

ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕЦИИ КОРТИЗОЛА И ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАТА У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

Л.Н. Горобец¹, А.Г. Лорикян¹, Н.М. Кутузова²

¹Московский научно-исследовательский институт психиатрии

²Московский педагогический государственный университет

Шизофрения является одним из наиболее распространенных и тяжелых психических заболеваний, приводящих к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям. По данным эпидемиологических исследований распространенность шизофрении оценивается в пределах 0,8–1,0% [13]. Характерными особенностями заболевания является ранний возраст его начала (18–30 лет), хронификация процесса, течение с частыми обострениями, нарастание негативной симптоматики и высокий уровень инвалидизации (до 40% больных шизофренией). В этом контексте чрезвычайно важным является изучение проблемы первого психотического эпизода (ППЭ), повышенный интерес к которой отмечается в последние десятилетия. Об этом свидетельствует значительное увеличение количества публикаций, в которых представлены данные по разработке комплексных подходов для раннего выявления и оптимизации оказания помощи больным с впервые возникшими психотическими состояниями [3, 6]. Актуальность решения этих задач обусловлена имеющимися данными о важности уяснения различных аспектов инициального периода болезни, в частности, патогенетических механизмов, лежащих в основе указанного заболевания. В настоящее время этиология шизофрении до конца не известна. При рассмотрении патогенетических основ развития шизофрении в последние годы существенное внимание уделяется генетической, дофаминергической, эстрогенпротективной концепциям и стресс-теории развития указанного заболевания [12, 20, 32, 33]. Проводится активное изучение биомаркеров, которые являются индикаторами болезненного состояния и связаны с патофизиологическими процессами [2]. В этом контексте, значительный интерес представляет изучение гормональных параметров, таких как уровни кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) у больных ППЭ, так как данные об этих показателях малочисленны и противоречивы [8, 11, 26, 29, 34]. Вместе с тем следует отметить, что гипоталамо-

гипофизарно-адреналовая ось (ГГА-ось) является наиболее изученной нейрогормональной системой, участвующей в психических расстройствах. Дисрегуляторные процессы данной оси ассоциируются с предрасположенностью к ряду психических заболеваний, включая тревожные состояния, большую депрессию, а также шизофрению [16, 19]. Данные современных исследований свидетельствуют о гиперактивности ГГА-оси у пациентов с ППЭ, однако механизмы, связывающие стресс с началом психоза, и их роль в клиническом исходе по-прежнему неясны [22, 23, 25, 27]. Взаимосвязь между стрессом и началом психоза известна на протяжении десятилетий. Установлено, что биологические эффекты стресса реализуются при участии ГГА-оси, регулирующей метаболизм стероидных гормонов. Реакцию ГГА-оси на действие факторов внешней и внутренней среды, участие гипофиза в секреции стероидных гормонов коры надпочечников описывал в своей концепции Г.Селье [33]. Феноменологически стресс воспринимался как результат реакции эндокринных желез на действие различных отрицательных факторов, однако вскоре была отмечена и существенная роль ЦНС в генезе стресса [5]. Тропные гормоны гипофиза управляют синтезом и высвобождением стероидных гормонов (главным образом глюкокортикоидов) из коры надпочечников. В свою очередь, глюкокортикоиды по механизму обратной связи способны угнетать синтез адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе, а также синтез кортиколиберина в гипоталамусе. Большинство исследований посвящено установлению взаимодействия стероидов с клеточными мембранами, которые также найдены в нейронах [10, 17, 18, 31]. Таким образом, стероидные соединения могут влиять на нейрональную активность, а изменения в чувствительной к глюкокортикоидам системе мозга могут лежать в основе изменений состояния ГГА-оси, связанных с психическими расстройствами. Другим ключевым звеном в биосинтезе всех стероидных гормонов является дегидроэ-

пиандростерон (ДГЭА), который секретируется не только корой надпочечников, но и непосредственно в головном мозге. Известно, что ДГЭА и его сульфат оказывают нейропротективное и стресспротективное действие на ЦНС, защищая ее от пагубного воздействия повышенной секреции кортизола [9, 21]. Данные о секреции кортизола и ДГЭА-С у больных с ППЭ в отечественной литературе отсутствуют. В связи с этим нами впервые осуществлено комплексное изучение уровней кортизола и ДГЭА-С у пациентов с ППЭ для выяснения патофизиологических механизмов участия ГГА-оси в развитии шизофренического процесса.

Цель исследования: изучение уровней кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата, характеризующих состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси у больных с ППЭ, в зависимости от тяжести психопатологической симптоматики и гендерного фактора.

Материал и методы исследования

Объектом изучения послужили 33 пациента с ППЭ (16 жен. и 17 муж.) в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст – $28,6 \pm 1,5$ лет), впервые обратившихся в отделения ФГБУ МНИИП Минздрава России и обследованные до назначения психофармакотерапии (ПФТ). У всех больных была диагностирована параноидная шизофрения (F20.0) в соответствии с критериями МКБ-10. Длительность заболевания в среднем равнялась 1,5 годам. Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст от 18 до 55 лет; 2) первый психотический эпизод – баллы по шкале PANSS > 60; 3) верифицированный диагноз шизофрении в соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10); 4) отсутствие органической патологии ЦНС; 5) отсутствие эндокринных, соматических и гинекологических заболеваний; 6) отсутствие беременности и лактации; 7) отсутствие предшествующей психофармакотерапии; 8) информированное согласие пациента на участие в исследовании. В качестве контрольной группы обследовано 34 психически и соматически здоровых (14 жен. и 20 муж.), средний возраст составил $34,6 \pm 6,8$ лет.

При поступлении у всех больных ППЭ определялась тяжесть психопатологической симптоматики до назначения психофармакотерапии по шкале PANSS и проводилось исследование гормонального профиля. Определение содержания гормонов – кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата проводилось натощак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования Multiscan Agent («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». Референтные значения гормонов: кортизол – 150–660 нмоль/л, ДГЭА-сульфат – мужчины 1,0–4,2 мгк/мл, женщины – 0,8–3,9 мгк/мл. Статистическая обработка результатов осуществля-

лась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» версия 7.0 с вычислением средних значений (M), ошибки средней ($\pm SE$), критерия Манна-Уитни, проводился корреляционный анализ по Спирману (r).

Результаты

Тяжесть расстройств у больных ППЭ в среднем составляла $88,8 \pm 10,1$ баллов по шкале PANSS, что соответствовало выраженной психопатологической симптоматике. Далее, основная группа была разделена на две подгруппы больных в зависимости от тяжести психопатологической симптоматики. 1-ю подгруппу (26 чел.: 14 муж. и 12 жен.) составили больные с выраженной психопатологической симптоматикой – более 80 баллов по шкале PANSS (в среднем – $93,2 \pm 7,5$ балла). У 7 пациентов – 3 мужчин и 4 женщин (2-я подгруппа) имели место нерезко выраженные психопатологические нарушения – 68–79 баллов (в среднем – $76,5 \pm 5,1$ балла). Обе подгруппы больных были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям: преморбиду, наследственности, характеру приступов и пр. Сравнительный анализ гормонального фона проводился как между группами больных (больные с ППЭ и здоровые испытуемые), так и внутри основной группы с учетом гендерного фактора и тяжести психического состояния. Основные результаты исследования приведены в таблице.

Как видно из данных таблицы, уровень кортизола в сыворотке крови в основной группе у женщин с ППЭ значительно превышал его содержание (в среднем на 42,8%) и достоверно отличался от группы контроля ($p=0,01$). Среднее значение показателя кортизола в группе мужчин было выше на 50% и также достоверно отличалось от контрольной группы ($p=0,0002$). Средний уровень кортизола у мужчин с ППЭ значительно превышал таковой у женщин, однако различия не были статистически достоверны ($p<0,35$).

Средние показатели ДГЭА-С у женщин с ППЭ (таблица) незначительно превышали его содержание (в среднем на 23,5%) по сравнению с контрольной

Средние показатели уровня исследованных гормонов (M \pm SE)

Гормональные показатели	Группы обследованных больных		Нормативные значения	p
	Основная (n=33)	Контрольная (n=34)		
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*

Примечания: *p<0,05 – достоверность межгрупповых различий (критерий Манна-Уитни).

группой. Межгрупповой сравнительный анализ не показал различий в основной и контрольной группах ($p=0,43$). Среднее значение показателя ДГЭА-С в группе мужчин с ППЭ было выше на 29% и достоверно отличалось от контроля ($p=0,03$). Средний уровень ДГЭА-С у мужчин с ППЭ превышал таковой у женщин, однако различия не были статистически значимы ($p<0,35$).

Проведение сравнительного анализа средних показателей кортизола с учетом тяжести психических расстройств у женщин (рис. 1) показало, что у пациенток 2-й подгруппы они были выше, но достоверно не отличались от таковых в 1-й подгруппе ($843,0\pm 223,7$ нмоль/л и $669,8\pm 86,5$ нмоль/л, $p=0,54$). Вместе с тем, выявлены достоверные различия между уровнем кортизола в 1 подгруппе (с большей выраженностью психопатологической симптоматики) по сравнению с контролем ($669,8\pm 86,5$ нмоль/л и $407,8\pm 50,0$ нмоль/л, $p=0,02$).

В группе мужчин (рис. 1) средние значения уровня кортизола оказались выше у пациентов с более выраженной тяжестью психических расстройств (1-я подгруппа) и достоверно различались по сравнению с группой контроля ($836,6\pm 84,6$ нмоль/л и $392,8\pm 41,6$ нмоль/л, $p=0,00$). Во 2-й подгруппе средние показатели превышали уровень кортизола по сравнению с контролем ($574,6\pm 101,3$ нмоль/л и $392,8\pm 41,6$ нмоль/л), однако достоверные различия выявлены не были ($p=0,16$). Достоверные различия между уровнем кортизола в 1-й подгруппе по сравнению со 2-й подгруппой также отсутствовали ($p=0,13$).

При анализе средних значений уровня ДГЭА-С в зависимости от тяжести психических расстройств у женщин (рис. 2) обнаружено, что самые низкие показатели наблюдались у пациенток 1-й подгруппы, которые достоверно не отличались от контрольной группы ($3,1\pm 0,5$ мгк/мл и $2,5\pm 0,3$ мгк/мл, $p=0,46$). Показатели ДГЭА-С у женщин с менее выраженной психопатологической симптоматикой (2-я подгруппа) также были выше по сравнению с контролем ($3,5\pm 1,3$ мгк/мл и $2,5\pm 0,3$ мгк/мл), при этом достоверных различий как с группой контроля, так и с 1-й подгруппой обнаружено не было ($p<0,74$ и $p<0,72$ соответственно). Однако показатели ДГЭА-С у женщин как в 1-й подгруппе, так и во 2-й были в пределах нормативных значений.

Среди мужчин самый высокий средний уровень ДГЭА-С, выше нормативных показателей, отмечен у больных с показателями по PANSS < 80 баллов (2-я подгруппа), который статистически достоверно различался по сравнению с контрольной группой ($5,3\pm 1,2$ мгк/мл и $2,9\pm 0,2$ мгк/мл, $p=0,02$). При сравнении средних показателей гормона у больных 1-й и 2-й подгрупп статистически значимых различий не выявлено ($p=0,31$).

Проведенный корреляционный анализ не выявил достоверных взаимосвязей между уровнями исследуемых

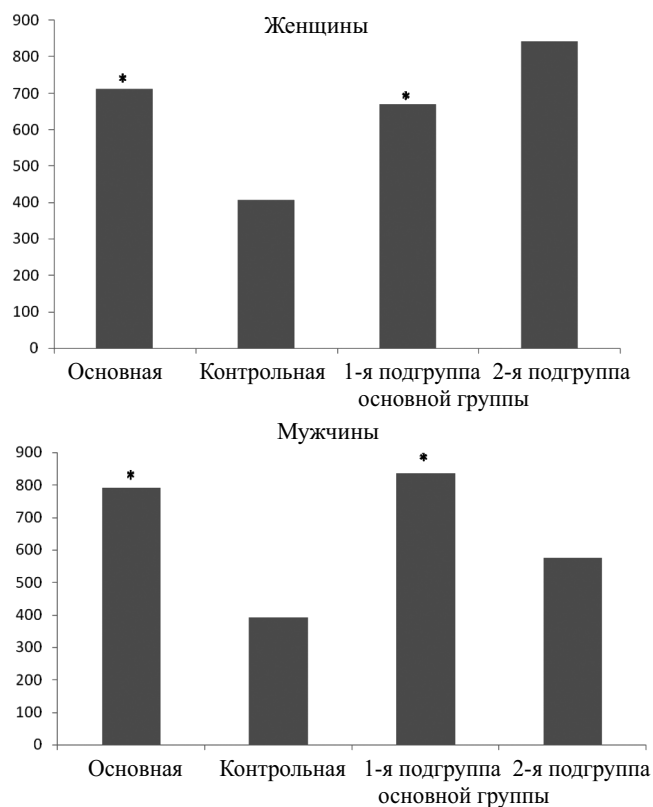


Рис. 1. Средние показатели уровня кортизола у женщин и у мужчин (нмоль/л по оси ординат) в разных группах обследованных. Примечания: * – достоверность различий между основной группой и 1-й подгруппой при сравнении с контролем (критерий Манна-Уитни, $p<0,05$).

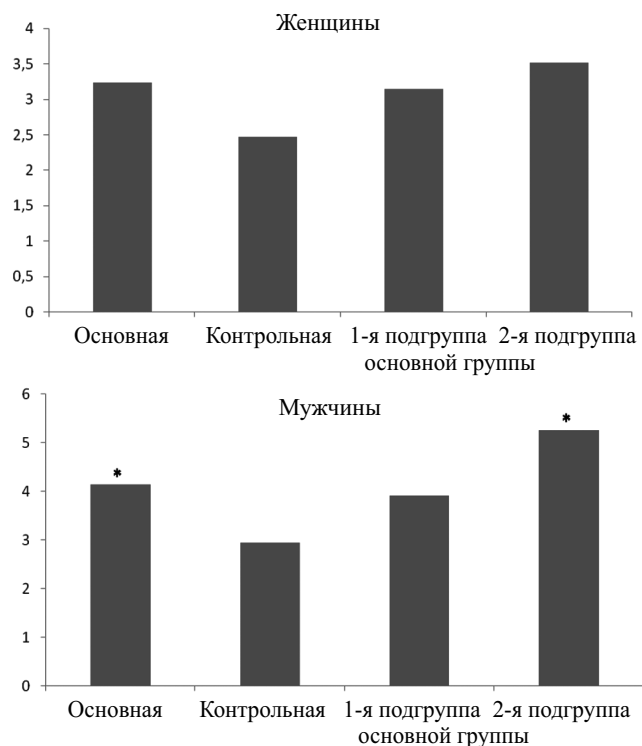


Рис. 2. Средние показатели уровня ДГЭА-С у женщин и у мужчин (мгк/мл; по оси ординат) в разных группах обследованных. Примечания: * – достоверность различий между основной группой и 2-й подгруппой при сравнении с контролем (критерий Манна-Уитни, $p<0,05$).

двух гормонов и показателями тяжести психопатологической симптоматики, определяемой по PANSS.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить ряд особенностей гормонального статуса у больных с ППЭ:

- достоверное повышение средних показателей уровня кортизола и ДГЭА-С у мужчин по сравнению с контролем;

- достоверное повышение средних значений уровня кортизола у женщин по сравнению с контролем;

- достоверное повышение средних значений уровня кортизола у мужчин и у женщин с выраженной психопатологической симптоматикой по сравнению с контрольной группой;

- достоверное повышение средних значений уровня ДГЭА-С у мужчин с менее выраженной психопатологической симптоматикой по сравнению с контрольной группой.

Обсуждение

Как было указано во введении, исследования роли нейроэндокринных механизмов в формировании психических нарушений ведутся довольно давно. В настоящее время в психиатрии особое внимание уделяется рассмотрению патогенетических основ шизофрении. В рамках условий развития данного заболевания показана актуальность рассмотрения проблемы психофизиологической защиты организма в условиях стресса. Участие стресс-механизмов в патофизиологии ранних психозов было подтверждено исследованиями [25, 27]. Под влиянием стрессорного воздействия изменяется чувствительность мозга к факторам внешней среды и соответственно реакция на них либо ослабляется, либо усиливается, что в свою очередь предрасполагает к развитию психопатологии [30]. Соответственно на фоне стресс-реакции дисфункция ГГА-оси приводит к развитию клинических проявлений шизофрении и к нарушению процессов саморегуляции [7].

В этом контексте особый интерес представляют гормоны кортизол и ДГЭА-С. Известно, что основной функцией повышения уровня кортизола в крови является адаптивный ответ организма на острый или хронический стресс [1]. При нормальной физиологической стресс-реакции концентрация нейропротективного гормона ДГЭА-С должна также увеличиваться для компенсации нейротоксического воздействия на мозг кортизола [14, 24, 36].

Вместе с тем, ДГЭА-С и кортизол имеют различные и зачастую противоположные эффекты по отношению друг к другу. Значимость оценки соотношений уровней ДГЭА-С и кортизола показана в концепции «анаболического баланса», согласно которой соотношение анаболических и катаболических гормонов может характеризовать предрасположенность к стрессу, старению и развитию психических заболеваний [4, 15, 35].

Если рассматривать патогенез шизофрении с точки зрения концепции стресса [33], то условно можно предположить, что первый психотический эпизод соответствует первой стадии стресса. Вместе с тем, анализ научных публикаций показал, что данных, связанных с изучением гормонального статуса, в частности, состояния ГГА-оси у больных с ППЭ и хронической шизофренией, явно недостаточно и механизм нарушения функционирования указанной системы до настоящего времени не вполне ясен.

По данным ряда исследований, пациенты с ППЭ показывают гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) оси [23, 28]. В то же время, другие авторы приводят данные о разнонаправленности изменений уровней кортизола, ДГЭА и ДГЭА-С: либо о повышении, либо о выраженном понижении содержания этих гормонов.

В исследовании уровней ДГЭА, ДГЭА-С и кортизола, проведенном R.D.Strous и соавт. [34] у 37 пациентов с ППЭ по сравнению с контрольной группой здоровых (27 человек), было показано, что базальные значения указанных гормонов были достоверно выше у больных с ППЭ по сравнению с контролем ($p < 0,05$ и $p < 0,001$). Не было отмечено различий по полу в уровнях ДГЭА, в то же время уровни ДГЭА-С были значимо выше у пациентов-мужчин. Уровни ДГЭА-С отрицательно коррелировали с выраженностью психопатологической симптоматики ($p < 0,05$) и агрессивным поведением ($p < 0,05$). Данные исследования демонстрируют, что не подвергавшиеся ранее терапии пациенты с ППЭ могут обнаруживать значимо высокие уровни нейростероидов ДГЭА и ДГЭА-С. Авторы отмечают значимые гендерные различия в показателях ДГЭА-С, уровни которого больше у мужчин. Это, на их взгляд, не является уникальной характеристикой первого эпизода шизофрении (ПЭШ), поскольку известно, что мужчины в целом имеют более высокое содержание ДГЭА и ДГЭА-С [26]. В то же время, эти гендерные различия указывают на необходимость обращать более тщательное внимание на уровень ДГЭА-С у пациентов (как мужчин, так и женщин), обнаруживающих подобные высокие уровни ДГЭА. Это исследование демонстрирует наличие гендерных различий в содержании в крови нейростероидов у пациентов с ППЭ, однако значимость этих различий пока еще не до конца подтверждена и требует дальнейших исследований. В другом исследовании – 13 пациентов с экзacerbацией шизофренического процесса, в сравнении с группой психически здоровых лиц – у больных шизофренией отмечалось понижение в сыворотке ДГЭА и повышение ДГЭА-С, хотя эти различия и не были статистически значимыми [11].

В работе M.C.Ryan и соавт. [29] приводятся результаты исследований уровней кортизола у 26 пациентов с ППЭ (15 муж. и 11 жен., средний возраст 33,6 лет), у которых обнаружены более высокие значения кортизола по сравнению с группой здоровых пробандов

(499,4 нмоль/л и 303,2 нмоль/л при $p < 0,05$ соответственно). Данные, полученные в исследовании T.Babstista и соавт. [8] также подтверждают наличие высоких уровней кортизола у больных с ППЭ.

Данные нашего исследования о достоверно высоких средних показателях уровней кортизола у мужчин и у женщин с ППЭ, в целом, согласуются с результатами ряда исследований [8, 29, 34]. По всей вероятности, повышение уровня кортизола связано с обострением психопатологической симптоматики и не противоречит стресс-теории шизофрении. Отсутствие в нашем исследовании достоверных корреляционных связей между уровнем кортизола и показателями выраженности психопатологической симптоматики, оцененной по PANSS, возможно связано с малочисленностью выборки. Можно предположить, что достоверно повышенный средний уровень ДГЭА-С только мужчин с ППЭ связан, с одной стороны, с влиянием гендерного фактора на функционирование ГГА-оси, что также соотносится

с данными литературы [26, 34]. С другой стороны, повышение уровня кортизола и ДГЭА-С у мужчин может свидетельствовать об их более «адаптивной» реакции на стресс.

Таким образом, анализ литературы и собственные данные свидетельствуют о вовлеченности ГГА-оси в патофизиологические механизмы первого психического эпизода у больных шизофренией. Имеющиеся противоречивые данные о секреции кортизола, ДГЭА-С и ДГЭА, обусловленные остротой психопатологической симптоматики и участием гендерного фактора в этих процессах, со всей очевидностью связаны с малочисленностью исследований контингентов больных и отсутствием исследований секреции центральных гормонов, в частности, АКТГ у указанных больных. Возможно, с получением новых систематических и более обширных данных при исследовании этой проблемы мы будем иметь возможность расширить наши представления в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельтикова К.В., Кочетков Я.А. Современные проблемы психиатрической эндокринологии // Сборник научных трудов. 2004. С. 77–90.
2. Горобец Л.Н., Матросова М.И. Секрция пролактина и периферических половых гормонов у больных с первым эпизодом шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2010. Т. 110. С. 17–22.
3. Гурович И.Я., Ньюфельдт О.Г. (ред.). Современные тенденции развития и новые формы психиатрической помощи. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2007. 355 с.
4. Кочетков Я.А. Депрессия и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система: новые стратегии изучения // Современные проблемы психиатрической эндокринологии. М., 2004. С. 77–91.
5. Погодаев К.И. К биологическим основам «стресса» и «адаптационного синдрома» // Актуальные проблемы стресса. Кишинев: Штиинца, 1976. С. 211–229.
6. Попов М.Ю. Общие принципы выбора антипсихотического препарата при терапии шизофрении // Журнал им. В.М.Бехтерева. 2006. № 4. С. 4–8.
7. Северин Е.С. Биохимические основы патологических процессов. Учебное пособие. М.: Медицина, 2000. 304 с.
8. Vartista T., De Mendoza S., Beaulieu S. et al. The metabolic syndrome during atypical antipsychotic drug treatment: mechanisms and management // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2004. Vol. 2, N 4. P. 290–307.
9. Bastianetto S., Ramassamy C. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) protects hippocampal cells from oxidative stress-induced damage // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1999. Vol. 20, Suppl. 66. P. 35–41.
10. Baulieu E.E. Steroid hormones in the brain: several mechanisms // *Steroid Hormone Regulation of the Brain* / K.Fuxe, J.Gustafson, L.Wetterberg (Eds.). NY: Pergamon Press, 1981. P. 3–14.
11. Brophy M.H., Rush A.J., Crowley G. Cortisol, estradiol, and androgens in acutely ill paranoid schizophrenics // *Biol. Psychiatry.* 1983. Vol. 18. P. 583–590.
12. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* 1988. Vol. 1. P. 179–203.
13. Carpenter W.T. Jr., Buchanan R.W. Schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330, N 10. P. 681–690.
14. Charney D.S. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress // *Am. J. Psychiatry.* 2004. Vol. 161. P. 195–216.
15. Epel E.S., Burke H., Wolkowitz O.M. The psychoneuroendocrinology of aging // *Handbook of Health Psychology and Aging* / C.M.Aldwin, C.L.Park, A.Jr. Spiro (Eds.). New York: Guilford Publications, Inc., 2007. P. 119–141.
16. Gold P.W., Loriaux L., Roy A. et al. Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease // *New Engl. J. Med.* 1986. Vol. 314. P. 1329–1335.
17. Harrison N.L., Majewska M.D., Harrington J.W. et al. Structure-activity relationships for steroid interaction with the gamma-aminobutyric acid A receptor complex // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987. Vol. 241, N 1. P. 346–353.
18. Harrison N.L., Majewska M.D., Meyers D.E.R. et al. Rapid actions of steroids on CNS neurons // *Neurology and Neurobiology.* Vol. 50 / J.Lakoski, R.Polo, D.Rassin, R.Alan (Eds.). NY: Liss. Inc., 1988. P. 137–166.
19. 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. Vol. 27, N 3. P. 275–284.
20. Kendler K.S., Diehl S.R. The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective // *Schizophr. Bull.* 1993. Vol. 19. P. 261–285.
21. Kolov S.A. Levels of plasma serum dehydroepiandrosterone-sulfate and cortisol in combat veterans // *Eur. Psychiatry.* 2010. Vol. 25, Suppl. 1. P. 960.
22. Mondelli V. The effect of stress and its biological mediators on the onset and clinical outcome of psychosis // *Eur. Arch. psychiatry+clinical neurosci.* 2013. Vol. 263. P. 7.
23. 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. Vol. 116, N 2–3. P. 234–242.
24. Morgan C.A., 3rd, Southwick S., Hazlett G. et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2004. Vol. 61. P. 819–825.
25. Nordholm D., Rostrop E., Randers L. et al. Pituitary volume, cortisol and stress in healthy controls, ultra high-risk subjects and first episode psychosis subjects // *Eur. Arch. psychiatry+clinical neurosci.* 2013. Vol. 263. P. 7.
26. 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. Vol. 59, N 3. P. 551–555.
27. 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 // *Eur. Arch. Psychiatry+clinical neurosci.* 2013. Vol. 263. P. 7–8.
28. Ryan M.C., Flanagan S., Kinsella U. et al. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naive patients with schizophrenia // *Life Sci.* 2004. Vol. 5, Suppl. 74. P. 1999–2008.
29. Ryan M.C., Collins P., Thakore J.H. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160, N 2. P. 284–289.
30. Sapolsky R.M. Why stress is bad for your brain // *Science.* 1996. Vol. 273. P. 749–750.
31. Schumacher M. Rapid membrane effects of steroid hormones: an emerging concept in neuroendocrinology // *Trends Neurosci.* 1990. Vol. 13. P. 359–362.

32. Seeman M.V., Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences // *Schizophr. Bull.* 1990. Vol. 16, N 2. P. 185–194.
33. Selye H. *Stress: The physiology and the pathology of exposure to stress.* Montreal: Acta Medica, 1950. 206 p.
34. 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. Vol. 1, Suppl. 71. P. 427–434.
35. Wolkowitz O.M., Epel E.S., Reus V.I. Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological and treatment implications // *World J. Biol. Psychiat.* 2012. P. 115–143.
36. Yehuda R., Brand S.R., Golier J.A. et al. Clinical correlates of DHEA associated with post-traumatic stress disorder // *Acta Psychiatr. Scand.* 2006. Vol. 114. P. 187–193.

ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕЦИИ КОРТИЗОЛА И ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАТА У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

Л.Н. Горобец, А.Г. Лорикян, Н.М. Кутузова

В данном исследовании была произведена оценка показателей уровня кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) у 33 пациентов (16 жен. и 17 муж.) с первым психотическим эпизодом и 34 (14 жен. и 20 муж.) психически здоровых лиц. Исследование гормональных показателей проводилось с учетом гендерного фактора и тяжести психопатологической симптоматики. Установлено повышение средних показателей уровня кортизола и ДГЭА-С у мужчин и кортизола у женщин по сравнению с контрольной группой; достоверное отличие средних значений уровня кортизола у мужчин и женщин с выраженной пси-

хопатологической симптоматикой по сравнению с контрольной группой; достоверное отличие средних значений уровня ДГЭА-С у мужчин с менее выраженной психопатологической симптоматикой по сравнению с контрольной группой. В проведенном нами исследовании выявлены высокие средние показатели уровней кортизола в остром периоде заболевания независимо от гендерного фактора, что не противоречит стресс-теории развития шизофрении и соответствует I стадии стресса.

Ключевые слова: первый психотический эпизод, кортизол, дегидроэпиандростерон-сульфат.

CORTISOL AND DEHYDROEPIANDROSTERONE SULPHATE PRODUCTION IN PATIENTS WITH FIRST PSYCHOTIC EPISODE

L.N. Gorobets, A.G. Lorikyan, N.M. Koutouzova

The researchers have measured the levels of cortisol and dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S) in 33 patients (16 female and 17 male) with first psychotic episode and in 34 (14 female and 20 male) mentally healthy persons. The measurements were made with regard to the gender factor and the severity of psychopathological symptoms. The authors report increased average levels of cortisol and dehydroepiandrosterone sulphate in male and cortisol in female patients in comparison with controls; significant differences between the average levels of the DHEA-S in men and women with pronounced psychopathological symptoms and the controls;

significant differences between the average levels of the DHEA-S in male patients with less pronounced psychopathological symptoms and those in control group. This research has discovered high average levels of cortisol in the acute phase of disorder irrespective of the gender factor, which does not contradict the stress theory of schizophrenia and corresponds to the stress stage number one.

Key words: first psychotic episode, cortisol, dehydroepiandrosterone sulphate.

Горобец Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом психиатрической эндокринологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: gorobetsln@mail.ru

Лорикян Ани Гагиковна – младший научный сотрудник отдела психиатрической эндокринологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: anilori@yandex.ru

Кутузова Нина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биоорганической химии и биотехнологии ФГБОУ ВПО «МПГУ»; e-mail: biochem_mrgu@mail.ru