выявлено статистической значимости в различиях ($p<0,35$). Показатели кортизола превышали верхние границы нормативных значений.

Средние значения ДГЭА-С у пациенток с ППЭ (табл. 3) незначительно превышали (в среднем на 23,5 %) показатели в группе контроля при $p=0,43$. Однако, у мужчин показатели ДГЭА-С были выше на 29 % и значимо отличались от контроля ($p=0,03$). Тем не менее, показатель ДГЭА-С у мужчин с ППЭ также был выше, чем у женщин ($p<0,35$).

При сравнительном анализе значений кортизола у женщин с различной выраженностью психических проявлений (рис.11) выявлено, что высокие показатели отмечены у пациенток 2 подгруппы, однако они значимо не отличались от 1 подгруппы ($843,0\pm 223,7$ нмоль/л и $669,8\pm 86,5$ нмоль/л; $p=0,54$). Вместе с тем, отмечены значимые отличия показателей кортизола 1 подгруппы (с выраженной психопатологической симптоматикой) в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев ($669,8\pm 86,5$ нмоль/л и $407,8\pm 50,0$; $p=0,02$).

У мужчин отмечен (рис.11) высокий показатель кортизола у пациентов с выраженной психопатологической симптоматикой (1 подгруппа) и наличие значимых отличий при сравнении с контрольной группой ($836,6\pm 84,6$ нмоль/л; $392,8\pm 41,6$ нмоль/л; $p=0,00$). Значимые различия в показателях кортизола не были выявлены во 2 подгруппе ($p=0,16$), однако отмечен более высокий его показатель по сравнению с контрольной группой ($574,6\pm 101,3$ нмоль/л; $392,8\pm 41,6$ нмоль/л). Значимые различия показателей кортизола также отсутствовали между исследуемыми подгруппами ($p=0,13$).

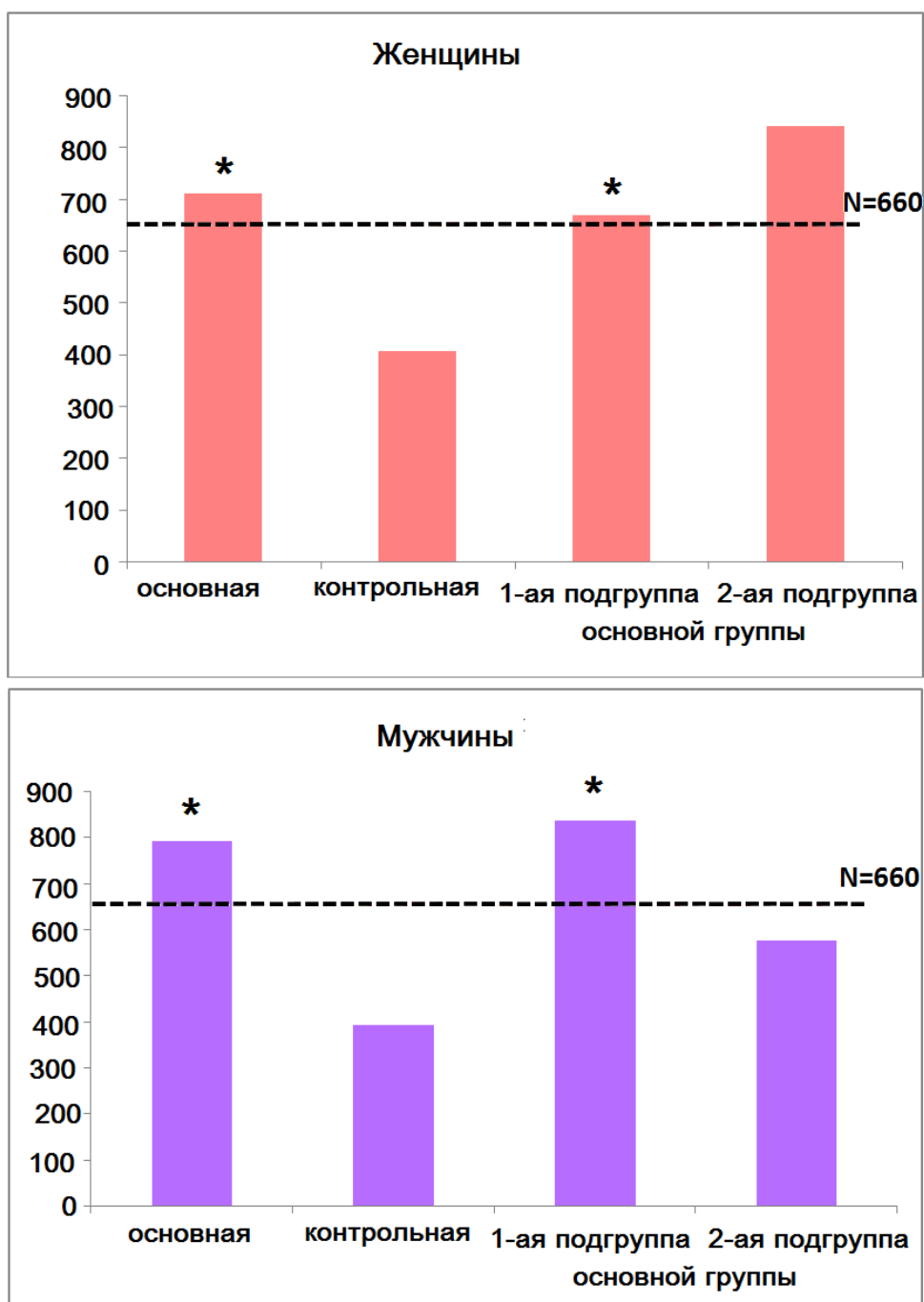


Рисунок 11. Средние показатели уровня кортизола у женщин и у мужчин (нмоль/л; по оси ординат) в группах обследованных с учетом тяжести психопатологической симптоматики. * – значимость различий основной и 1-й подгрупп при сравнении с контролем (критерий Манна-Уитни) ($p < 0,05$). N – нормативный показатель.

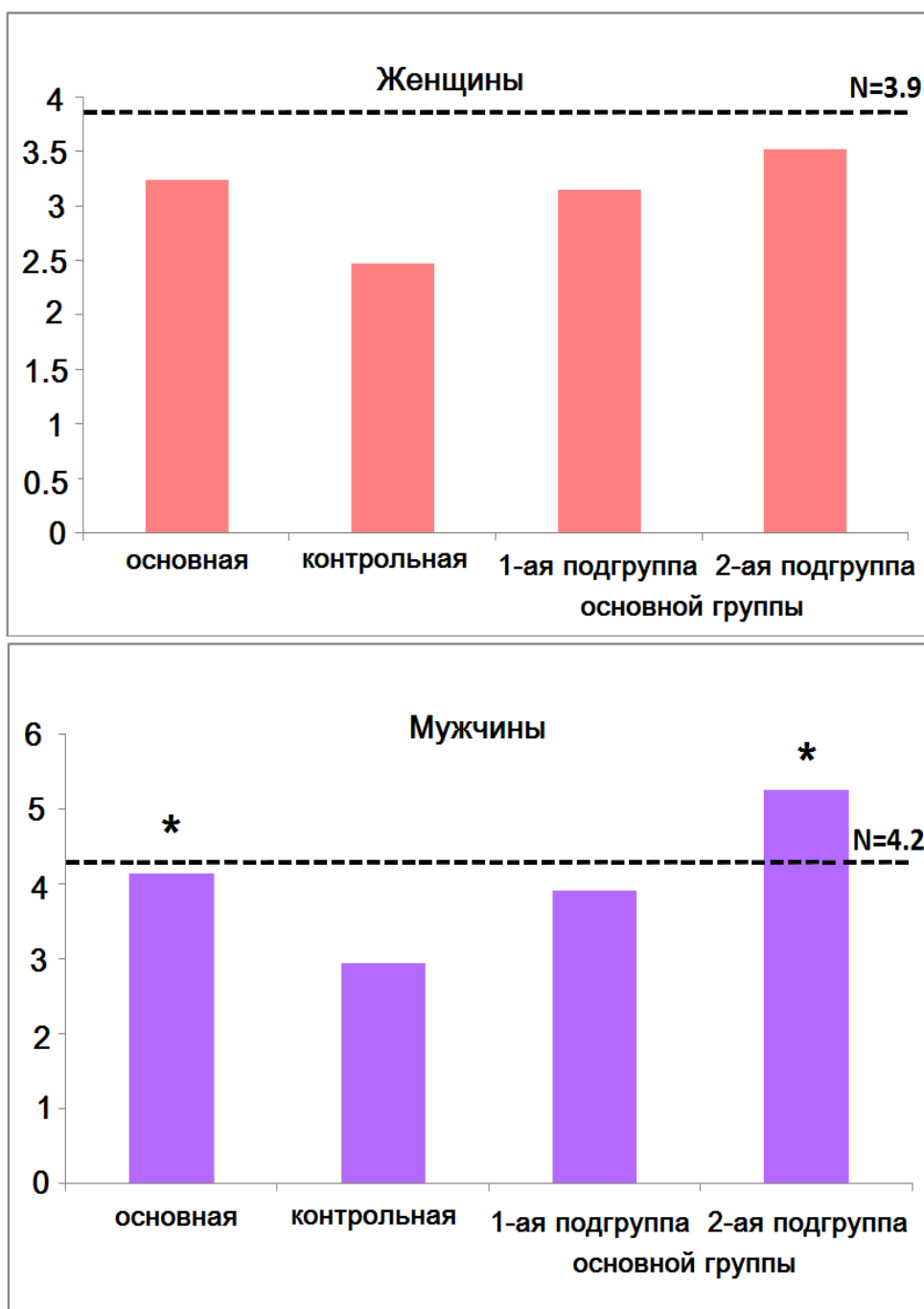


Рисунок 12. Средние показатели уровня ДГЭА-С у женщин и у мужчин (мкг/мл; по оси ординат) в группах обследованных с учетом тяжести психопатологической симптоматики. * – значимость различий основной и 2-й подгрупп при сравнении с контролем (критерий Манна-Уитни) ($p < 0,05$). N – нормативный показатель.

Анализируя показатели ДГЭА-С у женщин (рис. 12) выявлено наличие самых низких показателей у 1 подгруппы пациентов при отсутствии значимых отличий с группой контроля ($3,14 \pm 0,50$ мкг/мл; $2,47 \pm 0,26$ мкг/мл, $p=0,46$). Значения ДГЭА-С были выше при сравнении с группой контроля у женщин 2 подгруппы, с менее выраженной психопатологической симптоматикой ($3,52 \pm 1,33$ мкг/мл, $2,47 \pm 0,26$ мкг/мл), однако значимых отличий при сравнении с контрольной группой и 1 подгруппой выявлено не было ($p < 0,74$; $p < 0,72$ соответственно). Следует отметить, что средние значения ДГЭА-С у женщин в исследуемых подгруппах находились в пределах референтных значений.

В группе мужчин (рис. 12) самый высокий показатель уровня ДГЭА-С, превышающий референтное значение выявлен у пациентов второй подгруппы по PANSS < 80, отличия которого статистически значимы в сравнении с группой контроля ($5,26 \pm 1,20$ мкг/мл; $2,95 \pm 0,21$ мкг/мл; $p=0,02$). Статистической значимости не обнаружено ($p=0,31$) при сравнении средних значений ДГЭА-С в исследуемых подгруппах. Корреляционный анализ не обнаружил значимых связей между показателями исследуемых стероидов и значениями выраженности психопатологической симптоматики, определяемой по PANSS.

Таблица 4. Средние фоновые показатели кортизола и ДГЭА-С у женщин и у мужчин с ППЭ в зависимости от эффективности терапии ($M \pm SE$)

Пол	Общегрупповой показатель	Респондеры	Нонреспондеры	Контрольная группа
Женщины	n= 16	n= 14	n= 2	n=14
Кортизол	$713,1 \pm 83,6^*$	$753,9 \pm 90,2^*$	$427,5 \pm 75,5$	$407,8 \pm 50,0$
ДГЭА-С	$3,23 \pm 0,47$	$3,32 \pm 0,54$	$2,62 \pm 0,50$	$2,47 \pm 0,26$
Мужчины	n= 17	n= 10	n= 7	n= 20
Кортизол	$790,3 \pm 75,1^*$	$703,2 \pm 92,2^*$	$914,8 \pm 139,4^*$	$392,8 \pm 41,6$
ДГЭА-С	$4,15 \pm 0,41^*$	$4,01 \pm 0,46$	$4,36 \pm 0,78$	$2,95 \pm 0,21$

*Примечание: * $p < 0,05$, значимость межгрупповых различий по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни)*

Следующим этапом нашего исследования был анализ фоновых гормональных показателей (кортизол и ДГЭА-С) у пациентов с ППЭ респондеров (R) и нонреспондеров (NR) с учетом гендерного фактора (табл.4)

Исходя из данных табл. 4 средние значения кортизола в сыворотке крови у респондеров женщин и мужчин значительно превышали его содержание и значимо отличались от группы контроля ($p=0,004$; $p=0,007$). Средние показатели уровней ДГЭА-С также превышали значения контрольной группы, однако значимость статистически не выявлена (у Ж: $p=0,37$; у М: $p=0,09$).

В группе нонреспондеров средние показатели кортизола у женщин незначительно превышали его содержание по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, межгрупповой сравнительный анализ данной группы не показал значимости в различиях ($p=0,93$). Однако среднее значение показателя кортизола в группе мужчин было почти в 3 раза больше и значимо отличалось от группы контроля ($p=0,000$). Средний показатель уровня ДГЭА-С у женщин и у мужчин превышал таковой у группы контроля, однако статистической значимости выявлено не было ($p<0,93$; $p<0,09$).

3.2. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ППЭ И ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Выбор оптимальной терапевтической тактики у больных на начальной стадии развития психического заболевания является одной из важных задач для прогнозирования патофизиологического ответа. Важность комплексного гормонального исследования сводится к выявлению биомаркеров как показателей остроты состояния, так и эффективности терапии.

В связи с поставленными задачами, следующим этапом (фармакотерапевтическим) нашего исследования был сравнительный анализ влияния оланзапина на гормональные показатели (кортизол и ДГЭА-С) у больных с ППЭ и больных, длительно страдающих шизофренией.

Объектом анализа (основная группа) стали 33 пациента с ППЭ (16 женщины и 17 мужчин) в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст – $28,6 \pm 1,5$ лет) длительность заболевания которых составила в среднем 1,5 лет. Исследуемой группе была назначена монотерапия оланзапином в дозе 5-20 мг/сутки (средняя суточная доза составляла $14,6 \pm 6,6$ мг). В качестве группы сравнения обследовано 34 хронически больных (18 женщин и 16 мужчин), средний возраст которых составил $35,4 \pm 6,8$ лет. Больные получали терапию оланзапином в дозе от 10 до 20 мг в сутки, инъекционно или в таблетированной форме (средняя суточная доза составляла $16,3 \pm 3,5$ мг). У данной категории больных отмечалась параноидная шизофрения (F-20.0) в соответствии с критериями МКБ-10. Дополнительными критериями для группы сравнения являлись: длительность заболевания не менее 10 лет; «wash out»- промежуток, охватывающий 7-10 дней до назначения оланзапина, в том случае при котором пациенты с хроническим течением шизофрении получали антипсихотическую терапию перед исследованием.

Анализ гормонального фона пациентов проводился динамически: 1 этап (фоновый) – до терапии (пациенты с ППЭ) или сразу после периода «wash out» (больные с хроническим течением), 2 этап - 3-4 неделя и 3 этап - 6-8 неделя терапии.

3. 2. 1. Динамика уровней кортизола и дегидроэпиандростерон—сульфата у больных с ППЭ и пациентов с хронической шизофренией в зависимости от эффективности терапии

Как показали наши исследования у пациенток с ППЭ выявлено положительно ответивших на терапию – респондеров (R) в количестве 14, и отрицательно ответивших на терапию – нонреспондеров (NR) в количестве -2. У хронически больных пациенток выявлено R-8 , а NR- 10. У пациентов мужского пола с ППЭ выявлено R- 10, и NR-7. У хронически больных пациентов выявлено респондеров-4 , а нонреспондеров- 12. Как видно, самая эффективная монотерапия оланзапином оказалась у женщин с ППЭ (n=14). При сравнении с группой пациенток длительно страдающих шизофренией (n=8),эффективность терапии была почти в 2 раза выше у пациенток с ППЭ. У мужчин с ППЭ (n=10)также эффективность терапии была в среднем в 2 раза выше по сравнению с пациентами, длительно страдающими шизофренией (n=4).

Фоновые показатели уровней кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных основной группы и группы сравнения с учетом гендерного фактора в сопоставлении с контролем приведены в таблице 5.

Таблица 5. Средние фоновые показатели уровня исследованных гормонов, ошибка средней ($M \pm SE$)

Исследуемые группы	Пациенты с ППЭ (n=33)	Хронически больные пациенты (n=34)	Контрольная группа здоровых (n=34)	
Общегрупповой показатель	Кортизол, нмоль/л	752,9±55,6 *	682,3±62,7*	398,9 ±31,5
Женщины	Кортизол, нмоль/л	713,1±83,6*	695,5±87,5*	407,8±50,0
	ДГЭА-С, мкг/мл	3,23±0,47	2,72±0,38	2,47±0,26
Мужчины	Кортизол, нмоль/л	790,3±75,1*	666,5 ±92,6*	392,8±41,6
	ДГЭА-С, мкг/мл	4,15 ±0,41*	3,61±0,57	2,95±0,21

Примечание: * $p < 0,05$ -значимость различий межгрупповых фоновых показателей у пациентов по сравнению с контрольной группой здоровых (критерий Манна-Уитни)

Как следует из данных таблицы 5, фоновые значения показателей кортизола у женщин и у мужчин в анализируемых группах, а также показатели ДГЭА-С у мужчин с ППЭ были значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Следует отметить наличие среднего общегруппового уровня кортизола выше нормативных значений у женщин и у мужчин обеих групп.

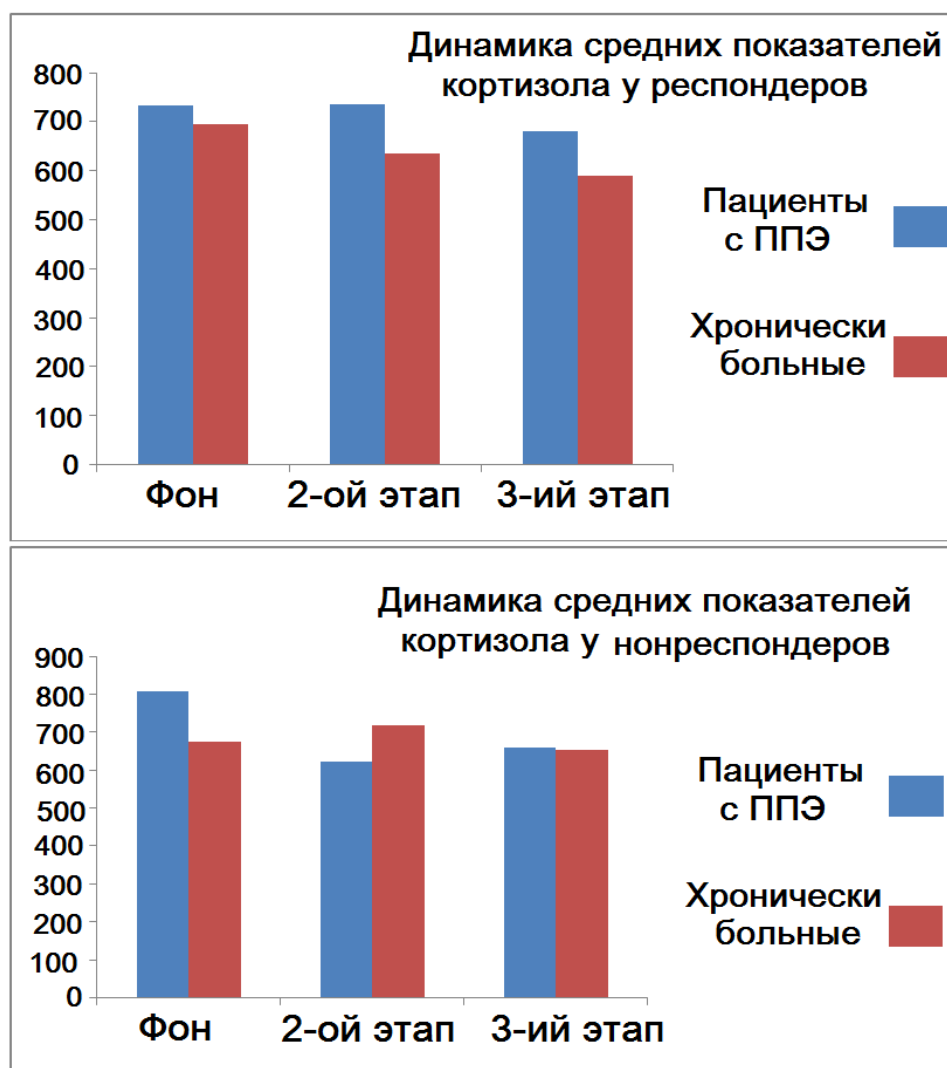


Рисунок 13. Динамика средних общегрупповых показателей кортизола в зависимости от эффективности терапии (респондеры и нонреспондеры) у пациентов с ППЭ и хронически больных без учета гендерного фактора (нмоль/л).

Данные исследования динамики уровня кортизола у пациентов обеих групп в процессе терапии оланзапином в зависимости от эффективности терапии без учета гендерного фактора представлены на рис. 13.

Как видно из рис.13, средние уровни кортизола у пациентов с ППЭ при положительной терапевтической динамике превышали референтные значения на исследуемых этапах (фон – $732,8 \pm 64,0$ нмоль/л; 2 этап – $735,6 \pm 61,9$ нмоль/л; 3 этап – $680,4 \pm 62,7$ нмоль/л). Показатели кортизола в середине исследования фактически оставались неизменными, однако в конце терапии отмечалось их снижение.

Показатели кортизола среди пациентов с ППЭ без терапевтического эффекта превышали референтные значения на первом этапе терапии ($806,5 \pm 115,8$ нмоль/л). На последующих этапах исследования значения отмечались в пределах референтных норм (2 этап – $622,6 \pm 63,7$ нмоль/л; 3 этап – $660,7 \pm 67,2$ нмоль/л). Вместе с тем, выявлялись разнонаправленные изменения показателей: в середине исследования выявлено снижение и в конце терапии – повышение. Не отмечено статистической значимости в изменениях средних значений.

Показатели уровней кортизола среди пациентов, длительно страдающих шизофренией с положительным терапевтическим эффектом, превышали референтные нормы только в начале терапии ($695,7 \pm 122,1$ нмоль/л). В течение исследования значения находились в пределах нормы (2 этап – $635,1 \pm 82,1$ нмоль/л; 3 этап – $588,9 \pm 71,0$ нмоль/л). Выявлено снижение показателей кортизола на этапах терапии по сравнению с фоном. Значения уровней кортизола у пациентов с хроническим течением заболевания без терапевтического эффекта превышали референтные значения в начале и на 2 этапе терапии ($674,7 \pm 72,0$ нмоль/л и $718,6 \pm 50,4$ нмоль/л соответственно). В конце терапии показатели находились в референтном диапазоне ($653,3 \pm 36,5$ нмоль/л). В середине терапии выявлено повышение уровня кортизола по сравнению с фоном, в конце терапии – снижение. Не отмечено статистической значимости в средних значениях кортизола как у пациентов с хроническим течением заболевания, так и у группы с ППЭ на этапах исследования.

Результаты исследования уровней гормонов у больных с учетом гендерного фактора и оценки терапевтического эффекта (R/NR) приведены ниже. И так, рассмотрим динамику средних показателей данных гормонов у женщин с ППЭ и хронически больных в зависимости от эффективности терапии (таблица 6) и у пациентов мужского пола (таблица 7).

Таблица 6. Динамика средних показателей кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у женщин с учетом оценки терапевтического эффекта ($M \pm SE$)

Гормональные показатели	Основная группа (ППЭ)			Группа сравнения		
	Фон	3-4 неделя	6-8 неделя	Фон	3-4 неделя	6-8 неделя
R	n= 14			n=8		
Кортизол	753,9±90,2	781,8±85,1	752,1±90,5	611,6±144,2	568,2±99,3	558,8±100,8
ДГЭА-С	3,32±0,54	3,42±0,44	3,21±0,40	2,68±0,59	2,60±0,55	2,60±0,55
NR	n=2			n=10		
Кортизол	427,5±75,5	491,0±22,0	523,0±54,0	762,7±109,3	699,3±58,6	664,5±54,2
ДГЭА-С	2,6±0,50	2,5±1,50	3,00±1,00	2,74±0,53	3,26±0,57	3,27±0,56

Примечание: R (респондер) и NR (нореспондер)

Учитывая оценку терапевтического эффекта (R-NR) выявлено, что на 2 этапе уровень кортизола в основной группе у женщин респондеров повышался на 3,7 %, а затем снижался на 3,8 %, уровень ДГЭА-С повышался на 3% , затем снижался на 6,1 %. На 2 этапе уровень кортизола в основной группе у нореспондеров повышался на 15 %, затем снова повышался на 6,5 %, уровень ДГЭА-С снижался на 3,8 %, а затем повышался на 20 %.

Установлено, что у респондеров(R) женского пола с ППЭ выявлен повышенный уровень кортизола, превышающий верхние границы нормативных показателей как до назначения оланзапина, так и в процессе фармакотерапии. Уровни кортизола и ДГЭА-С повышались к 3-4 неделе ($p < 0,34$ и $p < 0,72$), и к 6-8 неделе снижались ($p < 0,81$ и $p < 0,63$), Однако показатели кортизола оставались выше нормативных значений в течение всей терапии, а значения ДГЭА-С - в пределах нормы. Значимость различий в повышении и снижении уровней данных гормонов по сравнению с фоном не была выявлена.

У нореспондеров (NR) с ППЭ средний уровень кортизола также повышался не только на втором, но и на третьем этапах терапии, оставаясь в пределах нормативных значений. Повышение гормона ДГЭА-С отмечается лишь на 3 этапе терапии (в пределах нормы) на втором же отмечается снижение показателей.

В группе сравнения у хронически больных пациенток на 2 этапе уровень кортизола у R снижался на 7,1 %, на 3 этапе - на 1,6 %. Уровень ДГЭА-С снижался на 3 %, и оставался без изменений на 3 этапе. У NR уровень кортизола снижался на 8,3 %, а затем еще на 5%. Уровень ДГЭА-С на 2 этапе повышался на 19%, а затем повышался незначительно еще на 0, 3% в конце терапии.

Соответственно, у хронически больных пациенток наблюдается повышенный уровень кортизола (выше нормативных значений) в процессе терапии у NR, при этом уровень ДГЭА-С не превышает нормативных значений, однако повышается его уровень от этапа к этапу ($p < 0,10$ и $p < 0,12$), а уровень кортизола наоборот понижается в течение фармакотерапии ($p < 0,77$ и $p < 0,80$). Значимость различий внутригрупповых показателей по сравнению с фоном не была выявлена. У респондеров хронически больных пациенток уровни кортизола и ДГЭА-С понижались на 2-3 этапах терапии, оставаясь в пределах нормативных значений. Значимость по сравнению с фоном не проявилась.

Таким образом, как видно из данных табл. 6, у респондеров женского пола основной группы отмечается сходная динамика уровней кортизола и ДГЭА-С – повышение показателей на 2 этапе и снижение к концу терапии. Вместе с тем, у респондеров этой группы средние показатели уровней кортизола превышали нормативные значения на всех этапах исследования, тогда как уровни ДГЭА-С изменялись в пределах референтных значений. У нонреспондеров превышение уровней ДГЭА-С отмечено только к концу терапии на фоне повышения уровней кортизола. В связи с малочисленностью группы нонреспондеров анализ достоверности различий между респондерами и нонреспондерами провести не удалось. В то же время следует обратить внимание на более гармоничную в физиологическом плане сочетанную динамику обоих гормонов у пациенток-респондеров.

У женщин в группе сравнения, как и в основной группе, динамика уровней кортизола не зависела от эффекта терапии. Вместе с тем, выявлялись межгрупповые (по сравнению с основной группой) различия: и у респондеров, и у нонреспондеров происходило снижение показателей гормона от этапа к этапу, превышение нормативных показателей наблюдалось только у нонреспондеров на всех этапах исследования. У женщин-респондеров группы сравнения динамика уровней ДГЭА-С

соотносилась с динамикой уровней кортизола только между фоном и 2 этапом (снижение значений), тогда как у нонреспондеров она была противоположной – на фоне снижения уровней кортизола отмечалось повышение уровней ДГЭА-С. Показатели ДГЭА-С у женщин обеих изучаемых групп находились в нормативных пределах.

Значимых отличий в средних показателях уровней кортизола между R и NR, а также внутригрупповых показателей по сравнению с фоном (критерий Вилкоксона) у хронически больных пациенток выявлено не было. Изменения как межгрупповые, так и внутригрупповые можно оценить на уровне тенденций, т.к. из-за малочисленности групп выявить значимость изменений с применением непараметрических статистических методов провести не удалось.

Данные о динамике исследуемых показателей у пациентов мужского пола приведены в таблице 7.

Учитывая оценку терапевтического эффекта (R/NR) выявлено, что на 2 этапе уровень кортизола в основной группе у мужчин респондеров снижался на 4,6 %, затем еще на 13,5 %, уровень ДГЭА-С также снижался на 0,7 % и на 1 % от этапа к этапу. На 2 этапе уровень кортизола в основной группе у нонреспондеров снижался на 2 этапе на 27,8 %, затем повышался на 6 %, а уровень ДГЭА-С повышался на 21,8 % и на 1 % от этапа к этапу.

У респондеров мужского пола с ППЭ уровни кортизола и ДГЭА-С понижались на 2-3 этапах терапии по сравнению с фоном. Однако на 2 этапе уровень кортизола оставался выше нормативных значений. На 6-8 неделе исследования уровень данного гормона не превышал нормативных значений. Значимость различий внутригрупповых показателей по сравнению с фоном не была выявлена. У нонреспондеров выявлены повышенные уровни кортизола и ДГЭА-С, превышающие верхние границы нормативных показателей как до назначения оланзапина, так и в процессе медикаментозной терапии. Уровень кортизола значимо понижался к 3-4 неделе ($p < 0,02$) по сравнению с фоном, а к 6-8 неделе повышался. Значимость по сравнению с фоном не выявлена ($p < 0,06$). Уровень ДГЭА-С повышался на 2-3 этапах терапии по

сравнению с фоновым показателем, однако изменения не были статистически значимы.

Таблица 7. Динамика средних показателей кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у мужчин с учетом оценки терапевтического эффекта ($M \pm SE$)

Гормональные показатели	Основная группа (ППЭ)			Группа сравнения		
	Фон	3-4 неделя	6-8 неделя	Фон	3-4 неделя	6-8 неделя
R	n=10			n=4		
Кортизол	703,2±92,2	671,1±89,9	580,2±75,2	864,0±229,9	768,7±138,3	649,0±78,6
ДГЭА-С	4,01±0,46	3,98±0,53	3,94±0,48	5,12±1,10	5,00±1,07	4,82±1,05
NR	n=7			n=12		
Кортизол	914,8±139,4	660,3±76,7*	700,1±80,2	545,2±98,4	736,2±82,6	643,1±51,1
ДГЭА-С	4,36±0,78	5,31±1,03	5,36±1,12	3,10±0,62	3,29±0,56	3,32±0,56

*Примечание: R (респондер) и NR (нонреспондер), * – значимость различий в группе с ППЭ на 2 этапе по сравнению с фоновым показателем (критерий Вилкоксона) ($p < 0,05$).*

В группе сравнения у R на 2 этапе уровень кортизола снижался на 11 %, а на 3 этапе на 15,6%. Уровень ДГЭА-С также снижался на 2,3 %, и на 3,6 % от этапа к этапу. У группы NR уровень кортизола повышался на 35 %, а затем снижался на 12,6 %. Уровень ДГЭА-С на 2 этапе повышался на 6,1 %, а затем повышался снова еще на 1 %.

У хронически больных пациентов респондеров наблюдается повышенный уровень кортизола (выше нормативных значений) до назначения препарата и на 3-4 неделе, при этом уровень ДГЭА-С превышает нормативные значения в течение всей медикаментозной терапии, лишь на 6-8 неделе выявлено постепенное снижение. Значимость показателей по сравнению с фоном не выявлена - значения кортизола ($p < 0,59$ и $p < 0,33$) и ДГЭА-С ($p < 0,67$ и $p < 0,39$) в середине и в конце терапии. У NR отмечается высокий уровень кортизола лишь на 3-4 неделе, на третьем этапе выявлено его снижение. Уровень же ДГЭА-С у NR повышался в течение всей медикаментозной

терапии, оставаясь при этом в пределах нормы. Значимость показателей по сравнению с фоном выявлено не было - значения кортизола ($p < 0,11$ и $p < 0,44$) и ДГЭА-С ($p < 0,17$ и $p < 0,18$) в середине и в конце терапии.

Соответственно у пациентов мужского пола с ППЭ и у хронически больных пациентов, положительно ответивших на терапию (R), отмечается постепенное снижение уровней как кортизола, так и ДГЭА-С в процессе медикаментозной терапии. Значимость этих показателей по сравнению с фоном не выявлена.

Тем самым, исходя из данных табл. 7, динамика показателей кортизола основной группы у мужчин-респондеров отличалась от таковой у женщин – средние показатели гормона снижались в течение терапии. У нонреспондеров мужчин с ППЭ динамика уровней кортизола также была иной: на 2 этапе терапии уровень кортизола значимо снижался по сравнению с фоном ($p < 0,03$) до нормативных пределов, а на 3 этапе – отмечалось его повышение. В отличие от женщин основной группы у мужчин NR отмечается самый высокий фоновый уровень кортизола.

Выявленная значимая положительная корреляционная связь между уровнями кортизола на 2 и на 3 этапах терапии ($r = 0,78$ при $p < 0,036$) у пациентов-нонреспондеров может свидетельствовать о том, что снижение уровней гормона на 2 этапе приводит к его повышению по окончании терапии, что, в свою очередь, косвенным образом подтверждает неустойчивость состояния ГГА-оси у больных с ППЭ при отсутствии положительной терапевтической динамики.

Как и у пациенток, динамика уровней ДГЭА-С у мужчин-респондеров была сопоставима с динамикой показателей кортизола - снижение в течение терапии в пределах нормативных значений. Интерес представляет динамика уровней ДГЭА-С у нонреспондеров мужского пола: при снижении уровней кортизола на 2 этапе отмечается повышение ДГЭА-С, причем на 2 и 3 этапах оба показателя превышают нормативные. Найденная значимая отрицательно корреляционная связь между показателями кортизола и ДГЭА-С до назначения лечения ($r = -0,75$; $p < 0,05$) может свидетельствовать о том, что у больных нонреспондеров отмечается патологическое функционирование ГГА-оси, что в свою очередь может служить гормональным биомаркером отсутствия положительной терапевтической динамики.

В группе сравнения у мужчин-респондеров, как и у женщин, происходило снижение уровней кортизола и ДГЭА-С в течение терапии, но в отличие от пациенток, уровни гормонов превышали нормативные значения (исключение составил показатель кортизола в конце терапии). Динамика уровней кортизола у мужчин-нореспондеров этой группы носила разнонаправленный характер – повышение (выше нормы) в середине исследования и снижение к концу терапии. Уровень ДГЭА-С незначительно повышался к концу терапии, но показатели находились в референтном диапазоне.

Необходимо отметить, что определенный интерес в отношении предикции клинической эффективности антипсихотической терапии представляют также исследования соотношения уровней кортизола и ДГЭА-С. Установлено, что существует определенный баланс между ДГЭА-С и кортизолом – как двух противоположных по действию гормонов ГГА-оси. Вместе с тем, оба гормона имеют и некоторое сходство, касающееся того, что их стимуляция осуществляется адренокортикотропным гормоном (АКТГ). В ряде исследований показано, что aberrации в этом соотношении наблюдаются при психических заболеваниях, при этом отношение кортизол/ДГЭА в основном зависит от изменчивости концентрации ДГЭА.

В нашем исследовании анализ динамики показателей соотношения кортизол/ДГЭА-С у респондеров в основной группе и группе сравнения обнаружил незначительные изменения в процессе терапии, что можно объяснить незначительными колебаниями показателей кортизола и ДГЭА-С. Кроме того необходимо отметить, что до начала терапии и на 3-4 неделе соотношение К/ДГЭА –С у больных основной группы были значимо выше ($p=0,0018$; $p=0,005$ – фон и 2 этап) по сравнению с контролем. У пациентов с хронической шизофренией указанные показатели значимо не отличались от контроля, что сопоставимо с данными литературы [Ritsner M. et al., 2004].

Напротив, у нореспондеров больных с ППЭ динамика соотношения кортизол/ДГЭА-С была иной. Только фоновые значения соотношения значимо $p=0,006$ превышали таковые в группе контроля. На 2 и 3 этапах исследования они практически соответствовали показателям контрольной группы. У больных с хронической шизофренией нореспондеров соотношения К/ДГЭА – С значимо превышали

показатели контрольной группы на 1 и 2 этапах исследования ($p=0,0075$; $p=0,008$ - фон и 2 этап) и на 2 этапе – показатели у ППЭ – нонреспондеров ($p=0,0022$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что отношение кортизол/ ДГЭА в основном зависит от изменчивости показателей ДГЭА, и более благоприятные терапевтические эффекты могут отмечаться у больных шизофренией либо с более высоким уровнем кортизола относительно ДГЭА, либо, с более стабильным их соотношением, что подтверждено также данными литературы. С другой стороны, по мнению Ritsner M. et al., (2004) повышенные отношения кортизол/ДГЭА и/или кортизол/ДГЭА-С у пациентов с шизофренией не зависят от тяжести психопатологии (PANSS) и проводимого антипсихотического лечения.

Таким образом, результаты проведенного исследования, а также противоречивость данных научной литературы свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в направлении уточнения роли гормонов ГГА-оси как биологических маркеров, которые могут быть использованы для предикции ответа на терапию у больных с психическими расстройствами.

3. 2. 2. Динамика средних показателей кортизола и дегидроэпиандростерон—сульфата у больных с ППЭ и пациентов с хронической шизофренией в зависимости от тяжести психопатологической симптоматики

Следующим этапом нашего исследования стал анализ динамики средних показателей кортизола у женщин (таблица 8) и у мужчин (таблица 9) с ППЭ и хронически больных в зависимости от тяжести психопатологической симптоматики по шкале PANSS.

Общегрупповой показатель в основной группе выявил сходную динамику исследуемых гормонов- повышение на 2 этапе исследования и снижение показателей в конце терапии. Соответственно показатели средних уровней кортизола и ДГЭА-С на этапах терапии составили- кортизол фон: $713,1 \pm 83,6$ нмоль/л, 2 этап терапии- $745,5 \pm 78,1$ нмоль/л, 3 этап (6-8 неделя) $723,5 \pm 81,3$ нмоль/л; ДГЭА-С фон : $3,23 \pm 0,47$ мкг/мл, 2 этап терапии- $3,31 \pm 0,42$ мкг/мл и 3 этап (6-8 неделя) $3,18 \pm 0,36$ мкг/мл.

Таблица 8. Динамика средних показателей кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у женщин в процессе терапии оланзапином в исследуемых группах в зависимости от тяжести психопатологической симптоматики ($M \pm SE$)

Показатели	Основная группа (ППЭ)			Группа сравнения		
	Фон	3-4 неделя	6-8 неделя	Фон	3-4 неделя	6-8 неделя
Общегруп. показатель	n=16			n=18		
Кортизол	713,1±83,6	745,5± 78,1	723,5±81,3	695,0±87,5	641,1±55,3	617,5±53,7
ДГЭА-С	3,23±0,47	3,31±0,42	3,18 ±0,36	2,72±0,38	2,96±0,40	2,97±0,39
1 подгруппа	n=12			n= 11		
Кортизол	669,8 ± 86,5	681,2±71,2	639,8±76,6	686,1±101,6	606,3±51,1	596,8±51,6
ДГЭА-С	3,14 ± 0,50	3,12±0,44	3,03±0,38	2,43± 0,45	2,91±0,52	2,92±0,52
2 подгруппа	n=4			n= 7		
Кортизол	843,0±223,7	938,2±223,3	974,5±199,3	710,4±169,2	695,7±121,1	650,1±117,3
ДГЭА-С	3,52±1,33	3,85±1,07	3,65±0,96	3,15±0,67	3,06±0,65	3,06±0,64

Примечание: 1 подгруппа- пациентки с выраженной психопатологической симптоматикой- более 80 баллов по шкале PANSS; 2 подгруппа- пациентки с нерезко выраженными психопатологическими нарушениями –менее 80 баллов по шкале PANSS.

В группе сравнения (хронически больные пациенты) общегрупповой показатель уровней кортизола и ДГЭА-С показал различия в динамике на этапах терапии. На снижение показателей кортизола от этапа к этапу средние значения ДГЭА-С повышались - кортизол фон: 695,5±87,5 нмоль/л, 2 этап терапии- 641,1±55,3 нмоль/л, 3 этап (6-8 неделя) 617,5±53,7 нмоль/л; ДГЭА-С фон : 2,71±0,38 мкг/мл, 2 этап терапии- 2,96±0,40 мкг/мл и 3 этап -2,97±0,39 мкг/мл. Значимость по сравнению с фоном не выявлена.

Анализ полученных данных этого раздела показал, что средний показатель кортизола (фон, 2 и 3 этап терапии) в основной терапевтической группе независимо от тяжести психопатологической симптоматики превышал референтные нормы.

В процессе фармакотерапии у женщин 1 п/гр. (выраженная психопатологическая симптоматика - более 80 баллов по шкале PANSS) основной терапевтической группы средние значения уровня кортизола повышались на 2 этапе терапии, однако к концу терапии происходило снижение. В группе сравнения средние значения уровня кортизола снижались в течение всей терапии.

У женщин 2 п/гр. с ППЭ на 2 и 3 этапе терапии происходило повышение уровня кортизола. Значимость различий внутригрупповых показателей по сравнению с фоном не выявлена. У хронически больных пациенток 1 и 2 подгрупп отмечалось снижение уровня данного гормона по сравнению с фоном. Значимость различий не выявлена по сравнению с фоном. Не выявлена значимость различий межгрупповых фоновых показателей у пациенток двух подгрупп при использовании оценки критерий Манна-Уитни: 1 подгруппа $p < 0,85$ и 2 подгруппа $p < 0,44$.

Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия при этом считались значимыми при $p < 0,05$. Проанализирована взаимосвязь уровня кортизола до ПФТ, на 2-ом и на 3 этапе терапии от тяжести психопатологической симптоматики у женщин с ППЭ и у хронически больных пациенток.

Выявлено, что нет зависимости уровней кортизол 1 и кортизола 2 от тяжести психопатологической симптоматики у женщин с ППЭ ($r = 0,15$; $p < 0,54$) и ($r = 0,25$; $p < 0,34$). Однако выявлена значимая зависимость уровня кортизола 3 от тяжести психопатологической симптоматики («острота» процесса) у женщин с ППЭ ($r = 0,50$ $p < 0,04$). Таким образом, корреляционный анализ позволил выявить, что большая тяжесть позитивной симптоматики по шкале PANSS у пациенток с ППЭ на 3 этапе ассоциируется с высокими уровнями кортизола, которые могут являться показателями остроты заболевания.

Не выявлена зависимость уровней кортизола 1(фон), кортизола 2 и кортизола 3 от тяжести психопатологической симптоматики у хронически больных женщин

($r = 0,01$; $p < 0,96$); ($r = 0,25$; $p < 0,31$); ($r = 0,03$; $p < 0,89$). Выяснилось, что у пациенток с ППЭ, также как и у хронически больных пациенток, не найдена зависимость уровня ДГЭА-С 1(фон), 2 и 3 от тяжести психопатологической симптоматики. У ППЭ ($r = 0,09$; $p < 0,72$); ($r = 0,22$; $p < 0,41$) и ($r = 0,20$; $p < 0,44$). У хронически больных пациенток ($r = 0,13$; $p < 0,62$); ($r = - 0,03$; $p < 0,89$) и ($r = - 0,02$; $p < 0,93$).

Соответственно, как видно из данных табл. 8 динамика уровней кортизола у 1п/гр. основной группы носила разнонаправленный характер - повышение (выше нормативных значений) на 2- ом этапе и снижение к окончанию терапии. При этом уровень ДГЭА-С снижался на всех этапах терапии, оставаясь в пределах нормы. К концу терапии динамика уровней кортизола и ДГЭА-С оказалась схожа - значительное снижение средних показателей в пределах нормативных значений. У пациенток 2 п/гр средние показатели кортизола были выше нормативных значений на всех этапах терапии и наблюдалось значительное их повышение. Динамика уровней ДГЭА-С была лишь схожа на 2- ом этапе терапии (значительное повышение), к концу терапии наблюдалось снижение уровня. В то же время следует обратить внимание на показатель самого высокого уровня кортизола на 2 этапе исследования у пациенток 2п/гр основной группы ($938,2 \pm 223,3$ - выше нормы) и повышение в ответ ДГЭА-С ($3,85 \pm 1,07$) – что в свою очередь подтверждает нейропротективную функцию ДГЭА-С для компенсации нейротоксического воздействия кортизола на мозг.

У женщин в группе сравнения 1 и 2п/гр отмечается схожая динамика значений кортизола – снижение от этапа к этапу. Причем у пациенток 1п/гр. средние уровни ДГЭА-С повышаются в ответ на снижение кортизола а у 2п/гр –динамика ДГЭА-С более гармоничная - снижение на 2 этапе терапии и неизменный показатель в конце терапии.

Значимость отличий в средних показателях уровней кортизола и ДГЭА-С между 1 и 2 п/гр., а также внутригрупповых показателей по сравнению с фоном (критерий Вилкоксона) у обеих исследуемых групп выявлено не было. Соответственно, изменения как межгрупповые, так и внутригрупповые можно оценить на уровне тенденций.

Данные о динамике исследуемых гормонов у пациентов мужского пола приведены в таблице 9.

Проанализировав динамику средних значений кортизола и ДГЭА-С у мужчин (табл.9) показательным явилось следующее. В общегрупповом показателе сходная динамика исследуемых гормонов выявлена у группы сравнения в отличие от женщин - повышение на 2 этапе исследования и снижение показателей в конце терапии. Соответственно показатели средних значений кортизола и ДГЭА-С на этапах терапии составили - кортизол фон: $666,5 \pm 92,6$ нмоль/л, 2 этап терапии- $744,9 \pm 68,4$ нмоль/л, 3 этап (6-8 неделя) $644,7 \pm 41,7$ нмоль/л; ДГЭА-С фон: $3,61 \pm 0,57$ мкг/мл, 2 этап терапии- $3,72 \pm 0,52$ мкг/мл и 3 этап (6-8 неделя) $3,69 \pm 0,51$ мкг/мл.

В основной группе (пациенты с ППЭ) общегрупповой показатель уровней кортизола и ДГЭА-С показал различия в динамике на этапах терапии. На значимое снижение показателей кортизола на 2-3 этапах уровни ДГЭА-С повышались на 2 этапе и оставались неизменными в конце терапии. Таким образом, средние значения кортизола составили фон: $790,3 \pm 75,1$ нмоль/л, 2 этап терапии- $666,5 \pm 59,9$ нмоль/л, 3 этап (6-8 неделя) $629,5 \pm 55,5$ нмоль/л; ДГЭА-С фон: $4,15 \pm 0,41$ мкг/мл, 2 этап терапии- $4,53 \pm 0,53$ мкг/мл и 3 этап (6-8 неделя) $4,52 \pm 0,55$ мкг/мл.

Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Проанализирована взаимосвязь уровня кортизола до ПФТ, на 2-ом и на 3 этапе терапии от тяжести психопатологической симптоматики у мужчин с ППЭ и у хронически больных пациентов. Выявлена значимая отрицательная взаимосвязь уровня кортизола на 2 этапе терапии от тяжести психопатологической симптоматики у мужчин с ППЭ ($r = - 0,48$; $p < 0,04$).

Таблица 9. Динамика средних показателей кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у мужчин в процессе терапии оланзапином в исследуемых группах в зависимости от тяжести психопатологической симптоматики ($M \pm SE$)

Показатели	Основная группа (ППЭ)			Группа сравнения		
	Фон	3-4 неделя	6-8 неделя	Фон	3-4 неделя	6-8 неделя
Общегруп. показатель	n=17			n=16		
Кортизол	790,3±75,1	666,5± 59,9*	629,5±55,5*	666,5±92,6	744,9±68,4	644,5±41,7
ДГЭА-С	4,15±0,41	4,52 ±0,53	4,52±0,55	3,61±0,57	3,72±0,52	3,69±0,51
1 подгруппа	n=14			n= 10		
Кортизол	836,6±84,6	715,3±64,8**	670,3±61,5	612,3±107,9	769,1±95,0	663,5±57,7
ДГЭА-С	3,91±0,42	4,47±0,61	4,64±0,63	3,22±0,81	3,45±0,74	3,48±0,74
2 подгруппа	n=3			n= 6		
Кортизол	574,6±101,3	439,0±60,2**	439,2±60,1	747,8±172,9	708,6±103,2	616,5±62,8
ДГЭА-С	5,26±1,20	4,80±1,25	4,80±1,25	4,25±0,69	4,16±0,65	4,05±0,61

Примечание: 1 подгруппа- пациенты с выраженной психопатологической симптоматикой- более 80 баллов по шкале PANSS;

2 подгруппа- пациенты с нерезко выраженными психопатологическими нарушениями –менее 80 баллов по шкале PANSS;

** $p < 0,05$ - значимость различий внутригрупповых показателей по сравнению с фоном (критерий Вилкоксона)*

*** $p < 0,05$ - значимость различий показателей уровней кортизола на 2 этапе у пациентов 1 и 2 подгрупп в основной группе (критерий Манна-Уитни)*

Проанализирована взаимосвязь уровня ДГЭА-С до ПФТ, на 2-ом и на 3 этапе терапии от тяжести психопатологической симптоматики у мужчин с ППЭ и у хронически больных пациентов. Выяснилось, что у пациентов с ППЭ также как и у

хронически больных не выявлена зависимость уровня ДГЭА-С 1(фон),2 и 3 от тяжести психопатологической симптоматики.

Таким образом, в группе сравнения у мужчин 1 и 2 п/гр. схожая динамика уровней кортизола и ДГЭА-С как в группе у пациенток . Отличие составляет лишь у мужчин 1 п/гр. на 2 – ом этапе терапии- в ответ на повышение уровня ДГЭА-С отмечается повышение уровня кортизола- что также подтверждает нейропротективную функцию ДГЭА-С. Найденная значимая положительная корреляционная взаимосвязь между фоновым значением кортизола и уровнем ДГЭА-С к концу терапии ($r=0,72$; $p<0,03$) может свидетельствовать о более гармоничном функционировании ГГА-оси у пациентов с выраженной психопатологической симптоматикой мужского пола с хроническим течением шизофрении. В основной группе у мужчин 1п/гр отмечается снижение уровней кортизола от этапа к этапу в ответ на повышение уровней ДГЭА-С в течении всей терапии. У 2 п/гр отмечается значимое понижение уровня кортизола на 2 этапе исследования и незначительное повышение к концу терапии, средние показатели ДГЭА-С также снижаются на 2 этапе и остаются неизменными на третьем этапе.

3.3. АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ КОРТИЗОЛА И ДГЭА-С С РЯДОМ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ИМТ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ ОЛАНЗАПИНОМ У БОЛЬНЫХ С ППЭ И ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Для изучения взаимосвязи кортизола и ДГЭА-С с рядом биохимических показателей и ИМТ были проведены исследования в группах из 28 пациентов с ППЭ (12 мужчин и 16 женщин), средний возраст которых составил $28,6\pm 1,5$ и 30 хронически больных (11 женщин и 19 мужчин), средний возраст которых составил $35,09\pm 1,25$.

С целью выявления роли биохимических параметров в формировании метаболического синдрома было сформировано три группы пациентов (группирующий признак – показатели ИМТ): I группа – пациенты с ППЭ (28 чел. – 100%) с нормативными значениями ИМТ; II группа – хронические пациенты с нормативным ИМТ (ХПН) – 20 чел. (66,6%); III группа – хронические пациенты с повышенным ИМТ

(ХПП) 10 чел (33,3%). В дальнейшем сравнительный анализ полученных данных проводился как внутри групп, так и между ними.

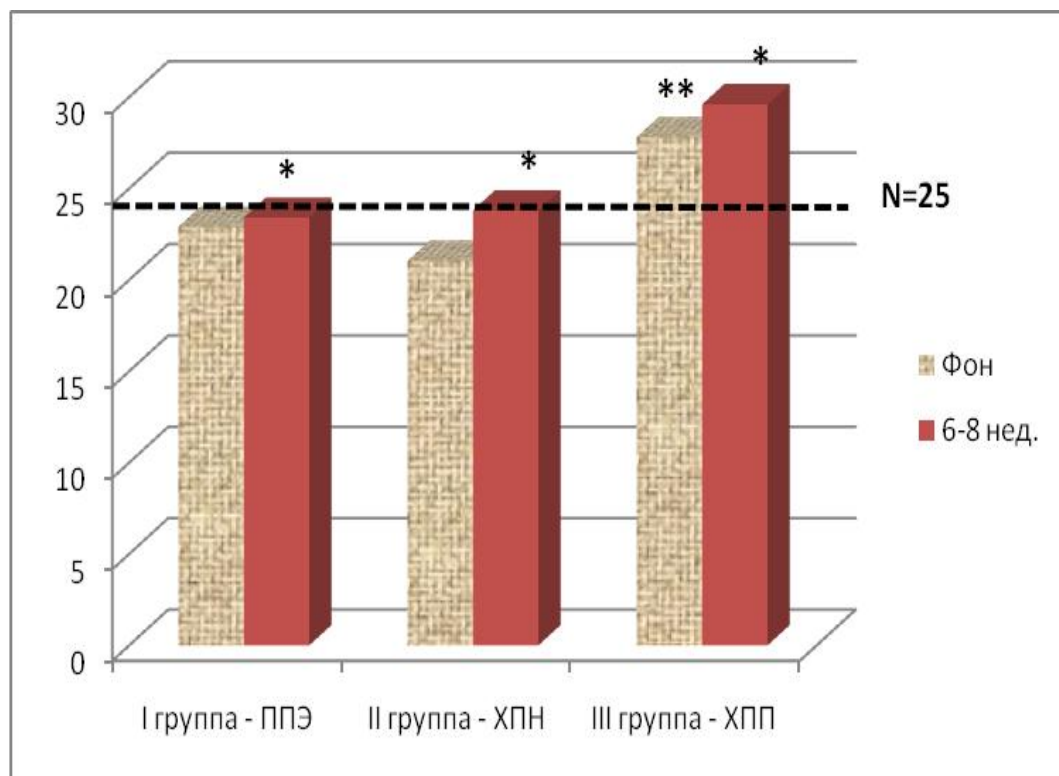


Рис. 14. Динамика ИМТ в исследуемых группах (кг/м²)

N – нормативный показатель

* – значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона)

** – значимость межгрупповых различий (критерий Манна-Уитни)

Во всех выделенных группах в процессе терапии оланзапином отмечалось значимое ($p \leq 0,05$) повышение ИМТ (I группа: фон – $22,9 \pm 1,96$ кг/м²; 6-8 неделя терапии – $23,4 \pm 1,85$ кг/м²; II группа: фон – $21,03 \pm 2,6$ кг/м²; 6-8 неделя терапии – $23,8 \pm 1,8$ кг/м²; III группа: фон – $27,8 \pm 2,7$ кг/м²; 6-8 неделя терапии – $29,6 \pm 3,1$ кг/м²). При этом у 10,9% пациентов с ППЭ и у 25% с ХПН к концу исследования ИМТ превышал 25 кг/м², что соответствовало избыточной массе тела. Кроме того было выявлено значимое ($p \leq 0,05$) различие фоновых значений ИМТ между группами ППЭ и ХПП ($22,9 \pm 1,96$ кг/м² и $27,8 \pm 2,79$ кг/м² соответственно) (рис. 14). Полученные данные согласуются с данными аналогичных исследований и свидетельствуют о том, что даже краткосрочная терапия оланзапином приводит к повышению массы тела.

Средние показатели холестерина во всех группах находились в нормативном диапазоне на всем протяжении исследования. Отмечена сходная динамика изменений показателя в сторону повышения: ППЭ – $4,61 \pm 0,12$ ммоль/л до $5,02 \pm 0,18$ ммоль/л; ($p=0,029$); ХПН – $4,6 \pm 1,0$ ммоль/л до $5,5 \pm 0,6$ ммоль/л. ($p=0,000144$); ХПП – $4,7 \pm 7,2$ ммоль/л до $5,7 \pm 0,6$ ммоль/л ($p=0,001$). При этом в I группе число случаев гиперхолестеринемии возросло с 14,3% до 35,7%; во II группе – с 30% до 43% и в III группе с 35,6% до 52,6% случаев (рис. 15). Межгрупповых значимых различий уровней холестерина выявлено не было.

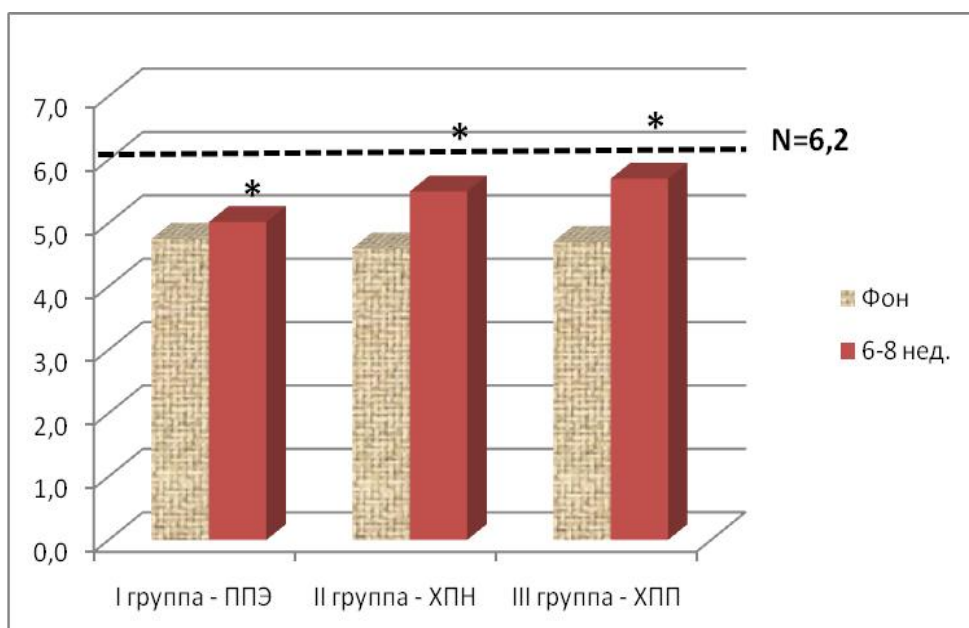


Рис. 15. Динамика уровней холестерина в исследуемых группах (ммоль/л)

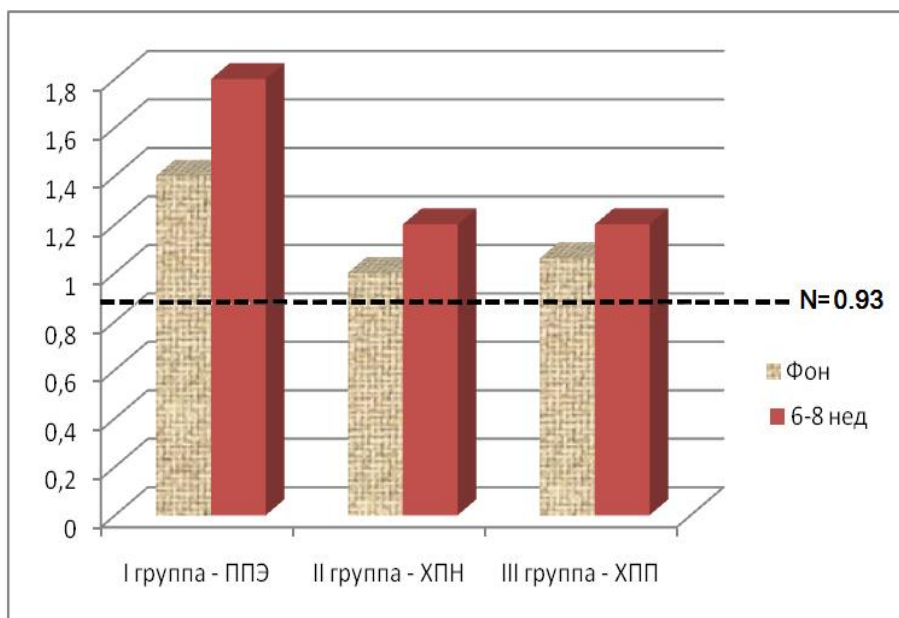
N – нормативный показатель

** – значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона)*

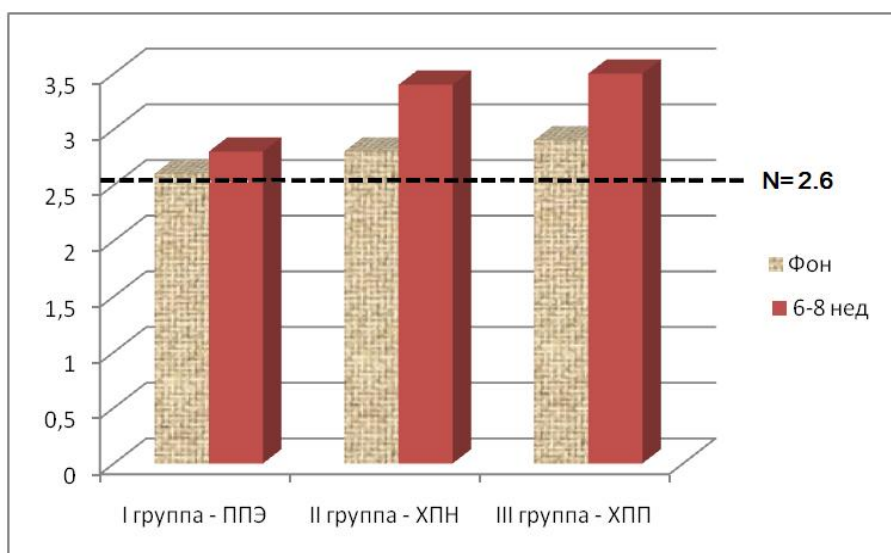
Динамика средних уровней липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности представлена на рис. 16, 17. Уровни фракций холестерина соответствовали приемлемым значениям. Обращает на себя внимание, что во всех группах отмечены тенденции к повышению указанных средних показателей в процессе терапии оланзапином, которые не достигали значимых внутри- и межгрупповых различий.

Повышение уровней ЛПНП наблюдалось у больных с ППЭ в 7,1% случаев, ХПН – 15%; ХПП – 14,6% случаев. При этом в ряде случаев отмечено снижение уровней ЛПВП: I группа – в 3,6% случаев; II группа – 5%; III группа – 16,6% случаев.

Полученные данные о нарастании частоты встречаемости гиперхолестеринемии (общего холестерина и ЛПНП), а также снижении в ряде случаев уровней ЛПВП уже на ранних этапах терапии оланзапином свидетельствует о формировании дислипидемии, являющейся фактором риска развития атеросклероза.



*Рис. 16. Динамика уровней липопротеидов высокой плотности в исследуемых группах (ммоль/л)
N – нормативный показатель*



*Рис. 17. Динамика уровней липопротеидов низкой плотности в исследуемых группах (ммоль/л)
N – нормативный показатель*

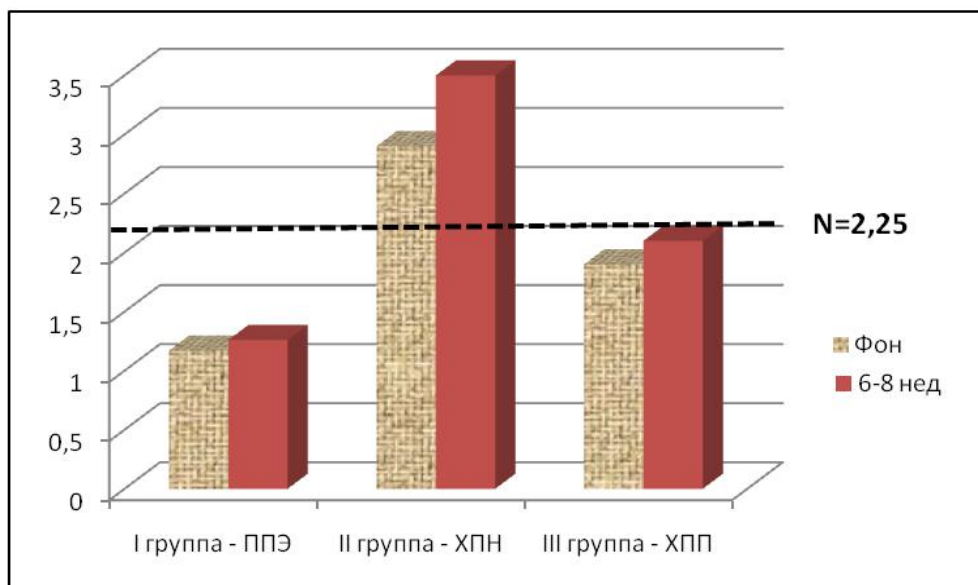


Рис. 18. Динамика уровней триглицеридов в исследуемых группах (ммоль/л)

N – нормативный показатель

Средние уровни триглицеридов в I и III группах находились в нормативном диапазоне как до терапии оланзапином, так и после нее (рис. 18). В отличие от этого средние значения триглицеридов у больных с хронической шизофренией и нормативными значениями ИМТ превышали верхние границы нормы на всем протяжении исследования. Динамика частоты встречаемости гипертриглицеридемии по группам была следующей: I группа – с 7,1% до 14,3%; II группа – с 25% до 50%; III группа – с 28,6% до 50% случаев.

Динамика изменений уровня глюкозы не имела различий в выделенных группах – происходило значимое повышение средних показателей: ППЭ – фон $4,96 \pm 0,32$ ммоль/л; 6-8 неделя – $5,22 \pm 0,26$ ммоль/л ($p=0,02$); ХПН – $4,8 \pm 0,54$ до $5,57 \pm 0,49$ ммоль/л. ($p=0,0013$) соответственно; ХПП – $5,27 \pm 0,52$ ммоль/л до $5,85 \pm 0,47$ ммоль/л ($p=0,013$) соответственно). В группе ППЭ у 7,1% пациентов отмечалась фоновая гипергликемия. Ее частота к концу терапии возросла до 14,3%. Во II группе фоновые уровни глюкозы соответствовали нормативным показателям и только на 6-8 неделе у 20% пациентов была выявлена гипергликемия. В III группе частота гипергликемии увеличилась с 21,4% до 50% случаев. Межгрупповых значимых различий уровней глюкозы не выявлено (рис.19).

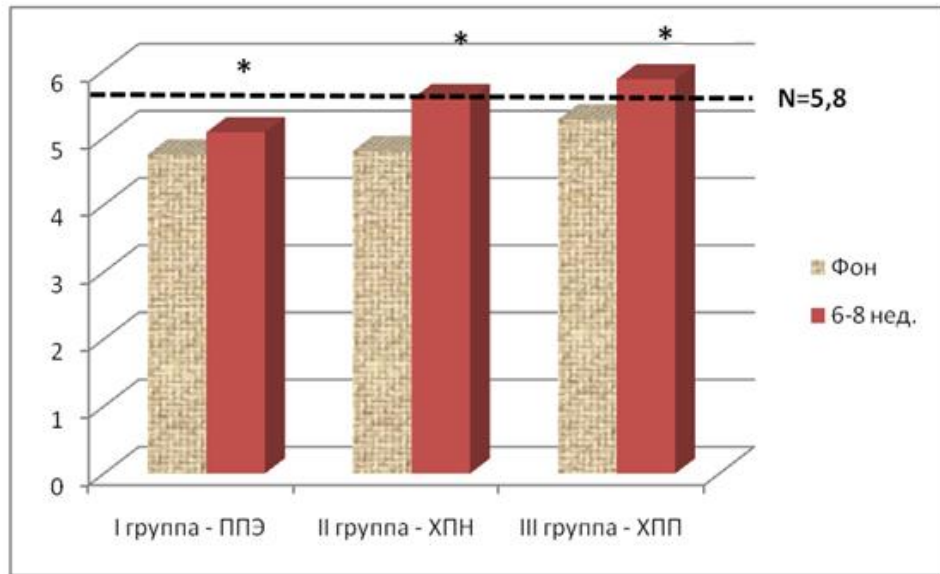


Рис. 19. Динамика уровней глюкозы в исследуемых группах (ммоль/л)

N – нормативный показатель

* – значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона)

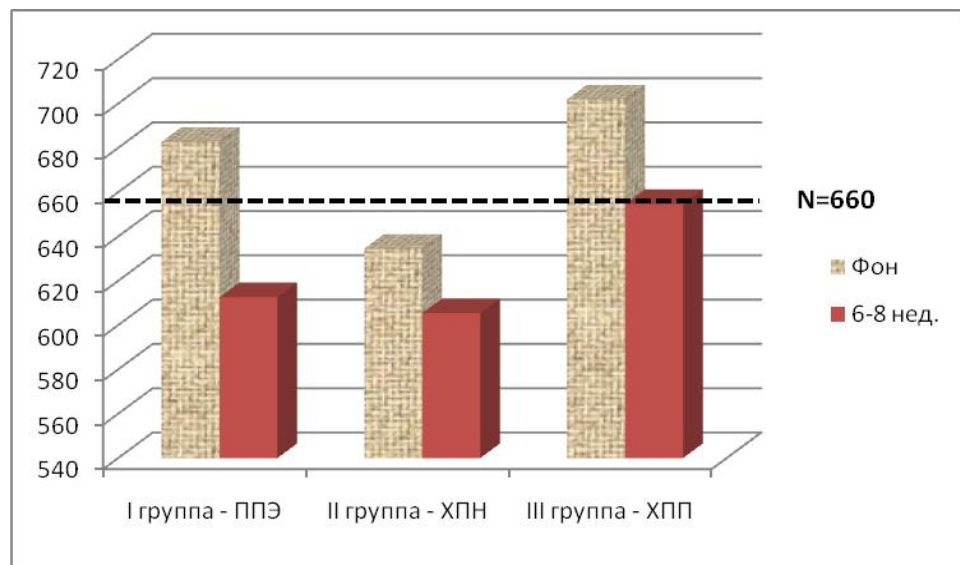


Рис. 20. Динамика уровней кортизола в исследуемых группах (нмоль/л)

N – нормативный показатель

Данные о динамике уровней кортизола представлены на рис.20. Как видно из данных рис.20, фоновые уровни кортизола в I и III группах превышали нормативные показатели: ППЭ – $682,7 \pm 305,4$ нмоль/л и $701,9,7 \pm 203,4$ нмоль/л соответственно. В процессе терапии оланзапином происходило снижение средних уровней кортизола во

все трех группах и на 6-8 неделе терапии средние значения гормона не превышали референтных пределов. Значимых внутри- и межгрупповых различий уровней кортизола не обнаружено. Частота встречаемости гиперкортизолемии у пациентов также снижалась: ППЭ – с 38,5% до 23%; ХПН – с 25% до 20%; ХПП – с 42,9% до 35,7% случаев.

Средние уровни ДГЭА-С у обследованных пациентов не превышали нормативные показатели на всем протяжении терапии (рис. 21). Вместе с тем, динамика уровней гормона была различной. У больных с ППЭ на всем протяжении исследования указанные показатели не изменялись. У больных с хронической формой шизофрении отмечалась тенденция к повышению средних значений ДГЭА-С независимо от показателей ИМТ. Частота встречаемости пациентов с незначительным превышением верхних референтных значений: I группа фон – 23%; 6-8 недель – 19,5%; II группа – 15% и 30% и соответственно; III группа – 14,2% и 28,6% соответственно. Кроме того, у пациентов с ППЭ в 7,7% случаев отмечались низкие (ниже нижней границы нормы) показатели ДГЭА-С на протяжении всего исследования.

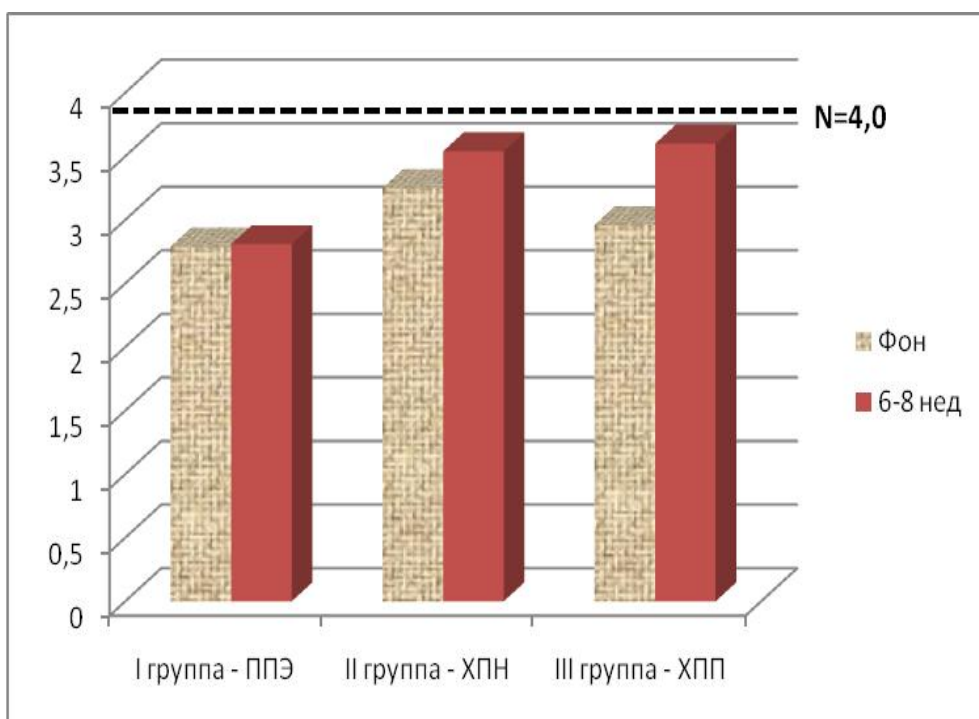


Рис. 21. Динамика уровней ДГЭА в исследуемых группах (мгк/мл)

N – нормативный показатель

Данные корреляционного анализа представлены в табл. 10

Таблица 10.
Коэффициенты корреляции изученных показателей в группах ППЭ и ХПН

Показатели 1 группы	Показатели 2 группы	r	p
ДГЭА-С – ППЭ (1)	ЛПНП – ППЭ (1)	0,53	0,02
Холестерин – ППЭ (1)	ЛПНП – ППЭ (1)	0,68	0,0008
Холестерин – ППЭ (2)	Глюкоза – ППЭ (2)	0,51	0,01
Холестерин – ППЭ (2)	Триглицериды – ППЭ (2)	0,85	0,00004
Холестерин – ППЭ (2)	ЛПНП – ППЭ (2)	0,8	0,000035
ЛПНП – ППЭ(2)	Триглицериды – ППЭ (2)	0,5	0,04
Кортизол – ХПН (1)	ДГЭА-С – ХПН (1)	0,49	0,027
ДГЭА-С – ХПН (2)	Холестерин – ХПН (2)	0,8	0,002
ДГЭА-С – ХПН (2)	ИМТ – ХПН (2)	0,89	0,006
Холестерин – ХПН (1)	ЛПНП – ХПН (1)	0,85	0,0037
Холестерин – ХПН (2)	Триглицериды – ХПН (2)	0,9	0,0037

Примечание: (1) – фоновое значение; (2) – после терапии.

Как видно из приведенных данных, у пациентов с ППЭ, как и у пациентов с хронической шизофренией и нормативными значениями ИМТ до начала терапии, высокие уровни холестерина положительно коррелировали с высокими уровнями ЛПНП. После проведения купирующей терапии оланзапином в I группе (ППЭ) обнаруживалась положительная корреляция холестерина с ЛПНП, глюкозой и триглицеридами, а у пациентов II группы (ХПН) – только между показателями холестерина и триглицеридов. Корреляционный анализ в III группе (ХПП) не проводился в связи с малочисленностью пациентов.

Важным является то обстоятельство, что полученные значимые корреляции включали не только взаимосвязи между показателями липидного профиля и глюкозы,

но также взаимосвязи между гормональными, биохимическими и антропометрическими параметрами. В частности, у больных с ППЭ выявились фоновые положительные взаимосвязи между ДГЭА-С и ЛПНП. У больных с хронической шизофренией (нормативные значения ИМТ) высокие уровни ДГЭА-С соответствовали высокими уровнями холестерина в конце терапии. Кроме того, у указанных пациентов отмечены фоновые положительные корреляции между уровнями кортизола и ДГЭА-С и положительные корреляционные связи между ДГЭА-С и ИМТ по окончании терапии.

3.4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Многочисленные накопленные данные позволяют прийти к выводу о повышении риска возникновения психических расстройств, а также тревожных и депрессивных состояний в результате стрессорных ситуаций [Сапронов Н.С., 2005; Dunn A. J., Berridge C.W., 1990; Owens M.J., Nemeroff V.B., 1993; Nemeroff V.B., 1996; Heinrichs M., Gaab J., 2007].

В настоящем исследовании наиболее важным явилось уточнение особенностей развития функциональной дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГА) у больных шизофренией. В контексте обсуждаемых вопросов несомненный интерес представляет группа первого психотического эпизода и изучение основной стрессовой системы - ГГА. Следует отметить, что формирование стресс - патологии в системе, составляющей данную ось, имеет определенный характер проявления. В связи с этим, необходимым в исследовании стал эндокринологический подход к изучению патофизиологии ППЭ (исследование гормональных и биохимических показателей) в рамках стресс-теории развития шизофрении.

На сегодняшний день большой интерес представляют исследования в области биохимии и патофизиологии шизофрении. При этом исследуются состояния стероидных гормонов таких как кортизол и дегидроэпиандростерон- сульфат, а также ГГА-системы. Однако однократные определения уровней гормонов в биологически активных жидкостях (крови, моче, спинномозговой жидкости) имеют низкое прогностическое значение. Исследования состояния ГГА-оси на сегодняшний день

осуществляют с использованием самых различных методов, к которым относятся: определение уровней кортизола в сыворотке и слюне, АКТГ, ДГЭА, ДГЭА-С, проведение функциональных нагрузочных тестов (дексаметазоновый тест), а также определение объемов гипофиза с применением МРТ [Holsboer F. et al., 1984; Burnett F.E. et al., 1999; Pariante C.M. et al., 2004; Gajsak L.R. et al., 2017].

Не вызывает сомнений важность динамического подхода к исследованиям в психиатрической практике [Krasnov V.N., 2012]. В настоящее время помощи больным с ППЭ уделяется повышенное внимание. У больных шизофренией следует отметить наличие явлений дизонтогенеза (запаздывание развития моторики: моторная неловкость, трудности в приобретении навыков самообслуживания; диссоциация между моторным и психическим развитием, недостаточность развития инстинкта самосохранения). Как отмечают авторы [Sheitman B.B. et al., 1997; Fitzgerald P. et al., 2009] раннее выявление и лечение больных с ППЭ способствует ускорению наступления ремиссии и дает возможность прогнозировать благоприятный исход болезни. Однако, несмотря на глубокий, иногда психотический, уровень ряда отмеченных расстройств, наблюдается достаточно позднее обращение за помощью [Larsen T.K. et al., 1998; Linszen D. et al., 1998]. Необходимо отметить, что в литературе уделено крайне мало внимания исследованиям гормонального профиля, включающего кортизол и ДГЭА-С у больных с ППЭ. В связи с этим нами было предпринято комплексное клинико-психопатологическое и эндокринологическое исследование больных с ППЭ в сравнении с контрольной группой и пациентами с хронической шизофренией. В данном исследовании было обследовано всего 101 испытуемых в возрасте от 18 до 50 лет, которые были разделены на три показательные группы: в основную группу (ППЭ) вошли 33 пациентов, которые ранее не обращались к психиатру, средний возраст которых составил — $28,6 \pm 1,5$ лет; группу сравнения составили 34 пациентов с хроническим течением шизофрении, получающие терапию оланзапином (средний возраст — $35,4 \pm 6,8$ лет); группу контроля составили 34 психически здоровых лиц (средний возраст — $34,6 \pm 6,8$ лет). У пациентов групп исследования диагностировалась параноидная шизофрения (F-20.0) в соответствии с критериями МКБ-10.

В зависимости от эффективности терапии нами выявлены определенные особенности гормональных показателей у больных с ППЭ в сравнении с больными хронической шизофренией. У пациентов с ППЭ и у группы сравнения (хронически больные) мужского и женского пола положительно ответивших на терапию (R) динамика показателей ДГЭА-С и кортизола была схожа, что в свою очередь показывает что у пациентов с положительной терапевтической динамикой состояние ГГА-оси в определенной степени стабилизировано. У группы без терапевтического эффекта (NR) отмечается разнонаправленная динамика исследуемых гормонов, что позволяет предположить наличие патологической дизрегуляции ГГА-оси.

Наличие самого высокого фонового уровня кортизола и ДГЭА-С у мужчин NR с ППЭ в отличие от женщин, может свидетельствовать о гендерной уязвимости ГГА-оси, а также о неустойчивости состояния стрессовой системы при отсутствии положительной терапевтической динамики. Ответной реакцией другого гомона ДГЭА-С на данных характер динамики послужило повышение средних значений от этапа к этапу.

Также в отношении предикции клинической эффективности терапии в данной работе было рассмотрено соотношение уровней кортизола и ДГЭА-С. Выявлено, что указанное соотношение в основном зависит от изменчивости показателей ДГЭА, к тому же более благоприятные терапевтические эффекты могут отмечаться у больных с более высоким уровнем кортизола относительно ДГЭА, либо с более стабильным их соотношением.

При анализе средних показателей данных гормонов в зависимости от тяжести психопатологической симптоматики показательным явилось следующее: у группы с хронической шизофренией 1 и 2 п/гр. отмечена более физиологически гармоничная (однаправленность изменений значений кортизола и ДГЭА-С) динамика независимо от гендерного фактора. Причем наличие значимо положительной корреляционной взаимосвязи между фоновым значением кортизола и уровнем ДГЭА-С к концу терапии у мужчин 1 п/гр. свидетельствует о более гармоничном функционировании ГГА-оси у пациентов с выраженной психопатологической симптоматикой. Полученные нами результаты исследований могут свидетельствовать о

том, что тяжесть и острота шизофренического процесса, а также показатели уровней кортизола и ДГЭА-С зависят от гиперактивности ГГА-оси. У женщин с ППЭ 1 п/гр. (выраженная психопатологическая симптоматика) динамика уровней кортизола носила разнонаправленный характер - повышение (выше нормативных значений) на 2-ом этапе и снижение к окончанию терапии. При этом уровень ДГЭА-С снижался на всех этапах терапии, оставаясь в пределах нормы. У 2п/гр (менее выраженная психопатологическая симптоматика) средние показатели кортизола были выше референтных значений на этапах терапии и наблюдалось значительное их повышение от этапа к этапу. Динамика значений ДГЭА-С была лишь схожа на 2-ом этапе терапии (значительное повышение), к концу терапии наблюдалось снижение уровня. Наличие самого высокого показателя уровня кортизола у пациенток 2п/гр основной группы ($938,2 \pm 223,3$ - выше нормы) на 2 этапе исследования и повышение в ответ ДГЭА-С ($3,85 \pm 1,07$) подтверждает важную роль ДГЭА-С для компенсации нейротоксического воздействия кортизола на мозг.

К настоящему времени имеются ряд исследований, освещающих проблему гендерных различий в клинических проявлениях, в отношении возрастных параметров манифестации шизофрении, в побочных эффектах лечения [Riecher-Rossler A., Hafner H., 2000; Compton M. T., Miller A.H., 2002; Hafner H., 2003]. Ранняя манифестация болезни более характерна для мужчин, а позднее начало с лучшим течением и прогнозом болезни свойственны женщинам [Leung A., Chue P., 2000; Abel K.M. et al., 2010]. Однако вопрос о существовании гендерных различий клинических проявлений шизофрении постоянно оспаривается [Salem J.E., Kring A.M., 1998], и остается некоторая неопределенность в соотношении гормональных показателей у мужчин и женщин, что также продемонстрировано нами при оценке гормональных параметров наравне с нейрофизиологическими проявлениями при ППЭ.

В ряде обсуждаемых вопросов особый интерес представляет исследование гормональных показателей (эндокринологический подход) при проведении антипсихотической терапии различными антипсихотиками. Так, в рандомизированном двойном слепом 22-недельном исследовании 12 пациентов при терапии оланзапином (5-20 мг/сут.) и 10 пациентов флуфеназином (6-21 мг/сутки) было проведено

определение уровней кортизола, которое показало, что при терапии оланзапином происходит умеренное снижение показателей гормона, в то время как лечение флуфеназином значительно повышает уровень кортизола в плазме [Jakovljevic M, et al., 2007]. Данные работы Ryan M.C. et al., (2004) по исследованию уровней кортизола у 19 пациентов с шизофренией при проведении терапии оланзапином или рисперидоном в сравнении с контролем подтверждают результаты предыдущего исследования о том, что терапия антипсихотиками второго поколения (АВП) оказывает более «гармоничное» влияние на ГГА-ось. Так, пациенты с шизофренией имели значительно более высокие фоновые уровни плазмы кортизола ($360,2 \pm 49,6$ нмоль/л против $192,7 \pm 19,7$ нмоль/л, соответственно; $t=3,13$, $DF=18$, $p<0,003$), чем соответствующим образом подобранной группе контроля, а затем отмечалось значимое снижение уровня гормона после 6 месяцев лечения ($360,2 \pm 49,6$ нмоль/л по сравнению с $316,2 \pm 48,4$ нмоль/л, $p<0,05$) при терапии как оланзапином, так и рисперидоном. Интересные данные получены в исследовании влияния терапии оланзапином на плазменные уровни гормонов, регулирующих потребление пищи и энергетический гомеостаза у больных шизофренией. Оланзапин вводили 28 пациентам (японцам) в течение 16 недель после переключения с типичных антипсихотических препаратов или рисперидона. В конечной точке не найдено никаких существенных изменений в массе тела или в ИМТ. При этом выявлено увеличение уровней лептина и значимое снижение уровня кортизола в плазме. Кроме того, уровни сахара в крови натощак, а также свободных жирных кислот были значительно снижены. Авторы приходят к заключению, что для уточнения влияния оланзапина на вес и энергетический гомеостаз у больных шизофренией требуются дополнительные исследования [Tanaka K., et al., 2008].

Имеющиеся данные о вызванных антипсихотиками метаболических рисках часто ограничены потенциальными вмешивающимися эффектами, связанными с предыдущей антипсихотической терапией у больных с хронической шизофренией. В исследовании Fleischhacker W.W. et al., (2013) было показано, что у пациентов с ППЭ базовый уровень распространенности метаболического синдрома (МС) составил 6,0% случаев и был сопоставим по его частоте с пациентами, ранее не получавшими ПФТ

(5,7%) и пациентами, получавшими краткосрочную терапию антипсихотиками второго поколения (6,1%). Исследование показало, что 58,5% пациентов имелись один или более факторов повышенных метаболических рисков на базовом уровне: 28,5% продемонстрировали повышенный (более 25) ИМТ; 24,2% – артериальную гипертензию; 17,7% – гипертриглицеридемию; 8,2% – абдоминальное ожирение; 7,3% – гипергликемию. Эти результаты сопоставимы с другими исследованиями, указывающими на частоту от 30 до 60% одного или более факторов риска развития метаболического синдрома у пациентов, страдающих шизофренией [De Hert M. et al., 2006; McEvoy J. et al., 2013; Correll C.U. et al., 2014]. В нашем исследовании полученные данные относительно биохимических показателей сыворотки крови (триглицеридов, холестерина, ЛПВП и ЛПНП, глюкозы), гормонов ГГА-оси (кортизол и ДГАЭ-С) и антропометрических показателей у больных с ППЭ и хронической шизофренией в процессе терапии оланзапином, подтверждают необходимость регулярного (фонового и динамического) мониторинга биохимических, гормональных и антропометрических показателей у больных с ППЭ и хронической шизофренией с целью раннего выявления и профилактики развития метаболического синдрома. Полученные данные о наличии фоновой гиперкортизолемии и повышенных значений ДГАЭ-С у ряда больных как с ППЭ, так и хронической шизофренией могут свидетельствовать о физиологической стрессорной реакции.

Таким образом, в начальном периоде и при обострении шизофренического процесса формируются специфические нейрохимические изменения в пораженном мозге характерные для «острого психотического эпизода», а затем, после купирования обострения, происходят изменения противоположной направленности, приводящие к ремиссии болезни. Необходимо указать на «биологическую токсичность» инициального (начального) психотического состояния, с которым связывают исход болезни и дальнейшую фармакотерапию. Наши данные подтверждают, что именно на начальном этапе - первый психотический эпизод (ППЭ), наиболее четко можно установить взаимосвязь между психопатологической симптоматикой и первичным повреждением звеньев нейроэндокринной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования получены данные о том, что у пациентов с ППЭ выявляется повышенная активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Сходные результаты продемонстрированы в научных исследованиях [Ryan M.C. et al., 2004; Mondelli V. et al., 2010]. По данным ряда авторов, у пациентов с шизофренией выявляется повышенный уровень кортизола по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев [Hori H. et al., 2012; Murri M.B. et al., 2012; Girshkin L. et al., 2014], что демонстрирует вовлеченность ГГА-оси в патофизиологические процессы при шизофрении. Соответственно, высокие показатели основных стресс-гормонов ГГА - оси – кортизола и ДГЭА-С, могут быть потенциальными биологическими маркерами тяжести психопатологической симптоматики. Обобщенные результаты нашего исследования о наличии значимо повышенного фонового показателя кортизола у пациентов вне зависимости от пола с ППЭ по сравнению с контрольной группой здоровых и уровня ДГЭА-С у мужчин, в целом согласуются с результатами ряда исследований, отмеченных ранее. По всей вероятности, повышение уровней кортизола связано с обострением психопатологической симптоматики, что не противоречит стресс-теории шизофрении. Наличие значимо повышенного показателя ДГЭА-С только у мужчин с ППЭ связано, с одной стороны, с влиянием гендерного фактора на функционирование ГГА-оси, что также соотносится с данными научной литературы [Orentreich N. et al., 1984; Strous R. D. et al., 2004], а с другой - подтверждает нейропротективную функцию ДГЭА-С в компенсации нейротоксического воздействия кортизола на мозг. Также повышение уровня кортизола и ДГЭА-С у мужчин может свидетельствовать об их более «адаптивной» реакции на стресс. Выявленное значимое повышение показателей кортизола вне зависимости от гендерного фактора с тяжелой психопатологической симптоматикой в сравнении с группой контроля, возможно связано со стресс-ответом. Подтверждение активности ГГА-оси у 55 пациентов с ППЭ и ее связь с тяжестью различной психопатологической симптоматики по шкале PANSS было продемонстрировано при исследовании кортизола после пробуждения и его суточного уровня в слюне [Belvederi Murri M. et al., 2012]. Наличие в нашем исследовании

значимого повышенного показателя ДГЭА-С у пациентов мужского пола с легкой степенью выраженности психопатологической симптоматики не находит подтверждения в научной литературе и нуждается в дополнительном анализе. Обобщая полученные результаты, важно отметить сходство динамик уровней изученных гормонов в процессе антипсихотической терапии у пациентов с ППЭ и хронически больных: у R мужчин и женщин динамика уровней ДГЭА-С и кортизола была схожа, что в свою очередь может свидетельствовать о более стабильном (гармоничном) состоянии ГГА-оси. У больных без терапевтического эффекта (NR) отмечается разнонаправленная динамика исследуемых гормонов, что позволяет предположить наличие патологической дизрегуляции ГГА-оси. Наличие самого высокого фонового уровня кортизола и ДГЭА-С у мужчин ППЭ NR в отличие от женщин может свидетельствовать о гендерной уязвимости ГГА-оси, а также о неустойчивости состояния стрессовой системы при отсутствии положительной терапевтической динамики – наличие значимого снижения в середине исследования и повышение к окончанию терапии показателей кортизола, и повышение средних значений ДГЭА-С от этапа к этапу. Анализ результатов исследования показателей липидного профиля и глюкозы показал, что у пациентов с ППЭ еще до начала антипсихотической терапии выявляются отдельные компоненты МС: гиперхолестеринемия – 14,3% случаев; гипертриглицеридемия – 7,1% случаев; гипергликемия – 7,1% случаев. При этом масса тела пациентов находилась в нормативном диапазоне. Частота повышения ряда показателей МС у больных с хронической шизофренией до начала терапии как с повышенным ИМТ, так и с его нормативными значениями оказалась значимо выше по сравнению с пациентами с ППЭ (гиперхолестеринемия от 30 % до 35,6%; гипертриглицеридемия от 25% до 28,6%; гипергликемия в 21,4% случаев). Это может свидетельствовать о том, что у больных с ППЭ отдельные проявления дислипидемии связаны с влиянием на метаболические процессы самого психического заболевания, а у больных с хронической шизофренией нельзя исключить влияния на изученные показатели ожирения и предшествующей ПФТ. Таким образом, в работе показана значимая роль нейроэндокринных дисфункций в патофизиологических механизмах ППЭ, терапевтическом ответе на

антипсихотическую терапию и формировании метаболического синдрома. Полученные результаты позволяют предположить, что пациенты с ППЭ представляют собой модель для уточнения различных аспектов взаимосвязи между эндокринной системой и ЦНС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные результаты подтверждают целесообразность проведения комплексного клинико-психопатологического и гормонального исследования у пациентов с ППЭ до назначения ПФТ с целью уточнения наличия дисрегуляции ГГА-оси.
2. Назначение антипсихотической терапии больным с ППЭ и хронической шизофренией требует учета гендерной принадлежности пациента и выраженности психопатологической симптоматики с целью минимизации развития дисбаланса ГГА-оси.
3. Выявленные предикторы эффективности терапии могут быть использованы в психиатрической практике в прогностических целях с учетом гендерного фактора при проведении терапии антипсихотиками.
4. Регулярный (фоновый и динамический) мониторинг биохимических, гормональных и антропометрических показателей необходим на практике для назначения антипсихотических препаратов для уменьшения метаболического эффекта у больных.

ВЫВОДЫ

1. У больных с ППЭ по сравнению с контрольной группой выявлено значимое повышение средних фоновых значений уровня кортизола у мужчин и у женщин с выраженной психопатологической симптоматикой, а также уровня ДГЭА-С у мужчин с менее выраженной психопатологической симптоматикой.

2. В процессе антипсихотической терапии с учетом гендерного фактора и тяжести психопатологической симптоматики у группы больных с ППЭ были выявлены: а) у женщин - однонаправленность изменений средних общегрупповых показателей кортизола и ДГЭА-С в течении терапии; у мужчин – снижение уровня кортизола на фоне повышения ДГЭА-С, что свидетельствует об ее успешности; б) наибольший показатель уровня кортизола и ДГЭА-С у женщин с нерезко выраженными психопатологическими нарушениями на 2 этапе терапии, что подтверждает важную роль ДГЭА-С в компенсации нейротоксического воздействия кортизола на ЦНС.

3. Выявлено, что у пациентов-респондеров динамика показателей кортизола и ДГЭА-С в группах с ППЭ и хронически больных, вне зависимости от пола, в отличие от нонреспондеров, носила однонаправленный характер, что соответствует представлениям о более физиологических стресс-реакциях ГГА-оси у пациентов в случае успешности терапии и может являться предиктором ее эффективности. Выявленный разнонаправленный характер динамики исследуемых гормонов у нонреспондеров, как показатель отсутствия эффективности антипсихотической терапии, может свидетельствовать о более тяжелом дисбалансе ГГА-оси, связанном с патологической стрессогенной реакцией в условиях антипсихотической терапии оланзапином.

4. Значимое возрастание частоты и уровня дислипидемических проявлений МС, а также значимая положительная корреляция между биохимическими параметрами и ИМТ, особенно по окончании купирующей терапии оланзапином у больных с ППЭ свидетельствуют о роли фармакогенного фактора в формировании дисбаланса гомеостаза и риска развития метаболического синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров Ю.И. Психофизиология. Учебник для вузов– СПб.: Питер., 2007. С.464.
2. Бабичев В.Н. Нейроэндокринология пола – М. :Наука, 1981. С.150.
3. Балаболкин М.И. Диабетология. – М. Медицина, 2000. С.237- 301.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креницкая В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. – М.:Медицина, 2002. С.558– 584.
5. Белкин А.И., Лакуста В.Н. Биологическая терапия психических заболеваний (гормоны, гормонально активные препараты, акупунктура). Отв. ред. д-р мед. наук проф. В.В. Ковалев. – Кишинев: Штиинца, 1983. С.216.
6. Вальдман А.В., Александровский Ю.А. Психофармакотерапия невротических расстройств (экспериментально-теоретический и клиничко-фармакологический анализ). – М.: Медицина, 1987. С.287.
7. Вассерман Л.И., Беребин М.А., Косенков Н.И. О системном подходе в оценке психической адаптации. Обзор. психiatr. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева, 1994. № 3. С.16-25.
8. Вид В.Д. Психоаналитическая психотерапия при шизофрении. – СПб., 1993. С. 236.
9. Гончаров Н.П., Колесников Г.С. Глюкокортикоиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение.- М.: Изд-во «Адамантъ», 2002.
10. Гончаров Н.П., Каця Г.В., Нижник А.Н. Дегидроэпиандростерон и функции мозга. Вестн. Российской АМН., 2006. № 6. С.45-49.
11. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. – М. Медпрактика – М., 2007. С.146-160.
12. Горобец Л.Н., Матросова М.И. Сравнительная динамика уровней пролактина и эндокринных показателей у больных с первым психотическим эпизодом и хронической шизофренией в процессе терапии оланзапином. Уральский журнал

- психиатрии, наркологии и психотерапии. – Екатеринбург, 2013. Т. 1. Вып. 3. С.29-36.
13. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных с шизофренией. Социальная и клиническая психиатрия, 2005. Т. 15. Вып. 1. С.89-99.
 14. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии. Современные проблемы психиатрической эндокринологии – М., 2004. С.22-45.
 15. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Первый психотический эпизод. – М. Медпрактика – М., 2010. С.306-356.
 16. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и соавт. Помощь больным шизофренией с первыми психотическими эпизодами: применение кветиапина. Социальная и клиническая психиатрия, 2004. Т.14. № 3. С.69-72.
 17. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и соавт. Первый психотический эпизод: особенности терапии оланзапином. Социальная и клиническая психиатрия, 2004. Т. 14. № 2. С.62-67.
 18. Гурович И.Я. Побочные эффекты и осложнения при нейролептической терапии больных шизофренией: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1971. С.443.
 19. Двирский А.Е. Факторы патоморфоза шизофрении. Архів психіатрії. 2004. №3. С.86-88.
 20. Жислин С.Г. К вопросу о роли эндокринного фактора в клинике шизофрении и психозов позднего возраста. Проблемы психиатрии. М., 1962. Т. 2. С.3-19.
 21. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Семке А.В. Содержание сульфата дегидроэпиандростерона в крови как показатель прогноза эффективности терапии при резидуальной шизофрении. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2010. №11. С.49-51.
 22. Изнак А.Ф. Нейрональная пластичность и терапия аффективных расстройств. Психиатрия и психофармакотерапия, Журнал им. П.Б.Ганнушкина. 2003. №5. С.187-190.
 23. Кабанов М.М. Психосоциальная реабилитация и социальная психиатрия. – СПб: Изд. СПб НИИ им. В.М.Бехтерева, 1998. С.256

24. Комосса К., Руммель-Клюге К., Хангер Х., Шмид Ф., Шварц С., Дугген Л., Кислинг В., Лёхт С. Оланзапин в сравнении с другими атипичными антипсихотиками при лечении шизофрении. Социальная и клиническая психиатрия, 2011. 21(3). С.106-109.
25. Морозов П.В. Клинические эффекты коаксила и нейропластичность. Психиатрия и психофармакотерапия, Журнал им. П.Б.Ганнушкина. 2005. Т.7. N 2. С.79-84.
26. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет, 2001. С.237.
27. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии. Журнал Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. Т. 13. Вып. 2. С.162-171.
28. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. Русский медицинский журнал, 2004. Т.12. № 10.С.1-8.
29. Мосолов С.Н. Полвека нейрорепитивной терапии: основные итоги и новые рубежи. Новые достижения в терапии психических заболеваний– М.,2002. С.47-82.
30. Пенде Н. Недостаточность конституции.- М.-Л.: Госиздат, 1930. С.272
31. Погодаев К. И. К биологическим основам «стресса» и «адаптационного синдрома».Актуальные проблемы стресса. – Кишинев: Штиинца, 1976. С.211-229.
32. Розен В.Б. Основы эндокринологии.М.: Изд-во МГУ, 1994
33. Сапронов Н.С. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и мозг. СПб.: Элби- СПб, 2005. С.528
34. Сапронов Н.С. Фармакология гипофизарно-надпочечниковой системы. С-Пб. 1998
35. Северин, Е.С. Биохимия : Учеб. для вузов., 2003. С.779
36. Северин Е.С. Биохимические основы патологических процессов: Учебное пособие. – М.: Медицина, 2000. С.304.

37. Семенов С.Ф., Могилина Н.П., Коган Р.Д., Доценко Н.М., Трекова Н.А. Процессы компенсации и адаптации при нарушениях нервно-психической деятельности. Клинические, социальные и биологические аспекты компенсации и адаптации при нервно- психических заболеваниях.-М.,1979. С.10-20.
38. Серейский М.Я. К вопросу о лечении шизофрении гравиданом. Невропатология и психиатрия.- 1937. Т.6. Вып.2. С.209-211.
39. Тек Ц., Куцукгонцу С., Гулоксуз С. Вудс С.В., Срихари В.Х., Аннамалай А. Индуцированная антипсихотиками прибавка в весе у пациентов с первым психотическим эпизодом: мета-анализ. Социальная и клиническая психиатрия, 2016. Т. 26. №1. С.45-49.
40. Узбеков М. Г., Гурович И.Я., Иванова С. А. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода. Соц. и клиническая психиатрия,2016 Т. 26, Вып.1.С.5-11.
41. Хартман Э. Биохимия стероидов. М.: Мир, 1972.
42. Шаляпина В.Г. Кортиколиберин в регуляции приспособительного поведения и патогенезе постстрессорной психопатологии. Основы нейроэндокринологии. Под редакцией Шабановой В.Г.и Шабанова П.Д. С-Пб, 2005. С.84-147.
43. Abel K.M., Drake R., Goldstein J.M. Sex differences in schizophrenia //Int Rev Psychiatry. 2010. 22(5):417-428.
44. Akk G., Covey D.F., Evers A.S., Steinbach J.H., Zorumski C.F, Mennerick S. The influence of the membrane on neurosteroid actions at GABA(A) receptors // Psychoneuroendocrinology. 2009. Dec.34. Suppl 1:59-66
45. Aiello G., Horowitz M., Hepgul N., Pariante C.M., Mondelli V. Stress abnormalities in individuals at risk for psychosis: a review of studies in subjects with familial risk or with "at risk" mental state//Psychoneuroendocrinology. 2012. Oct.37(10):1600-1613.
46. Arango C., Kirkpatrick B., Buchanan R.W. Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia//Am J Psychiatry. 2000. Apr.157 (4):560-565.
47. Arborelius L., Owens M.J., Plotsky P.M. Nemeroff C.B. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders// J.Endocrinol.1999.V.160:1-12.

48. Baptista T., De Mendoza S., Beaulieu S. Bermúdez A. Martinez M. The metabolic syndrome during atypical antipsychotic drug treatment: mechanisms and management // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2004. Fall; 2 (4):290-307.
49. Barden N., Reul J.M., Holsboer F. Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system?// *Trends Neurosci.*, 1995. Jan.18(1):6-11.
50. Baulieu E.E., Robel P. Dehydroepiandrosterone and Dehydroepiandrosterone sulphate as neuroactive neurosteroids // *J. Endocrinol.* 1996. V.150:221-239.
51. Baulieu E.E. Steroid hormones in the brain: several mechanisms// *Steroid Hormone Regulation of the brain/* Ed.By K.Fuxe, J.Gustafson, L.Wetterberg.NY: Pergamon Press, 1981:3-14.
52. Belvederi Murri M.,Pariante C.M., Dazzan P. Hepgul N., Papadopoulos A.S., Zunszain P., Di Forti M., Murray R.M., Mondelli V. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and clinical symptoms in first-episode psychosis// *Psychoneuroendocrinology.* 2012. May.37(5):629-644.
53. Baulieu, E.E., Robel, P., Schumacher, M. Neurosteroids: beginning of the story // *Int. Rev. Neurobiol.*, 2001.46:1-32.
54. Beyazyüz M., Albayrak Y., Beyazyüz E., Unsal C., Göka E. Increased serum dehydroepiandrosterone sulfate in the first episode but not in subsequent episodes in male patients with schizophrenia// *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014.Vol.10.:687-693.
55. Bicikova M., Hampl R., Hill M. Ripova D., Mohr P., Putz Z. Neuro-and immunomodulatory steroids and other biochemical markers in drug-naive schizophrenia patients and the effect of treatment with atypical antipsychotics // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2011.32(2):141-147.
56. Bleuler M. *Endokrinologische Psychiatrie* // Stuttgart.-1954
57. Boscarino J.A. Posttraumatic stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among Vietnam veterans- findings and clinical implications // *J. Consult. Clin.Psychol.*1996.V.64:191-201.

58. Borba C.P., Fan X., Copeland P.M., Paiva A., Freudenreich O., Henderson D.C. Placebo-controlled pilot study of ramelteon for adiposity and lipids in patients with schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol.* 2011. 31(5):653-658.
59. Borges S., Gayer-Anderson C., Mondelli V. A systematic review of the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis// *Psychoneuroendocrinology.* 2013. May.38(5):603-611.
60. Brinks V., van der Mark M.H., de Kloet E.R., Oitzl M.S. Differential MR/GR activation in mice results in emotional states beneficial or impairing for cognition // *Neural Plast.*,2007. V.7:90163.
61. Brophy M.H., Rush A.J., Crowley G. Cortisol, estradiol, and androgens in acutely ill paranoid schizophrenics // *Biol. Psychiatry.* 1983.18:583-590.
62. Burnett F.E., Scott L.V., Weaver M.G., Medbak S.H., Dinan T.G. The effect of naloxone on adrenocorticotropin and cortisol release: evidence for a reduced response in depression // *J. Affect Disord.*, 1999. Jun; 53(3):263-268.
63. Cardounel A., Regelson W., Kalimi M. Dehydroepiandrosterone protects hippocampal neurons against neurotoxin-induced cell death: mechanism of action // *Proc.Soc. Exp.Biol.Med* 1999. Vol.222:145-149.
64. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* 1988.Vol. 1.:179-203.
65. Carroll B.J., Cassidy D.,Naftolowitz D., Pathophysiology of hypercortisolism in depression// *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*2007. V.443.: 90-103.
66. Chang H.S, Won E., Lee H.Y., Ham B.J., Lee M.S. Association analysis for corticotropin releasing hormone polymorphisms with the risk of major depressive disorder and the response to antidepressants//*Behav Brain Res.* 2015 Oct 1. 292: 116-24.
67. Charney D.S. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress // *Am J Psychiatry.* 2004.161:195–216.
68. Chrousos G.P., Kino T. Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders // *Stress.*, 2007. V.10. № 2 :213- 219.

69. Cohrs S., Röher C., Jordan W. Meier A., Huether G., Wuttke W., Rüter E., Rodenbeck A. The atypical antipsychotics olanzapine and quetiapine, but not haloperidol, reduce ACTH and cortisol secretion in healthy subjects// *Psychopharmacology (Berl)*. 2006. Mar; 185 (1):11-18.
70. Compton M.T., Miller A.H., Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. // *Psychopharmacol*. 2002. Bull. 36:143.
71. Cook C.J. Stress induces CRF release in the paraventricular nucleus, and both CRF and GABA release in the amygdale// *Physiol. Behav*.2004. V.82. :751-762.
72. Correll C.U., Robinson D.G., Schooler N.R. et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study // *JAMA Psychiatry*. 2014; 71:1350-1363.
73. Daurignac E., Leonard K.E., Dubovsky S.L. Increased lean body mass as an early indicator of olanzapine-induced weight gain in healthy men.// *Int Clin Psychopharmacol*. 2015. Jan; 30 (1):23-8.
74. DeMorrow S. Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Health and Disease//*Int J Mol Sci*. 2018 Mar 26;19(4).
75. Di Dalmazi G., Vicennati V., Rinaldi E. Morselli-Labate A.M., Giampalma E., Mosconi C., Pagotto U., Pasquali R. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study//*Eur J Endocrinol*. 2012 Apr;166(4):669-677.
76. Dillon J.S. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and related steroids: their role in inflammatory, allergic and immunological disorders//*Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005 Jun;4(3):377-85.
77. De Hert M., van Winkel R., Van Eyck D. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study // *Clin. Pract. Epidemol. Ment. Health*. 2006.V.27:14.
78. Drake D.R. Neuropsychiatric-like symptomatology of Addison's disease: a review // *Amer.J.Med.Sci*.1968. V.71:106-113

79. Dubrovsky B., Williams D., Kraulis I. Effects of deoxycorticosterone and its ring A-reduced derivatives on the nervous system // *Expl. Neurol.* 1982. V.78:728-739.
80. Dubrovsky B. Neurosteroids, neuroactive steroids, and symptoms of affective disorders // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006 .84 :644-655.
81. Dubrovsky B., Filippini D., Gijbers K., Birmingham M.A. Early and late effect of steroid hormones on the central nervous system // *Steroid and neuronal activity: Ciba Found. Symp.* 153/ Ed. By M. Simmonds. Chichester: Wiley, 1990 :240-257.
82. Dunn A. J., Berridge C.W. Physiological and behavioral responses to corticotropin releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? // *Brain Res. Rev.* 1990. V.15.:71-100.
83. Erb J.L., Kadane J.B., Tournay G. et al., Discrimination between schizophrenic and control subjects by means of plasma dehydroepiandrosterone measurements // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981. 52.:181-186.
84. Fitzgerald P., de Castella A., Arya D., Simons W.R., Eggleston A., Meere S., Kulkarni J. The cost of relapse in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Australas Psychiatry.* 2009 Aug;17(4):265-72.
85. Ferguson E.H., Di Florio A., Pearson B. Putnam K.T., Girdler S., Rubinow D.R., Meltzer-Brody S. HPA axis reactivity to pharmacologic and psychological stressors in euthymic women with histories of postpartum versus major depression // *Arch Womens Ment Health.*, 2017, Jun;20(3):411-420.
86. Fleischhacker W.W., Siu C.O., Bodén R. and the EUFEST study group. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial // *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2013.16:987-995.
87. Flood J.D., Roberts E. Dehydroepiandrosterone sulfate improves memory in aging mice // *Brain Res.* 1988. V.448.:178-181.
88. Gajsak L.R., Gelemanovic A., Kuzman M.R., Puljak L. Impact of stress response in development of first-episode psychosis in schizophrenia: An overview of systematic reviews // *Psychiatr Danub.* 2017 Mar;29(1):14-23.

89. Gallagher P., Watson S., Smith M.S. Young A.H., Ferrier I.N. Plasma cortisol - dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in schizophrenia and bipolar disorder // *Schizophr Res* 2007; Feb;90(1-3):258-265.
90. Garcia-Rizo C., Fernandez-Egea E., Oliveira C. et al. Metabolic syndrome or glucose challenge in first episode of psychosis? // *Eur Psychiatry*. 2017 Mar;41:42-46.
91. Girshkin L., Matheson S.L., Shepherd A.M., Green M.J. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis // *Psychoneuroendocrinology*., 2014, Nov; 49:187–206.
92. Gleeson J., Lederman R., Herrman H., Koval P., Eleftheriadis D., Bendall S., Cotton S.M., Alvarez-Jimenez M. Moderated online social therapy for carers of young people recovering from first-episode psychosis: study protocol for a randomised controlled trial//*Trials*. 2017 Jan 17;18(1):27.
93. Gold P.W., Wong M.L., Chrousos G.P., Licinio J. Stress system abnormalities in melancholic and atypical depression: molecular , pathophysiological, and therapeutic implications// *Mol. Psychiatry*.1996.V.1.:257-264.
94. Gold P.W., Loriaux L., Roy A. Kling M.A., Calabrese J.R. et al., Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications // *N Engl J Med*. 1986 May 22;314(21):1329-1335.
95. Goncharova N.D, Lapin B.A. Effects of aging on hypothalamic-pituitary-adrenal system function in non-human primates//*Mech Ageing Dev.*, 2002. Apr 30. V.123(8):1191-1201.
96. Graham K.A., Perkins D.O., Edwards L.J., Jr Barrier R.C. , Lieberman J.A., Harp J.B. Effect of olanzapine on body composition and energy expenditure in adults with first-episode psychosis//*Am J Psychiatry*. 2005 Jan;162(1):118-123.
97. Hand G.A.,Hewitt C.B., Fulk L.J. Stock H.S., Carson J.A., Davis J.M., Wilson M.A. Differential release of corticotropin – releasing hormone (CRH) in the amygdale during different types of stressors // *Brain Res*.2002.V. 949(1-2):122-130.
98. Hafner H. Gender differences in schizophrenia // *Psychoneuroendocrinology*. – 2003. - Suppl 2.:17-54.

99. Harris D.S., Wolkovitz O.M., Reus V.I. Movement disorder, memory, psychiatric symptoms and serum DHEA levels in schizophrenic and schizoaffective patients// World Journ. Biol. Psychiatry. 2001.Vol. 2:99-102.
100. Harrison N.L., Majewska M.D., Harrington J.W. Barker J.L. Structure-activity relationships for steroid interaction with the gamma-aminobutyric acid A receptor complex//J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987. Apr; 241(1):346-53.
101. Harrison N.L., Majewska M.D., Meyers D.E.R. Barker J.L. Rapid actions of steroids on CNS neurons // Neurology and Neurobiology. – V.50/ J.Lakoski, R.Polo, D.Rassin,R Alan. –NY: Liss. Inc.,1988:137-166.
102. Hatzinger M. Neuropeptides and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (HPA) System: review of recent research strategies in depression. // World J Biol Psychiatry 2000. N. 1:105 –111.
103. Hechter O., Grossman A., Chatterton R.T. Jr. Relationship of dehydroepiandrosterone and cortisol in disease //Med Hypotheses. 1997 Jul; 49(1):85-91.
104. Heinrichs M.,Gaab J. Neuroendocrine mechanisms of stress and social interaction: implications for mental disorders//Cur. Opin. Psychiatry.2007.V.20, № 2:158-162.
105. Herbert J. Stress, the brain and mental illness // Br. Med.J. 1997. Vol. 315:530-535.
106. Holsboer F., Doerr H.G., Gerken A., Müller O.A., Sippell W.G. Cortisol, 11-deoxycortisol, and ACTH concentrations after dexamethasone in depressed patients and healthy volunteers.// Psychiatry Res., 1984. Jan;11(1):15-23.
107. Höhne N., Poidinger M., Merz F. Pfister H., Brückl T., Zimmermann P., Uhr M., Holsboer F., Ising M. Increased HPA axis response to psychosocial stress in remitted depression: the influence of coping style //Biol Psychol.,2014. Dec;103: 267-275.
108. Hori H., Ueda N, Yoshimura R, Yamamoto H, Wani K, Etoh Y, Haraga K, Kitahara J, Nakamura J. Olanzapine orally disintegrating tablets (Zyprexa Zydis) rapidly improve excitement components in the acute phase of first-episode schizophrenic patients: an open-label prospective study // World J Biol. Psychiatry. 2009.10 (4 Pt 3):741-745.

109. Hori H., Teraishi T., Sasayama D. et al. Elevated cortisol level and cortisol/DHEAS ratio in schizophrenia as revealed by low-dose dexamethasone suppression test. //Open Neuropsychopharmacol. J., 2012, 5:18–24.
110. Howell M.P., Muglia L.J. Effects of genetically altered brain glucocorticoid receptor action on behavior and adrenal axis regulation in mice// Front. Neuroendocrinol.2006. V.27,Nº 3:275-284.
111. Jakovljevic M., Pivac N., Mihaljevic-Peles A., Mustapic M., Relja M., Ljubicic D., Marcinko D., Muck-Seler D. The effects of olanzapine and fluphenazine on plasma cortisol, prolactin and muscle rigidity in schizophrenic patients: a double blind study // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.2007. Mar 30; 31(2):.399-402.
112. Jiang, X. Zhong W., An H. Fu M., Chen Y., Zhang Z., Xiao Z. Attenuated DHEA and DHEA-S response to acute psychosocial stress in individuals with depressive disorders// J Affect Disord., 2017. Jun;215:118-124.
113. Kahn R.S., Sommer I.E., Murray R.M., Meyer-Lindenberg A., Weinberger D.R., Cannon T.D., O'Donovan M., Correll C.U., Kane J.M., van Os J., Insel T.R. Schizophrenia. Nat Rev Dis Primers. 2015. Nov 12;1:15067
114. Karanikas E., Garyfallos G. Role of cortisol in patients at risk for psychosis mental state and psychopathological correlates: A systematic review.// Psychiatry Clin Neurosci. 2015. May;69(5):268-282.
115. Kapur S.,Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. // Annu. Rev. Med. 52. 2001:503-517.
116. Keefe R.S., Seidman L.J., Christensen B.K. et al., Treatment of neurocognitive deficits with olanzapine or low-dose haloperidol in first episode psychosis // Schizophrenia Research., 2001.Vol.49. N 1.:234.
117. Kendall D.A., Stancel G.M., Enna S.J. Imipramine. Effect of ovarian steroidson modifications in serotonin receptor binding // Science. 1981.V.221:1183-1185.
118. Kendler K.S., Diehl S.R. The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective // Schizophr. Bull. 1993. Vol.19. :261-285.
119. Kessing L. V., Willer, I. S., Knorr, U. Volume of the adrenal and pituitary glands in depression //Psychoneuroendocrinology, 2011. Jan;36(1):19-27.

120. Kling M.A., Roy A., Doran A.R. et al. Cerebrospinal fluid immunoreactive corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropin secretion in Cushing's disease and major depression: potential clinical implications // *J.Clin.Endocrinol.Metab.*1991.V.72.:260-271.
121. Krasnov V.N. Dynamic approaches in psychiatric diagnostics – Eastern European perspectives // *Psihijatrija danas.* 2012.Vol. 44, suppl..18.
122. Kunugi H., Ida I., Owashii T. Kimura M., Inoue Y., Nakagawa S. et al., Assessment of the dexamethasone\CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)axis abnormalities in major depressive episode: a multicenter study// *Neuropsychopharmacology.*2006. V.31. №1. :212-220.
123. Labad J., Armario A., Nadal R., Solé M., Gutiérrez-Zotes A., Montalvo I., Moreno-Samaniego L., Martorell L., Sánchez-Gistau V., Vilella E. Clinical correlates of hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures in individuals at risk for psychosis and with first-episode psychosis// *Psychiatry Res.* 2018 Jul; 265:284-291.
124. Larsen T.K., Johannessen J.O., Opjordsmoen S. First-episode schizophrenia with long duration of untreated psychosis//*Br.J.Psychiatry.*1998.Vol.172, Suppl.33.:45-52.
125. Leung A., Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature//*Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000; 401:3-38.
126. Levitan E.S., Hemmick L.M. Birnberg N.V., Kaczmarek L.K. Dexamethasone increases potassium channel messenger RNA and activity in clonal pituitary cells// *Mol.Endocrinol.*1991.V.5.:1903-1908.
127. Linszen D., Lenior M., De Haan L. Dingemans P, Gersons B. Early intervention , untreated psychosis and the course of early schizophreniya //*Br.J.Psychiatry.*1998.Vol.172(33):84-89.
128. Ljubin T., Milas D.Z., Mimica N. et al., A preliminary study of comparative effects of olanzapine and fluphenazine on cognition in schizophrenic patients// *Human Psychopharmacology.*, 2000. Vol.15. N .7:513-519.
129. MacKenzie E. M., Odontiadis J., Le Mellédo J. M., Prior T.I., and Baker G. B. The relevance of neuroactive steroids in schizophrenia, depression, and anxiety disorders // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2007. 27. 5:541-574.

130. Maninger N., Wolkowitz O.M., Reus V.I. Epel E.S., Mellon S.H. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS) // *Front Neuroendocrinol.* 2009 Jan;30(1):65-91.
131. Mao X., Barger S.W. Neuroprotection by dehydroepiandrosterone sulfate: role of an NFkappa B- like factor // *Neuroreport.* 1998. N.4. :759-763.
132. Marx C.E., Stevens R.D., Shampine L.J. et al. Neuroactive steroids are altered in schizophrenia and bipolar disorder: relevance to pathophysiology and therapeutics // *Neuropsychopharmacology.* 2006. 31:1249–1263.
133. McDermontt R. Testosterone and aggression in a simulated crisis game // *Ann.Amer.Acad. Polit. Social Sci.*2007.V.614.Nº 1 :15-33.
134. McEwen B.S. Estrogen actions throughout the brain // *Recent Prog.Horm.Res.* 2002. V.57. :357-384
135. McEwen B.S. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology// *Neuropsychopharmacology.*2000.Feb;22(2):108-24.
136. McEwen B.S. Structural plasticity of the adult brain: how animal models help us understand brain changes in depression and systemic disorders related to depression // *Dialogues in clinical neuroscience.* 2004. V.6 N2:119-135.
137. McEwen B.S. Stress and the aging hippocampus // *Front. Neuroendocrinol.* 1999. V.20:49-70.
138. McEvoy J., Baillie R.A., Zhu H., Buckley P., Keshavan M.S., Nasrallah H.A., Dougherty G.G., Yao J.K., Kaddurah-Daouk R. Lipidomics reveals early metabolic changes in subjects with schizophrenia: effects of atypical antipsychotics// *PLoS One.* 2013 Jul 24;8(7):e68717
139. Meltzer H. Adverse effects of the atypical antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry.*, 1998. – Vol. 59.:17-22.
140. Merlo Pich E., Koob G.F., Heilig M. et al., Corticotropin-releasing factor release from the mediobasal hypothalamus of the rat as measured by microdialysis// *Neuroscience.*1993.V.55.:695-707.

141. Micheal A., Jenaway A., Paykel E.S. Herbert J. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults// *Biol.Psychiatry*.2000. V.48:989-995.
142. Misiak B., Stańczykiewicz B., Łaczmański Ł. Frydecka D. Lipid profile disturbances in antipsychotic-naive patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis // *Schizophr Res*. 2017 Dec;190:18-27.
143. Mondelli V. The effect of stress and its biological mediators on the onset and clinical outcome of psychosis // *European Archives of psychiatry +clinical neuroscience*. 2013. V. 263. :7.
144. Mondelli V., Dazzan P., Hepgul N. et al. Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment // *Schizophr. Res*. 2010. Feb; 116 (2-3):234-42.
145. Morgan C.A. 3rd, Southwick S., Hazlett G. Rasmusson A., Hoyt G., Zimolo Z., Charney D. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004; Aug;61(8):819-25.
146. Murri M.B., Pariante C.M., Dazzan P. Hepgul N, Papadopoulos AS, Zunszain P, Di Forti M, Murray RM, Mondelli V. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and clinical symptoms in first-episode psychosis//*Psychoneuroendocrinology*.,2012. May;37(5):629-644.
147. Morfin R. DHEA and the brain. Taylor and Francis: London and New York, 2002.
148. Narula P.K., Rehan H.S., Unni K.E., Gupta N. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial//*Schizophr Res*. 2010. May;118(1-3): 218-223.
149. Nechmad A., Maayan R., Ramadan E. Morad O., Poyurovsky M., Weizman A. Clozapine decreases rat brain dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate levels // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2003. Jan; 13(1): 29-31.
150. Nemeroff V.B. The corticotropin- releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions// *Mol.Psychiat*. 1996. V.1. :336-342.

151. Nordholm D., Rostrup E., Randers L. et al., Pituitary volume, cortisol and stress in healthy controls, ultra high-risk subjects and first episode psychosis subjects // *European Archives of psychiatry +clinical neuroscience*. 2013. V. 263. :p. 7.
152. Oades R.D., Schepker R. Serum gonadal steroid hormones in young schizophrenic patients // *Psychoneuroendocrinology*.1994.19 :373–385.
153. Oberbeck R., Benschop R.J., Jacobs R., Hosch W., Jetschmann J.U., Schürmeyer T.H., Schmidt R.E., Schedlowski M. Endocrine mechanisms of stress-induced DHEA-secretion// *J Endocrinol Invest*. 1998 Mar;21(3):148-153.
154. Orentreich N., Brind J.L., Rizer R.L. Vogelman J.H. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1984. Sep; 59 (3):551-555.
155. Owen R.R. Jr, Gutierrez-Esteinou R., Hsiao J. Hadd K, Benkelfat C, Lawlor BA, Murphy DL, Pickar D. Effects of clozapine and fluphenazine treatment on responses to m-chlorophenylpiperazine infusions in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1993. Aug; 50 (8):636-644.
156. Owens M. J., Nemeroff V.B. The role of corticotropin- releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies//*Ciba Found Symp*. 1993. V.172. :296-308.
157. Parker C.R. Adrenal function in aging // *Cur. Opinion Endocrinol. Diabetes*.1999.V.3 : 210-215
158. Pariante C.M., Vassilopoulou K., Velakoulis D., Phillips L., Soulsby B., Wood S.J., Brewer W., Smith D.J., Dazzan P., Yung A.R., Zervas I.M., Christodoulou G.N., Murray R., McGorry P.D., Pantelis C. Pituitary volume in psychosis // *Br J Psychiatry*. 2004 Jul;185:5-10.
159. Peeters B.W., Tonnaer J.A., Groen M.B. et al., Glucocorticoid receptor antagonists: new tools to investigate disorders characterized by cortisol hypersecretion // *Stress*. 2004 Dec;7(4):233-41.
160. Peng R. Li Y. Association among serum cortisol, dehydroepiandrosterone-sulfate levels and psychiatric symptoms in men with chronic schizophrenia// *Compr Psychiatry*., 2017. Jul;76. :113-118.

161. Perez-Neri I., Montes S., Ojeda-Lopez C. Ramírez-Bermúdez J., Ríos C. Modulation of neurotransmitter systems by dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: mechanism of action and relevance to psychiatric disorders//Prog. Neuropsychopharmacol. Biol.Psychiatry.2008. V.32, № 5:1118-1130.
162. Pervanidou P., Chrousos G.P. Neuroendocrinology of post-traumatic stress disorder //Prog Brain Res., 2010.182:149-160.
163. Pettersson-YeoW, Benetti S., Marquand A.F., Dell'acqua F., Williams S.C., Allen P., Prata D., McGuire P., Mechelli A. Using genetic, cognitive and multi-modal neuroimaging data to identify ultra-high-risk and first-episode psychosis at the individual level//Psychol Med. 2013 Dec;43(12):2547-2562.
164. Phassouliotis C., Garner B.A., Phillips L.J. et al., Enhanced cortisol suppression following administration of low-dose dexamethasone in first-episode psychosis patients// Aust N Z J Psychiatry. 2013 Apr;47(4):363-70.
165. Popli A.P., Konicki P.E., Jurjus G.J., Fuller M.A., Jaskiw G.E. Clozapine and associated diabetes mellitus // J Clin Psychiatry. 1997 Mar;58(3):108-11.
166. Purdon S.E., Jones B.D., Stip E. et al., Neuropsychological change in early phase schizophrenia over twelve months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol // Arch. Gen. Psychiatry., 2000. Vol.57: 249 -258.
167. Reniers R. The effect of stress on cortical thickness surface area and subcortical brain volume in first episode psychosis over the first 12 weeks of treatment // European Archives of psychiatry +clinical neuroscience. 2013.V.263 :7-8.
168. Reul J.M., Rothuizen J., de Kloet E.R. Age-related changes in the dog hypothalamic–pituitary–adrenocortical system: neuroendocrine activity andcorticosteroid receptors// The Journal of Steroid Biochemistry and MolecularBiology.1991.40:63–69.
169. Revicki D.A., Genduso L.A., Hamilton S.H. Ganoczy D., Beasley C.M. Jr. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychiatric disorders: quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial // Qual. Life Res. 1999 Aug;8(5):417-26.

170. Riecher-Rossler A., Hafner H. Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry // *Acta Psychiatr. Scand.* 2000.102 (Suppl.) : 58-62.
171. Ritsner M., Maayan R., Gibel A., Strous R.D., Modai I., Weizman A. Elevation of the cortisol/dehydroepiandrosterone ratio in schizophrenia patients//*European Neuropsychopharmacol.* 2004. Aug;14(4):267-273.
172. Ritsner M., Gibel A., Maayan R., Ratner Y, Ram E, Biadsky H, Modai I, Weizman A. Cortisol/Dehydroepiandrosterone ratio and responses to antipsychotic treatment in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* 2005. Oct;30(10):1913-1922.
173. Ritsner M. Pregnenolone, Dehydroepiandrosterone, and Schizophrenia: Alterations and Clinical Trials – *CNS Neurosci Ther.* 2010.16:32–44.
174. Ritsner M.S. Gibel A., Ram E. Maayan R., Weizman A. Alternations in DHEA metabolism in schizophrenia: two-month case-control study// *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006. Feb;16(2):137-146.
175. Roberts E. Guides through the labyrinth of AD: dehydroepiandrosterone, potassium channels and the C4 component of complement// *Treatment Development Strategies for Alzheimer's Disease/ Ed .by T. Crook, R.Bartus,S.Ferris,S.Gershon.,Madison: Prowley,1986 :217-222.*
176. Roy A. Depression in the course of chronic undifferentiated schizophrenia – //*Arch.Gen. Psychiatry,1981. V.38:296-297.*
177. Roy M.A., Mérette C., Maziade M. Introduction to genetic psychiatry: progress in uncovering genetic susceptibility to psychiatric disorders //*Can J Psychiatry.* 2001 Feb;46(1):52-60.
178. Roy-Byrne P.P., Weingartner H., Bierer L.M. Thompson K, Post R.M. Effortful and automatic cognitive processes in depression//*Arch.Gen.Psychiatry.1986b. Mar;43(3):265-7.*
179. Rhebergen D., Korten N.C., Penninx B.W. Stek M.L., van der Mast R.C., Oude Voshaar R., Comijs H.C. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in older persons with and without a depressive disorder // *Psychoneuroendocrinology.,* 2015. Jan;51. :341-350.

180. Rupprecht R., di Michele F., Hermann B., Ströhle A., Lancel M., Romeo E., Holsboer F. Neuroactive steroids: molecular mechanisms of action and implications for neuropsychopharmacology //Brain Res Brain Res Rev. 2001 Nov;37(1-3):59-67.
181. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties // Psychoneuroendocrinology., 2003. 28: 139-168.
182. Ryan M.C., Collins P., Thakore J.H. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2003. Feb; 160 (2):284-289.
183. Ryan M.C., Flanagan S., Kinsella U., Keeling F., Thakore J.H. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naive patients with schizophrenia // Life Sci., 2004,Mar 5; 74 (16):1999-2008.
184. Sachar E.J., Hellman L., Fukushima D.K., Gallagher T.F. Cortisol production in depressive illness. A clinical and biochemical clarification//Arch.Gen .Psychiatry. 1970 . V. 23 :289-298.
185. Salem J.E., Kring A.M. The role of gender differences in the reduction of etiologic heterogeneity in schizophrenia. // Clin. Psychol. Rev. 18. 1998:795-819.
186. Sapolsky R.M., Romero I.M., Munck A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions // Endocrin.Rev.2000.V.21.:55-89
187. Sapolsky R.M. Stress, the Aging Brain and the Mechanism of Neuron Death. Cambridge : MIT Press,1992.
188. Sapolsky R.M. Why stress is bad for your brain//Science.1996.V.273:749-750.
189. Sivukhina E.V., Jirikowski G.F. Adrenal steroids in the brain: role of the intrinsic expression of corticosteroid-binding globulin (CBG) in the stress response.//Steroids. 2014 Mar;81:70-3.
190. Schumacher M. Rapid membrane affects of steroid hormones: an emerging concept in neuroendocrinology// Trends Neurosci.1990.V. 13:359-362
191. Schumacher M., Akwa Y., Guennoun R. Robert F., Labombarda F., Desarnaud F., Robel P., De Nicola A.F., Baulieu E.E. Steroid synthesis and metabolism in nervous

- system: tropic and protective effects – J. Neurocytol. 2000. Vol. 29, No. 5-6. : 307-326.
192. Seeman T.E.,Robbins R. J.Aging and hypothalamic-pituitary-adrenal response to challenge in humans// Endocrinol.Rev.1994.V.15:233-260.
 193. Seeman M.V., Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences // Schizophr Bull. 1990. 16 (2): 185-194.
 194. Selye H. Stress: The physiology and the pathology of exposure to stress. –Montreal: Acta Medica, 1950:206.
 195. Sheitman B.B., Lee H., Strous R., Lieberman J.A. The evaluation and treatment of first-episode psychosis //Schizophr Bull., 1997. 23(4):653-661.
 196. Smith R.G. Betancourt L., Sun Y. Molecular endocrinology and physiology of the aging central nervous system// Endocr.Rev. 2005.V.26,№2:203-250.
 197. Sondergaard HP, Hansson LO, Theorell T. Elevated blood levels of dehydroepiandrosterone sulphate vary with symptom load in posttraumatic stress disorder: findings from a longitudinal study of refugees in Sweden//Psychother Psychosom. 2002 Sep-Oct;71(5):298-303.
 198. Shirayama Y., Hashimoto K., Suzuki Y., Higuchi T. Correlation of plasma neurosteroids to the severity of negative symptoms in male patients with schizophrenia //Schizophrenia Res., 2002. Nov 1;58(1):69-74.
 199. Starkman M.N., Schteingart D.E., Schork M.A.Cushing's syndrome after treatment: changes in cortisol and ACTH levels, and amelioration of the depressive syndrome // Psychiatry Res. 1986. V. 19:177-188.
 200. Stokes P.E., Sikes V.R The hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in major depression //Endocrinol.Metabol.Clin.North Amer.1988.V.17:1-19.
 201. Strous R.D. Maayan R., Weizman A. The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: from the laboratory to the bedside. // Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16: 155-169
 202. Strous R.D., Maayan R., Lapidus R. Goredetsky L., Zeldich E., Kotler M., Weizman A. Increased circulatory dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone-sulphate

- in first-episode schizophrenia: relationship to gender, aggression and symptomatology // *Schizophr. Res.* 2004. Dec 1; 71 (2-3):427-434.
203. Strous R.D., Gibel A., Maayan R. et al. Hormonal response to dehydroandrosterone administration in schizophrenia: findings from randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. // *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2008. – V. 28:456-459.
204. Tamminga C.A. The promise of new drugs for schizophrenia treatment. // *Can J Psychiatry* 1997; 42:265-273.
205. Tanaka K., Morinobu S., Ichimura M. Asakawa A, Inui A, Hosoda H, Kangawa K, Yamawaki S. Decreased levels of ghrelin, cortisol, and fasting blood sugar, but not n-octanoylated ghrelin, in Japanese schizophrenic inpatients treated with olanzapine // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2008. Aug. 1;32 (6):1527-1532.
206. Tandon R., Keshavan M.S., Nasrallah H.A. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology// *Schizophr Res.*,2008. V.102 (1-3): 1-18.
207. Tourney G., Erb J.L. Temporal variations in androgens and stress hormones in control and schizophrenic subjects // *Biol. Psychiatry.* 1979.14:395–404.
208. Traish A.M, Kang H.P, Saad F., Guay A.T. Dehydroepiandrosterone (DHEA)-a precursor steroid or an active hormone in human physiology//*J Sex Med.* 2011 Nov;8(11):2960-2982.
209. Uno H., Eisele S., Sakai A. Shelton S, Baker E, DeJesus O, Holden J. Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain// *Horm. Behav.*1994. Dec;28(4):336-48.
210. Valenti G. Neuroendocrine hypothesis of aging: the role of corticoadrenal steroids. // *J Endocrinol Invest.* 2004;27(6 Suppl):62-3.
211. Venkatasubramanian G., Chittiprol S., Neelakantachar N. Shetty T., Gangadhar B.N. Effect of antipsychotic treatment on Insulin-like Growth Factor-1 and cortisol in schizophrenia: a longitudinal study // *Schizophr. Res.*2010. Jun; 119 (1-3):131-137.
212. Webb S.J. Geogheagan T.E., Prough R.A., Miller K.K. M. The diological actions od dehydroepiandrosterone involves multiple receptors// *Drug Metab. Rev.*2006.V.38., № 1-2.:89-116.

213. Wolkowitz O.M., Epel E.S., Reus V.I. Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological and treatment implications.2001. *World J Biol Psychiat* 2:115-143.
214. Wolkowitz O.M., Reus V.I. // *Psychosomatic. Medicine.* 1999. V. 61:698-711.
215. Wooley V.S., Gould E., McEwen B.S. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurones// *Brain.Res.*1990. V.531:225-231.
216. Wu R.R., Zhao J.P., Zhai J.G., Guo X.F., Guo W.B. Sex difference in effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia//*J Clin Psychopharmacol.* 2007 Aug;27(4):374-379.
217. Yehuda R., Brand S.R., Golier J.A. Yang R.K. Clinical correlates of DHEA associated with post-traumatic stress disorder // *Acta Psychiatr. Scand.* 2006. Sep;114(3):187-193.
218. Young E.A., Haskett R.F., Grunhaus L. Pande A, Weinberg V.M., Watson S.J., Akil H. Increased evening activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depressed patients// *Arch. Gen. Psychiatry.* 1994. Sep;51(9):701-707.
219. Zheng P. Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: Action, mechanism and possible significance // *Prog. Neurobiol.*, 2009. Vol. 89. No. 2. 134-152.
220. Zhang S. Lan G. Prospective 8-week trial on the effect of olanzapine, quetiapine, and aripiprazole on bloodglucose and lipids among individuals with first-onset schizophrenia // *Shanghai Arch. Psychiatry*, 2014. Dec; 26 (6):339-346.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВП	—	антипсихотики второго поколения
АПП	—	антипсихотики первого поколения
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон
ГГА-ось	—	гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось
ГК	—	глюкокортикоид
ДГЭА	—	дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С	—	дегидроэпиандростерон-сульфат
17-КС	—	17- кетостероиды
ПФТ	—	психофармакотерапия
ППЭ	—	первый психотический эпизод
ЦНС	—	центральная нервная система
5-НТ2	—	серотониновый рецептор
D ₁	—	дофаминовый рецептор
ИМТ	—	индекс массы тела
ЛПВП	—	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	—	липопротеиды низкой плотности
МС	—	метаболический синдром
НЭД	—	нейроэндокринные дисфункции