

УДК 577.175.534+616.895.8

Биологические маркеры гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси в роли индикаторов стресс-ответа при первом психотическом эпизоде

А.Г. Лорикян

*Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ "НМИЦПН
им. В.П.Сербского" МЗ РФ
107076, Москва, ул. Потешная, 3*

Ключевые слова: шизофрения, кортизол, дегидроэпиандростерон-сульфат, стресс-ответ

Шизофрения представляет собой тяжелое психическое заболевание, распространенность которого в мире оценивается около 1 % [8,14,33]. Несмотря на наличие многочисленных исследований, патогенез шизофрении до сих пор недостаточно известен. На сегодняшний день наиболее актуален системный подход при изучении данной проблемы, который включает важные исследования комплексного клинико-биологического характера, что позволит идентифицировать биологические маркеры для возможного их использования с целью уточнения патофизиологических основ шизофрении, а также оценки прогноза и эффективности терапии. Актуальность проведения исследования у больных с первым психотическим эпизодом (ППЭ) обусловлена тем, что ППЭ является уникальной моделью для исследования нейробиологической природы заболевания, так как такие пациенты интактны в отношении терапии. В научной литературе данные об изучении гормональных показателей уровней кортизола (К) и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) у больных с ППЭ немногочисленны и противоречивы [6,7,23,29,32]. Как известно, большинство исследований посвящено вопросам изучения гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) оси при депрессии [12,16,18,19,28]. Однако следует отметить, что в последнее время активное внимание уделяется именно гормонам (нейроэндокринные биомаркеры) ГГА оси при шизофрении [4,15,31]. Они представляют собой измерения таких показателей, как кортизол, ДГЭА и его сульфатированная форма. Вместе с тем следует отметить важность изучения нами основных стресс-гормонов – кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата, которые включают в себя широкий спектр биологического действия. Как известно, одним из механизмов влияния кортизола на гиппокамп представляется активизация глутаматер-

гической системы [27]. Гиперсекреция гормона приводит к различным метаболическим нарушениям [10,25]. Исследуемый нами ДГЭА в центральной нервной системе считается нейростероидом с широким диапазоном функций [34]. Его сульфатированная форма оказывает влияние на различные нейромедиаторные системы, такие как глутамат и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), дофамин, серотонин, а также активирует ионные каналы и кальциевый гомеостаз, имеющие отношение к психическим расстройствам [26]. Кроме того, ДГЭА оказывает нейропротективное и стресс-протективное действие на ЦНС, тем самым защищая от пагубного воздействия повышенной секреции кортизола [1,20]. Однако до сих пор неизвестным является физиологическая роль ДГЭА-С в иммунологической системе и молекулярный механизм его действия [11].

Таким образом, важно отметить, что в доступной литературе данные об изучении стресс-гормонов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси у вышеуказанного контингента больных отсутствуют. В этом плане на сегодняшний день проведение исследования по данной тематике вполне актуально, так как они представляют значительный интерес в области патофизиологии шизофрении, эндокринные проблемы которой занимают одно из важных ее направлений.

Целью данного изучения явилось уточнение особенностей гормональных показателей (кортизол и ДГЭА-С) у пациентов с ППЭ в течение медикаментозной терапии с учетом половой принадлежности больного, тяжести психопатологического процесса и эффективности антипсихотической терапии.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные 101 пациента. В основную группу вошли 33 пациента с ППЭ (17 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст $28,6 \pm 1,5$) и длительностью заболевания в среднем 1,5 лет, в группу сравнения – 34 хронически больных (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. У всех больных была диагностирована параноидная шизофрения (F-20.0) в соответствии с критериями МКБ-10. В качестве контрольной группы обследовано 34 психически и соматически здоровых лиц (20 мужчин и 14 женщин), средний возраст составил $34,6 \pm 6,8$ лет. 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.

Основные методы исследования: клинико-психопатологический, биохимический (иммуноферментный) и статистический.

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. Сравнительный анализ изучаемых параметров проводился между и внутри групп больных, учитывая половую принадлежность, выраженность психопатологической симптоматики и медикаментозный эффект.

На всех этапах работы оценивалось психическое состояние по шкале позитивных и негативных синдромов PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Уменьшение общего показателя (балл) по шкале PANSS к концу терапии более чем на 25% оценивалось как положительный результат лечения, что дало возможность включить пациентов этой группы в респондеры (R). Все остальные пациенты являлись нонреспондерами (NR). Состояние пациентов основной группы определялось наличием острой психопатологической симптоматики (сумма баллов по шкале PANSS в среднем по группе была приравнена к $88,6 \pm 10,1$ баллам). В последующем основная группа была поделена на составляющие подгруппы по критериям выраженности психопатологической симптоматики. Соответственно в 1-ю 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-ю 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.

Определение содержания гормонов – кортизола и ДГЭА-С проводилось натощак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на автоматическом иммуноферментном анализаторе CHEM WELL (ELISA) / CHEMWELL 2910, ELISA only производства Awareness Technology с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». Референтные значения гормонов: кортизол – 150-660 нмоль/л, ДГЭА-С у муж. – 1,0-4,2; жен. – 0,8-3,9 мгк/мл. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» версия 7.0 с вычислением средних значений (M) и ошибки средней ($\pm SE$). Для сравнения показателей применялись непараметрические методы статистической оценки: для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона, анализ межгрупповых различий проводился с помощью теста Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ фоновых гормональных показателей (кортизол, ДГЭА-С), проводимый между группами пациентов (ППЭ и здоровые) с учетом гендерного фактора, выявил наличие значимо повышенного показателя кортизола в группе с ППЭ у женщин (в среднем на 42,8%) и у мужчин (на 50%) в сравнении с группой контроля ($p=0,01$; $p=0,00$) (табл. 1). Следует отметить факт более высокого уровня кортизола в группе у мужчин с ППЭ по сравнению с группой, включающей женщин, однако статистической значимости в различиях не было выявлено ($p<0,35$). Показатели кортизола превышали верхние границы нормативных значений. Средние значения ДГЭА-С в группе у женщин с ППЭ немного превышали (в среднем на 23,5%) по сравнению с группой контроля при $p=0,43$. В группе мужчин показатели ДГЭА-С были выше на 29% и значимо отличались от контроля ($p=0,03$). Показатель ДГЭА-С в группе мужчин с ППЭ также был выше, чем у женщин ($p<0,35$).

Таблица 1

Средние фоновые показатели уровня исследованных гормонов, ошибка средних ($\pm SE$)

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	$p<0,00^*$
ДГЭА-С (ж) (n=30)	n= 16 3,23 $\pm$ 0,47	n= 14 2,47 $\pm$ 0,26	0,8-3,9 мгк/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 мгк/мл	$p<0,03^*$

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

При сравнительном анализе значений кортизола с различной тяжестью психопатологической симптоматики у группы женщин (рис.1) выявлено, что высокие показатели отмечены у пациенток 2-й подгруппы, однако они значимо не отличались от 1-й подгруппы (843,0 $\pm$ 223,7 и 669,8 $\pm$ 86,5 нмоль/л; $p=0,54$). К тому же отмечены значимые отличия показателей кортизола 1-й подгруппы (с тяжелой психопатологической симптоматикой) в сравнении с контрольной группой здоровых пациентов (669,8 $\pm$ 86,5 и 407,8 $\pm$ 50,0 нмоль/л; $p=0,02$).

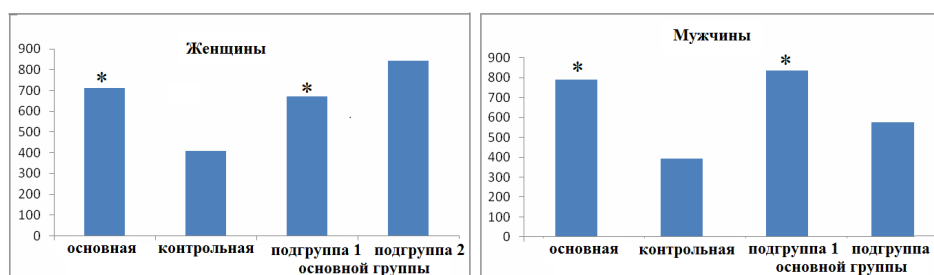


Рис. 1. Средние показатели уровня кортизола у женщин и у мужчин (нмоль/л, по оси ординат) в группах обследованных с учетом тяжести психопатологической симптоматики

* значимость различий между основной группой и 1-й подгруппой при сравнении с контролем (критерий Манна-Уитни) ($p < 0,05$)

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

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

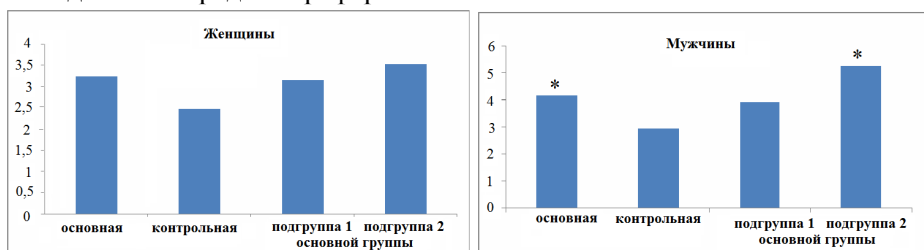


Рис. 2. Средние показатели уровня ДГЭА-С женщин и у мужчин (мгк/мл, по оси ординат) в группах обследованных с учетом тяжести психопатологической симптоматики

* значимость различий между основной группой и 2-й подгруппой при сравнении с контролем (критерий Манна-Уитни) ($p < 0,05$)

У мужчин выявлен самый высокий показатель уровня ДГЭА-С, выше нормы у пациентов 2-й подгруппы по PANSS<80, отличия которого статистически значимы в сравнении с группой контроля ($5,26 \pm 1,20$ и $2,95 \pm 0,21$ мгк/мл; $p=0,02$) (рис.2). Однако при сравнении средних значений ДГЭА-С среди исследуемых подгрупп не обнаружено статистической значимости, при $p=0,31$.

На следующем этапе исследования была произведена оценка особенностей влияния терапии оланзапина на гормональные показатели в основной группе (ППЭ) и группе сравнения с учетом гендерного фактора и оценки терапевтического эффекта (R/NR). Фоновые показатели уровней гормонов группы с ППЭ и группы сравнения с учетом гендерного фактора в сопоставлении с контролем приведены в табл. 2.

Таблица 2

Средние фоновые показатели уровня исследованных гормонов,
ошибка средней ($\pm SE$)

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

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

Фоновые показатели уровней кортизола и ДГЭА-С у группы мужчин и кортизола у женщин в группе с ППЭ были значимо выше по сравнению с контролем. В группе сравнения отмечено значимое повышение только показателей кортизола как у мужчин, так и у женщин, по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что уровни кортизола у обеих групп вне зависимости от гендерного фактора были выше нормативных показателей.

Данные исследования динамики уровня кортизола у пациентов обеих групп в процессе терапии оланзапином в зависимости от оценки терапевтического эффекта (R/NR) приведены на рис. 3. Средние уровни кортизола (рис.3) у пациентов с ППЭ R 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). В середине исследования средние уровни кортизола фактически оставались неизменными, однако отмечалось их снижение в конце терапии. Показатели кортизола у группы с ППЭ NR превышали нормативные значения на первом этапе терапии ($806,5 \pm 115,8$ нмоль/л), однако 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). Рассматривая группу хронически больных, можно отметить следующее – у R уровни кортизола превышали нормативные показатели 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) и отмечалось их снижение. У группы NR показатели гормона превышали референтные нормы в начале и на 2 этапе терапии ($674,7 \pm 72,0$ и $718,6 \pm 50,4$ нмоль/л соответственно). В конце терапии значения находились в пределах нормы ($653,3 \pm 36,5$ нмоль/л). Было отмечено повышение уровня кортизола в середине этапа исследования и его снижение в конце терапии.

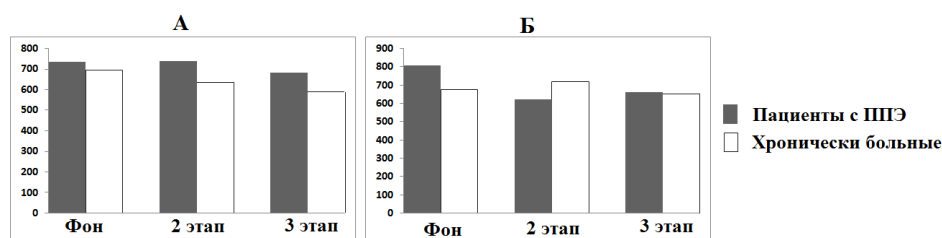


Рис. 3. Динамика средних общегрупповых показателей кортизола (нмоль/л) в зависимости от эффективности терапии у пациентов с ППЭ и хронически больных без учета гендерного фактора (А – респондеры, Б – нонреспондеры)

Основные результаты исследования уровней гормонов у больных с учетом гендерного фактора и оценки терапевтического эффекта (R/NR) приведены в табл. 3 и 4. Из табл. 3 видно, что у R и NR группы с ППЭ отмечается сходная динамика уровней кортизола – повышение показателей на 2 этапе и снижение к концу терапии. У R основной группы динамика уровней ДГЭА-С была сопоставима с динамикой уровней кортизола.

Таблица 3

Динамика средних показателей кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у женщин в процессе терапии оланзапином в исследуемых группах с учетом оценки терапевтического эффекта (R/NR)

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

У NR превышение уровней ДГЭА-С отмечено только к концу терапии на фоне снижения уровней кортизола. 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 R, и у NR происходило снижение показателей гормона от этапа к этапу, превышение нормативных показателей наблюдалось только у NR на всех этапах исследования. У женщин R группы сравнения динамика уровней ДГЭА-С соотносилась с динамикой уровней кортизола только между фоном и 2 этапом (снижение значений), тогда как у NR она была противоположной – на фоне снижения уровней кортизола отмечалось повышение.

Таблица 4

Динамика средних показателей кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у мужчин в процессе терапии оланзапином в исследуемых группах с учетом оценки терапевтического эффекта (R/NR)

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

* значимость различий в группе с ППЭ на 2 этапе по сравнению с фоновым показателем (критерий Вилкоксона) (p<0,05)

У группы мужчин (табл. 4) динамика показателей кортизола у R с ППЭ отличалась от таковой у женщин – снижение в течение терапии. У NR мужчин с ППЭ динамика уровней кортизола также была иной: на 2 этапе терапии уровень кортизола значимо снижался по сравнению с фоном ($p < 0,03$) в пределах нормы, а на 3 этапе – отмечалось его повышение. У мужчин NR с ППЭ отмечается самый высокий фоновый уровень кортизола в отличие от женщин. Обнаруженная значимая положительная корреляционная связь между уровнями кортизола на 2 и 3 этапах терапии ($r = 0,78$ при $p < 0,036$) у пациентов-нореспондеров 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. Интерес представляет динамика уровней ДГЭА-С у NR: при снижении уровней кортизола отмечается повышение ДГЭА-С, причем на 2 и 3 этапах оба показателя превышают нормативные. Найденная значимая отрицательно корреляционная связь показателей кортизола и ДГЭА-С до назначения лечения ($r = -0,75$; $p < 0,05$) может свидетельствовать о том, что у больных NR отмечается патологическое функционирование ГГА оси, что в свою очередь может служить гормональным биомаркером отсутствия положительной терапевтической динамики. В группе сравнения у мужчин R, как и у женщин, происходило снижение уровней кортизола и ДГЭА-С в течение терапии, но, в отличие от пациенток, уровни гормонов превышали нормативные пределы (исключение составил нормативный показатель уровня кортизола на 6-8 неделе терапии). Динамика уровней кортизола у мужчин NR этой группы носила волнообразный характер – повышение (выше нормативных значений) в середине исследования и снижение к окончанию терапии. Уровень ДГЭА-С незначительно повышался к концу терапии, но показатели находились в референтном диапазоне.

Основная система, активность которой ярко выражена при стрессе, является гипоталамо-гипофизарно-адреналовая (ГГА). В современных исследованиях продемонстрировано наличие дисрегуляции ГГА оси при шизофрении [5,9], ее гиперактивность у группы с первым психотическим эпизодом [21,30]. По данным ряда авторов, у пациентов с шизофренией выявляется повышенный уровень кортизола по сравнению с контрольной группой здоровых пациентов [2,3,13,17,22], что демонстрирует вовлеченность ГГА оси в патофизиологические процессы при шизофрении. Соответственно стресс-ответ у пациентов с шизофренией выражен и проявляется в повышенных показателях основных стресс-гормонов ГГА оси – кортизола и ДГЭА-С, которые могут быть идентифицированы как биологические маркеры, индикаторы стресса. 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 достоверно 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 [23,32]. 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 различных типов симптомов по шкале PANSS было продемонстрировано Belvederi Murri M. et al. [4] при исследовании кортизола при пробуждении и его суточного уровня в слюне. Однако следует отметить наличие в нашем исследовании значимого повышенного показателя ДГЭА-С у пациентов мужского пола с легкой выраженностью психопатологической симптоматики, что нуждается в дальнейшем изучении и объяснении.

При рассмотрении группы пациентов, страдающих шизофренией, до начала проведения терапии нами были отмечены следующие особенности: значимое превышение уровня кортизола у женщин и мужчин, что может свидетельствовать о гиперактивности ГГА оси при хронической шизофрении, что не противоречит большинству литературных данных, в отличие от ДГЭА-С, показатели которого не превышали референтных значений. Так, в работе Peng R., Li Y. [24] 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 К/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 К/ДГЭА-С оставалось одинаковым. Также было установлено, что уровни сывороточного кортизола, ДГЭА-С и их соотношение положительно коррелировали с отрицательными показателями симптомов 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 диагностики шизофрении и мониторинга эффективности лечения.

Обобщая полученные результаты, важно отметить сходство пациентов с ППЭ и хронически больных: у мужчин и у женщин R, положительно

ответивших на терапию, динамическая кривая уровней ДГЭА-С и кортизола была схожа, что в свою очередь может свидетельствовать о более стабильном (гармоничном) состоянии ГГА оси. У группы без терапевтического эффекта (NR) отмечается хаотичная динамика исследуемых гормонов, что позволяет сделать предположение о наличии патологической дисрегуляции ГГА оси. Наличие самого высокого фонового уровня кортизола и ДГЭА-С у мужчин NR при первом психотическом эпизоде в отличие от женщин может свидетельствовать о гендерной уязвимости ГГА оси, а также о неустойчивости состояния стрессовой системы при отсутствии положительной терапевтической динамики – наличие волнообразного характера – значимое снижение в середине исследования и повышение к окончанию терапии показателей кортизола. Однако ответной реакцией другого гомона – ДГЭА-С на данные изменения послужило повышение средних значений от этапа к этапу, что нуждается в дальнейших исследованиях и трактовке.

Таким образом, показана важная роль стероидных гормонов в патофизиологии шизофрении. На основании результатов исследования можно сделать заключение о наличии активности ГГА оси как при первом психотическом эпизоде, так и при хронической шизофрении. Соответственно использование показателей уровней кортизола и ДГЭА-С в роли биологических маркеров – индикаторов стресса – вполне актуально для начальной диагностики, а также в выявлении предикции при антипсихотическом лечении.

Поступила 18.10.17

Հիպոթալամուս-հիպոֆիզ-մակերիկամ առանցքի կենսաբանական մարկերները առաջին պսիխոտիկ էպիզոդի սրբես-պատասխանի ինդիկատորների դերում

Ա.Գ.Լորիկյան

Ներկայացված են շիզոֆրենիայով 67 հիվանդների (շիզոֆրենիայի առաջին պսիխոտիկ էպիզոդ և քրոնիկ ընթացք) կորտիզոլի և դե-հիդրոէպիանդրոստերոն սուլֆատի մակարդակները՝ համեմատած հոգեպես առողջ անձանց հետ: Հետազոտությունները իրականացվել են՝ հաշվի առնելով սեռային պատկանելիությունը, հոգեախտաբանական վիճակի բարդությունը և հակապսիխոտիկ թերապիայի արդյունավետությունը: Տվյալ հետազոտության նպատակն է հանդիսացել կատարել հիպոթալամուս-հիպոֆիզ-մակերիկամ առանցքի հորմոնային դիսբալանսի առանձնահատկությունների համալիր ուսումնասիրություն շիզոֆրենիայով հիվանդների մոտ՝ հաշվի առնելով հիվան-

դության տևականությունը, գենդերային և ֆարմակոգեն գործոնները՝ օգտագործելով հոգեկան վիճակի և հակապսիխոտիկ թերապիայի արդյունավետության գնահատման սանդղակը (PANSS): Հետազոտության արդիականությունը կապված է կենսաբանական մարկերների որոնման հետ՝ նպատակ ունենալով պարզաբանել շիզոֆրենիայի ախտաֆիզիոլոգիական հիմունքները, ինչպես նաև կանխատեսման և թերապիայի արդյունավետության գնահատումը:

Biological markers of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the role of indicators of stress-response in the first psychotic episode

A.G. Lorikyan

The article presents data on the study of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) levels in 67 patients with schizophrenia (the first psychotic episode and the chronic course of schizophrenia) in comparison with mentally healthy persons. The study was conducted taking into account the gender, the severity of the psychopathological process and the effectiveness of antipsychotic therapy. The purpose of this study was a comprehensive study of the features of hormonal imbalance in the HPA axis in patients with schizophrenia, considering the duration of the disease, gender and pharmacogenous factors, using the scale for evaluating the mental state and the effectiveness of antipsychotic therapy (PANSS). The relevance of the study is related to the search for biomarkers in order to clarify the pathophysiological basis of schizophrenia, as well as evaluating the prognosis and effectiveness of therapy.

Литература

1. Гончаров Н.П., Кация Г.В., Нижник А.Н. Дегидроэпиандростерон и функции мозга. Вестник Российской АМН, 2005, 8, с.37- 43.
2. Горобец Л.Н., Лорикян А.Г. Состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у больных с первым психотическим эпизодом в процессе антипсихотической терапии оланзапином. Фарматека, 2015, 7, с.51-55.
3. Горобец Л.Н., Лорикян А.Г., Кутузова Н.М. Особенности секреции кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных с первым психотическим эпизодом. Социальная и клиническая психиатрия, 2014,24(2), с. 5–10.
4. Belvederi Murri M., Pariante C.M., Dazzan P. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and clinical symptoms in first-episode psychosis. Psychoneuroendocrinology, 2012, May;37(5), p.629-644.
5. Bradley A.J., Dinan T.G. A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: Implications for mortality. J. Psychopharmacol., 2010,24, p.91–118.
6. Brophy M.H., Rush A.J., Crowley G. Cortisol, estradiol, and androgens in acutely ill paranoid schizophrenics. Biol. Psychiatry., 1983, 18, p.583-590.

7. *Baptista T., De Mendoza S., Beaulieu S. et al.* The metabolic syndrome during atypical antipsychotic drug treatment: mechanisms and management. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2004, Fall; 2 (4), p.290-307.
8. *Chan M.K., Krebs M.O., Cox D. et al.* Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. *Transl. Psychiatry.*, 2015, Jul 14;5,e.601.
9. *Chaumette B., Kebir O., Mam Lam Fook C. et al.* Stress and psychotic transition: A literature review. *Encephale.*, 2016, Aug;42(4), p. 367-373.
10. *Di Dalmazi G., Vicennati V., Rinaldi E. et al.* 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), p. 669-677.
11. *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), p. 377-385.
12. *Ferguson E.H., Di Florio A., Pearson B. et al.* 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), p.411-420.
13. *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, p.187–206.
14. *Halldorsdottir T., Binder E.B.* Gene × Environment interactions: From molecular mechanisms to behavior. *Annu. Rev. Psychol.*, 2017, 68, p.215–241.
15. *Havelka D., Prikrylova-Kucerova H., Prikryl R., Ceskova E.* Cognitive impairment and cortisol levels in first-episode schizophrenia patients. *Stress*, 2016, Jul;19(4), p.383-389.
16. *Höhne N., Poidinger M., Merz F. et al.* Increased HPA axis response to psychosocial stress in remitted depression: the influence of coping style. *Biol Psychol.*, 2014, Dec;103, p. 267-275.
17. *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, p.18–24.
18. *Jiang X., Zhong W., An H. et al.* Attenuated DHEA and DHEA-S response to acute psychosocial stress in individuals with depressive disorders. *J Affect Disord.*, 2017, Jun;215,p.118-124.
19. *Kessing L.V., Willer I.S., Knorr U.* Volume of the adrenal and pituitary glands in depression. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, Jan;36(1), p.19-27.
20. *Kolov S.A.* Levels of plasma serum dehydroepiandrosterone-sulfate and cortisol in combat veterans. *European Psychiatry*, 2010, Vol. 25, Suppl. 1., p.960.
21. *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), p. 234-242.
22. *Murri M.B., Pariante C.M., Dazzan P. et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and clinical symptoms in first-episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37, p.629–644.
23. *Orentreich N., Brind J.L., Rizer R.L. et al.* Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, Sep; 59 (3), p. 551-555.
24. *Peng R., Li Y.* Association among serum cortisol, dehydroepiandrosterone-sulfate levels and psychiatric symptoms in men with chronic schizophrenia. *Compr. Psychiatry*, 2017, Jul;76,p.113-118.
25. *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), p. 233-241.
26. *Perez-Neri I., Montes S., Ojeda-Lopez V. et al.* Modulation of neurotransmitter systems by dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: mechanism of action

- and relevance to psychiatric disorders .Prog. Neuropsychopharmacol. Biol.Psychiatry, 2008, 32, 5, p. 1118-1130.
27. *Reul J.M., Rothuizen J., de Kloet E.R.* Age-related changes in the dog hypothalamic–pituitary–adrenocortical system: neuroendocrine activity and corticosteroid receptors. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 1991, 40, p. 63–69.
 28. *Rhebergen D., Korten N.C., Penninx B.W. et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in older persons with and without a depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, Jan; 51, p. 341-350.
 29. *Ryan M.C., Collins P., Thakore J.H.* Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 2003, Feb; 160 (2), p. 284-289.
 30. *Ryan M.C., Flanagan S., Kinsella U. et al.* The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Life Sci.*, 2004, Mar 5; 74 (16), p. 1999-2008.
 31. *Şimşek Ş., Gençoğlu S., Yüksel T., Aktaş H.* Cortisol and ACTH levels in drug-naïve adolescents with first-episode early onset schizophrenia. *Asia Pac. Psychiatry*, 2017, Mar; 9(1).
 32. *Strous R. D., Maayan R., Lapidus R. et al.* Increased circulatory dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone-sulphate in first-episode schizophrenia: relationship to gender, aggression and symptomatology. *Schizophr. Res.*, 2004, Dec 1, 71 (2-3), p. 427-434.
 33. *Tandon R., Keshavan M. S., Nasrallah H.A.* Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr. Res.*, 2008, 102 (1-3), p. 1-18.
 34. *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), p. 2960-2982.