

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОЛАКТИНА И ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ ОСИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

Л.Н. Горобец¹, А.В. Литвинов¹, В.С. Буланов¹, Д.Г. Узбекова²

¹ *Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «НМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

² *ФГБОУВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России*

Актуальность биологических подходов к изучению проблемы первого психотического эпизода (ППЭ) обусловлена рядом обстоятельств, к которым относятся высокая значимость исследования патофизиологических основ инициального периода психического заболевания, а также выявление взаимоотношений между различными гормональными параметрами в процессе антипсихотической терапии указанного контингента больных [7–9, 14, 35]. К настоящему времени опубликованы данные значительного количества гормональных исследований у больных с ППЭ в сравнении с хронической формой шизофрении, касающиеся в основном таких гормональных показателей, как пролактин (ПРЛ), соматотропный гормон, гормоны гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ), гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) осей как до назначения антипсихотической терапии, так и во время ее проведения [15, 16, 19, 21].

Вместе с тем следует признать, что остается открытым достаточно широкий круг вопросов, связанных с установлением взаимоотношений между ПРЛ и гормонами ГГТ-оси (тиреотропный гормон – ТТГ и тироксин – T_4 свободный) и особенностями клинических проявлений их дисбаланса в указанных группах больных в процессе проведения антипсихотической терапии [18, 23–25, 39].

Интерес к проблеме этих взаимоотношений связан не в последнюю очередь с наличием физиологически обусловленной общностью регуляции секреции ПРЛ и ТТГ. Показано, что в большинстве случаев нейромедиаторы регулируют секрецию пролактина на гипоталамическом уровне и на уровне tuberinfundibularной дофаминергической системы в ЦНС. Среди гипоталамических нейрогормонов, стимулирующих секрецию ПРЛ, выделяют тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ), окситоцин и вазоактивный

интестинальный полипептид (ВИП). Кроме того, мощным стимулятором секреции ПРЛ является и ТТГ [13].

Даже низкая доза ТРГ, способная стимулировать секрецию ТТГ, одновременно стимулирует и секрецию ПРЛ. Однако в большинстве физиологических ситуаций секреция ТТГ и ПРЛ контролируется независимо друг от друга – например, лактация не приводит к увеличению секреции ТТГ, а первичный гипотиреоз достаточно редко сопровождается избыточной продукцией ПРЛ. Ингибирующее влияние на секрецию ПРЛ, помимо основного ингибитора – дофамина оказывают, в частности, и глюкокортикоиды. Так, низкий уровень тироксина и трийодтиронина (T_3) увеличивает секрецию ПРЛ, обусловленную ТТГ, тогда как высокие их уровни ингибируют накопление матричной РНК и секрецию ПРЛ [12]. Кроме того, тиреоидные гормоны ускоряют реакцию превращения диоксифенилаланина в дофамин. Нарушение этой реакции при дефиците тиреоидных гормонов может быть одной из причин развития гиперпролактинемии (ГП) при первичном гипотиреозе [1]. По данным Н.П.Гончарова и соавт., у 40% пациенток с гипотиреозом обнаруживаются повышенный уровень ПРЛ или положительные пробы на стимуляцию его секреции. Наблюдения показали, что у больных с гипотиреозом повышение уровня ПРЛ очень часто происходит за счет его высокомолекулярных фракций [2].

Анализ научных публикаций по изучению особенностей секреции ПРЛ у больных с ППЭ выявил наличие незначительного числа исследований этой проблемы. Так, до настоящего времени нет единого мнения и убедительных доказательств того, что исходные уровни ПРЛ аномальны как у пациентов с шизофренией, ранее не получавших психофармакологическую терапию (ПФТ), так и у больных с ППЭ.

По данным J.Aston и соавт., у 46,2% больных с ППЭ, ранее не получавших ПФТ, выявляется наличие ГП. Авторы предполагают, что ГП при шизофрении не обязательно связана с ПФТ. Вместе с тем подчеркивается, что значимое повышение уровней ПРЛ наблюдается только у женщин с ППЭ [14].

В этом контексте интересно отметить, что клинические проявления ГП, в частности, нерегулярный менструальный цикл, были ранее описаны у многих пациенток с шизофренией еще до внедрения антипсихотиков в терапевтическую практику и объяснялись «недостаточностью функционирования половых желез», а не ГП [11, 36, 37]. Это может быть обусловлено тем обстоятельством, что определение уровней ПРЛ не проводилось и только более поздние данные, полученные в рамках программы Европейского изучения ППЭ при исследовании 498 пациентов с ППЭ, обнаружили ГП у 71% больных, преимущественно у пациенток, ранее не получавших ПФТ [26].

Напротив, в ряде исследований [7, 40, 41] показано, что фоновые уровни ПРЛ у пациентов с ППЭ находятся ниже нормативных значений или в их пределах. Вместе с тем, уместно обратить внимание на широкий (различающийся на порядок) диапазон нормативных значений пролактина (жен. – 70–700 мМЕ/л, муж. – 50–500 мМЕ/л), и градация на «низкие» или «высокие» уровни пролактина в рамках референсных значений достаточно условна. К настоящему времени установлено, что особенности секреции пролактина у больных с ППЭ обусловлены наличием дисбаланса между дофамином и серотонином в тубероинфундибулярной области ЦНС [14].

В специальной литературе, касающейся исследований уровней ПРЛ у больных хронической шизофренией, приводятся данные о наличии фоновой ГП, которая в большинстве случаев объясняется наличием предшествующей ПФТ [4–6, 26].

Анализ литературных источников относительно особенностей динамики уровней ПРЛ в процессе терапии оланзапином у больных как с ППЭ, так и с хроническим течением заболевания, показал, что многие авторы в своих исследованиях приводят данные об отсутствии развития нейролептической гиперпролактинемии (НГП) при терапии оланзапином как у хронически болеющих, так и у пациентов с ППЭ [18, 29]. В то же время, в наших предыдущих работах по исследованию пролактина у длительно болеющих шизофренией было показано, что купирующая терапия оланзапином сопровождается повышением уровня пролактина (при фоновых показателях менее 1000 мМЕ/л), нарушениями менструального цикла (НМЦ), галактореей, снижением либидо и метаболическими нарушениями [4, 6]. В сравнительном исследовании влияния оланзапина на уровень ПРЛ было показано [8], что у пациентов с ППЭ и длительно страдающих шизофренией уровень гормона в процессе терапии олан-

запином к 3–4 неделе повышался вне зависимости от гендерного фактора и выраженности психопатологической симптоматики. У всех пациентов с ППЭ к концу исследования (6–8 нед.) уровень гормона не изменялся, а у больных, длительно страдающих шизофренией, отмечалась тенденция к снижению показателя гормона [8].

Следует отметить малочисленность исследований в отношении состояния ГТТ-оси и ПРЛ у больных с ППЭ. Так, по данным J.Labad и соавт. [28], при исследовании уровней тиреотропного гормона и T_4 св. в плазме у 36 пациентов с ППЭ по сравнению со здоровыми испытуемыми не было обнаружено различий в уровнях гормонов, и они находились в нормальном диапазоне [28]. В исследовании J.Jose и соавт. [25] показано, что ПРЛ сыворотки и T_4 св. были значимо повышены в группе больных с ППЭ по сравнению с контрольной группой здоровых испытуемых ($p=0,004$ и $p=0,029$ соответственно). Обнаруживались также более высокие концентрации ПРЛ у больных ППЭ и отсутствие различий в уровнях ТТГ по сравнению с контролем [20].

В более значительном количестве исследований показано, что около 30–36% пациентов с хронической шизофренией имеют дисбаланс гормонов ГТТ-оси, но в клиническом плане они являются эутиреоидными [45]. Этот дисбаланс может нивелироваться после успешного лечения шизофрении и коррелирует с рядом показателей эффективности и переносимости терапии. [16]. Например, было отмечено, что более высокие уровни в сыворотке крови T_3 у пациентов с хронической шизофренией связаны с их лучшими когнитивными функциями и более низкими экстрапирамидными побочными эффектами препарата [23]. Также было обнаружено, что высокий базальный ТТГ связан с более слабым и притупленным ответом ТТГ на тиреотропин-рилизинг гормон и высоким уровнем T_4 до лечения с лучшим ответом на терапию [46]. Уровни T_4 до лечения также положительно коррелируют с выраженностью проявлений шизофрении [16]. Хотя результаты исследований противоречивы, они в основном приводят к выводу об увеличении общего и свободного T_4 у пациентов с шизофренией до лечения и нормализации их уровней по окончании терапии [38]. Кроме того, высказывается предположение о наличии взаимосвязи между функцией щитовидной железы и шизофренией. С одной стороны, дофаминергическая гиперактивность при шизофрении влияет на функционирование гипофиза, что приводит к снижению ТТГ и, следовательно, к снижению уровней всех гормонов щитовидной железы [34]. С другой стороны, нарушенный статус щитовидной железы может изменить чувствительность рецепторов дофамина и, таким образом, изменить их реакцию на антипсихотики [17].

В частности, имеются данные о том, что клозапин, оланзапин и кветиапин могут изменять уровни

гормонов щитовидной железы и иногда приводить к клиническому или субклиническому гипотиреозу, что в некоторых случаях требует специального лечения [42]. Кроме того, у пациентов, получавших антипсихотические препараты, даже при отсутствии аномального уровня гормонов щитовидной железы отмечены дезориентированная активность дейодиназы, а также проявления N-глюкуронидизации тиреоидных гормонов и, как следствие, могут наблюдаться изменения уровня гормонов щитовидной железы на периферическом уровне [38].

Как следует из приведенных данных, несмотря на определенный интерес к проблеме гиперпролактинемии и дисбаланса гормонов ГТТ-оси у больных шизофренией, по указанному вопросу остается большое количество спорных и неоднозначных мнений.

В этой связи представляется актуальным проведение исследования динамических показателей ПРЛ, ТТГ и T_4 св. у больных с ППЭ в сравнении с больными с хронической шизофренией с целью уточнения особенностей формирования ГП и гипотиреоза при проведении антипсихотической терапии.

Цель исследования – изучение взаимосвязи пролактина и гормонов ГТТ-оси у пациентов с первым психотическим эпизодом и хронических больных шизофренией в процессе терапии оланзапином.

Материалы и методы исследования

Материалом для настоящего исследования послужили данные обследования 70 пациентов в возрасте от 18 до 53 лет (средний возраст $30,5 \pm 9,2$ лет), находившихся на стационарном лечении в клиниках МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России и отделениях ГКП №4 им. П.Б.Ганнушкина.

Общие критерии включения в исследование: возраст от 18 до 53 лет; наличие заболеваний шизофренического спектра в соответствии с критериями МКБ-10; баллы по шкале PANSS >60 [10]; терапия оланзапином. Критерии включения для группы сравнения: «wash-out»-период в течение 7–10 дней перед назначением оланзапина в тех случаях, когда больные, длительно страдающие шизофренией, до начала исследования получали антипсихотическую терапию. Критерии исключения: органические заболевания ЦНС; эндокринные заболевания; тяжелые формы соматических и гинекологических заболеваний; беременность и лактация. От всех обследованных пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено ЛЭК МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России по теме «Исследования метаболических и гормональных изменений у ранее не лечившихся больных шизофренией с впервые возникшими психотическими расстройствами» (Протокол № 111/4 от 11 марта 2013 г.).

Основную группу составили 34 пациента с первым психотическим эпизодом (ППЭ) (12 муж. и 22 жен.), из них с диагнозом параноидная шизофрения F20.0 – 30 пациентов и шизоаффективное расстройство F25.0 – 4 пациента. Средний возраст – $27,36 \pm 1,24$ лет; средняя длительность заболевания – $0,23 \pm 0,08$ лет. В качестве группы сравнения были обследованы 36 пациентов с хронической шизофренией (11 муж. и 25 жен.), из них с диагнозом параноидная шизофрения F20.0 – 31 пациент, и шизоаффективное расстройство F25.0 – 5 пациентов. Средний возраст – $30,09 \pm 1,25$ лет, средняя длительность заболевания – $12,77 \pm 0,6$ лет.

Больные получали терапию оланзапином в дозе от 5 до 20 мг в сутки, инъекционно или в таблетированной форме (средняя суточная доза составляла $14,6 \pm 6,6$ мг). Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и диагностическим категориям. Длительность заболевания пациентов с хронической шизофренией значимо ($p=0,00043$) превышала таковую у пациентов с ППЭ.

Дизайн исследования – открытое, сравнительное, проспективное, нерандомизированное. Исследование пациентов проводилось на определенных этапах терапевтического процесса: фон (1 этап) – до назначения ПФТ (пациенты с ППЭ) или сразу после периода отмены до назначения оланзапина (пациенты группы сравнения) и на 6–8 неделе терапии (2 этап). Сравнительный анализ изучаемых параметров проводился как между группами, так и внутри групп с учетом динамических соотношений уровней ПРЛ, ТТГ и T_4 св. В данной работе изучение динамики уровней указанных гормонов проводилось без учета гендерных различий по уровням ПРЛ. Это допущение было возможным в связи с незначительной разницей показателей ПРЛ у мужчин и женщин.

Основными методами работы являлись клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, биохимический и клинико-статистический.

Определение содержания гормонов ПРЛ, ТТГ и T_4 св. проводилось натощак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования Multiscan Agent («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». Референсные значения гормонов: ПРЛ – 50–700 мМЕ/л, ТТГ – $0,23–3,4$ мМЕ/мл, T_4 св. – $10–23,5$ пмоль/л.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» (версия 7.0) с вычислением средних значений (M) и ошибки среднего ($\pm SE$). 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 исполь-

зовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, средние фоновые значения уровней изучаемых гормонов у пациентов основной группы находились в нормативном диапазоне. У больных группы сравнения только средние показатели ПРЛ незначительно превышали верхнюю границу нормы.

Таблица 1

Гормональные показатели у исследованных больных

Параметр	Пациенты с ППЭ		Пациенты с хронической шизофренией	
	фон	6–8 недель	фон	6–8 недель
ПРЛ (мМЕ/л)	615,6±485,7	910,4±235,3	853,1±547,4	892,5±341,6
ТТГ (мкМЕ/мл)	2,7±1,4	2,0±0,9	2,3±1,7	2,0±1,1
Т ₄ св. (пмоль/л)	12,8±8,1	11,8±4,2	12,4±8,5	11,5±4,6

Вместе с тем, у 52,9% пациентов ППЭ отмечалась фоновая ГП со средними значениями 971,1±42 мМЕ/л, а в группе с хронической формой заболевания – у 50% пациентов (средние значения ПРЛ – 1131±845,4 мМЕ/л).

У 11,8% пациентов основной группы и у 16,6% пациентов группы сравнения уровень Т₄ св. был ниже нормативных значений (средние значения: 7,5±0,3 пмоль/л и 8,0±0,8 пмоль/л соответственно).

Показатели ТТГ у пациентов с ППЭ находились в пределах референсных значений. Повышенные фоновые уровни ТТГ в группе сравнения отмечались в 11,1% случаев (4,8±0,7 мкМЕ/мл).

К 6–8 неделе отмечено повышение средних показателей ПРЛ у пациентов как в основной группе, так и в группе сравнения. При этом у 58,8% пациентов с ППЭ средние значения гормона составили 1259,8±460,3 мМЕ/л, а у 55,5% пациентов с хронической шизофренией – 1254,4±340,4 мМЕ/л.

Динамика изменений средних значений уровня Т₄ св. была сходной в обеих группах – незначительное снижение к 6–8 неделе (табл. 1). В основной группе у 29,4% пациентов и в группе сравнения – у 27,7% пациентов уровень гормона был ниже нормативных значений (8,7±1,0 пмоль/л и 8,78±1,2 пмоль/л соответственно).

Средние уровни ТТГ незначительно снижались и к 6–8 неделе у всех пациентов соответствовали нормативным значениям.

Значимых различий в средних показателях уровней изучаемых гормонов между основной группой и группой сравнения, а также внутригрупповых показателей по сравнению с фоном выявлено не было. Изменения как межгрупповые, так и внутригруп-

повые можно было оценить на уровне тенденций, так как из-за малочисленности групп выявить значимость изменений с применением непараметрических статистических методов провести не удалось.

При проведении корреляционного анализа у больных с ППЭ была выявлена положительная корреляция между уровнями ТТГ и ПРЛ на 6–8 неделе терапии ($r=0,6$; $p=0,0096$). Аналогичная корреляция была выявлена у пациентов с хроническим течением заболевания ($r=0,6$; $p=0,008$).

Полученные нами данные о наличии фоновой ГП у части больных с ППЭ согласуются с рядом исследований. ГП в определенной мере может быть обусловлена общим стрессовым состоянием, ассоциируемым как с переживанием болезни, так и с патологическими стресс-реакциями, вызывающими ГП [14, 26, 31].

Имеются также свидетельства о повышении объема гипофиза у нелеченных пациентов с ППЭ [21, 32]. Это может быть индикатором повышенной гипофизарной активности, ассоциирующейся с выработкой ПРЛ [29]. Позднее, V.Mondelli и соавт. [31] обнаружили увеличение объема гипофиза даже у не страдающих психическим заболеванием родственников больных шизофренией.

Хорошо известно, что дофаминергическая трансмиссия при психозах усиливается. Также известно, что дофамин является наиболее важным ингибирующим выработку ПРЛ фактором. Реципрокное взаимодействие между ПРЛ и выработкой дофамина гипоталамусом было подтверждено большим количеством исследований [22]. Это подтверждает тот факт, что стресс индуцирует ГП и что повышение уровней дофамина при психозе представляет собой хотя бы частично регуляторный механизм, способствующий снижению уровня ПРЛ [14].

Выявляемая у больных с хронической шизофренией фоновая ГП (несмотря на «wash-out»-период) со всей очевидностью обусловлена предшествующей психофармакотерапией, что также соответствует данным литературы [4, 22, 27].

Полученные данные о динамике средних показателей ТТГ и тироксина у больных с ППЭ и хронической шизофренией оказались малоинформативными – обнаружены незначительные колебания в рамках референсных значений, что также согласуется с данными литературы [3, 33, 42–44,].

В то же время, выявленные положительные корреляционные взаимосвязи между изменениями уровней ПРЛ и ТТГ в процессе терапии оланзапином в определенной мере позволяют предположить наличие общности регуляции этих гормонов на гипоталамо-гипофизарном уровне в процессе восстановления баланса моноаминергических систем [13].

Дальнейший анализ динамики ПРЛ и гормонов ГТТ-оси позволил сформировать 4 подгруппы пациентов в каждой из исследованных групп, имеющих характерные особенности изменений изучаемых показателей в процессе терапии оланзапином.

1 подгруппа. Пациенты с повышением уровня ПРЛ и формированием функционального гипотиреоза – изменения уровней ТТГ и Т₄ св., характерные для пациентов с гипотиреозом: повышение уровней ТТГ и снижение Т₄ св. (ППГТ).

2 подгруппа. Пациенты с повышением уровня ПРЛ и дистиреозом: разнонаправленные изменения содержания ТТГ и Т₄ св. (ППД).

3 подгруппа. Пациенты со снижением уровня ПРЛ и дистиреозом (СПД).

4 подгруппа. Пациенты с нормативными уровнями ПРЛ и ТТГ, отсутствием их изменений, но со снижением Т₄ св. – синдром снижения Т₄ св. (ССТ 4).

Частота встречаемости выделенных подгрупп представлена на рис. 1, 2.

Анализируя данные, представленные на диаграммах, можно отметить, что у пациентов с ППЭ по сравнению с пациентами с хронической шизофренией значимо ($p=0,0042$) чаще встречается сочетание гиперпролактинемии и дистиреоза (2 подгруппа) – 53% и 28% соответственно.

Также необходимо отметить, что доля пациентов со снижением функции щитовидной железы (гипотиреозом), а это пациенты из подгрупп ППГТ и ССТ₄ св., в совокупности выше в группе с хроническим течением по сравнению с пациентами с ППЭ: 39% и 24% соответственно. Частота представленности больных 3 подгруппы (СПД) в обеих группах значимо не различалась (1 группа – 23%; 2 группа – 33%), но вместе с тем процент пациентов с указанной динамикой гормонов был выше у больных хронической шизофренией. Можно предположить, что такая разница вариантов динамики изучаемых гормонов обусловлена более активными стресс-реакциями у пациентов с ППЭ, тогда как, хронификация заболевания приводит к «сглаживанию» реактивности организма и более равномерному распределению различных вариантов динамических изменений уровней ПРЛ, ТТГ и Т₄ св.

Особенности динамики уровней исследованных гормонов в выделенных подгруппах представлены в табл. 2, 3.

Как видно из данных табл. 2, в первой подгруппе пациентов с ППЭ средний фоновый уровень ПРЛ находился в пределах референсных значений. В процессе терапии оланзапином происходило его

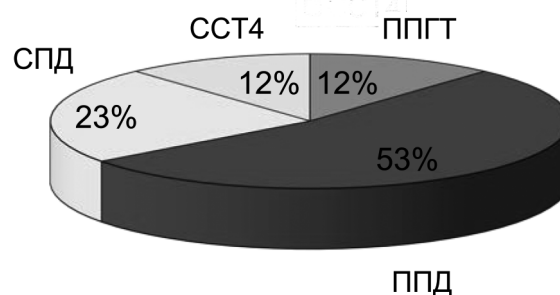


Рис. 1. Распределение пациентов с первым психотическим эпизодом по подгруппам

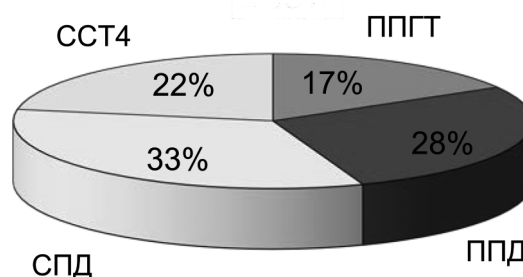


Рис. 2. Распределение пациентов с хроническим течением шизофрении по подгруппам

повышение более чем в два раза, что согласуется с рядом исследований [7, 8, 18]. Кроме того, отмечалось повышение уровней ТТГ и снижение уровней Т₄ св. в пределах нормативных значений. Данные различия не достигли статистической значимости из-за малочисленности выборки. Эндокринный статус пациентов характеризовался двумя ведущими синдромами: гиперпролактинемии и гипотиреоза. У двух пациенток отмечалась галакторея в виде капельных выделений из молочных желез. Гипотиреозное состояние у всех пациентов характеризовалось наличием общей физической слабости в течение дня, быстрой утомляемостью в сочетании с бледностью и сухостью кожных покровов, пастозностью лица и отечностью нижних конечностей, которые отмечались в том или ином сочетании.

Во второй подгруппе (ППД) также отмечалось повышение уровня ПРЛ и формирование синдрома ГП. Двукратное увеличение среднего уровня ПРЛ к

Таблица 2

Особенности динамики уровней ПРЛ, ТТГ, Т₄ св. у пациентов с первым психотическим эпизодом в выделенных подгруппах

Гормоны	Время исследования	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ПРЛ	Фон	449,5±217	556,9±312	1039±445	199±87
	6–8 недель	1032,5±325,1	1213±243,2*	539,4±216,3	164±56
ТТГ	Фон	1,0±0,2	3,7±1,3	1,9±1,2	1,8±0,3
	6–8 недель	2,15±0,3	2,1±0,8	2,0±1,4	1,8±0,5
Т ₄ св.	Фон	18,7±5,1	12,9±4,4	10,8±0,3	10,2±2,4
	6–8 недель	12,1±0,2	13,4±3,6	9,7±3,5	8,9±1,1

Примечания: * – $p=0,007$.

6–8 неделе достигало уровня статистической значимости ($p=0,007$). Клинические проявления синдрома ГП характеризовались галактореей, которая отмечалась в 33,3% случаев, а также снижением либидо (38,9% пациентов) и повышением массы тела (66,7% пациентов) в среднем на $2,8\pm 0,6$ кг.

На фоне повышения средних значений уровня ПРЛ, происходило незначительное снижение уровня ТТГ и практически отсутствовали изменения средних значений T_4 св. Средние уровни гормонов находились в пределах референсных значений.

В отличие от первых 2-х подгрупп, в 3 группе отмечена противоположная динамика средних уровней ПРЛ: фоновые показатели были повышены у всех пациентов, а к концу исследования они снижались до референсных значений. При этом отмечались незначительные разнонаправленные колебания ТТГ и T_4 св. Примечательно, что клинические проявления ГП, несмотря на повышенные фоновые значения ПРЛ, отсутствовали.

Как видно из данных табл. 2, у пациентов четвертой подгруппы (ССТ₄) уровни ПРЛ и ТТГ при терапии оланзапином практически не изменялись. Вместе с тем, у всех пациентов прослеживалась тенденция к снижению показателей T_4 св., и в 50% случаев уровень T_4 св. к 6–8 неделе находился ниже нормативных значений. Клинически это проявлялось следующей симптоматикой: сухость кожных покровов, отечность нижних конечностей, пастозность лица, зябкость, сонливость днем, снижение физической активности. Повышение массы тела наблюдалось у 50% пациентов со средними значениями $2,3\pm 1,0$ кг.

У пациентов с хронической шизофренией в подгруппе ППГТ наблюдалась сходная с пациентами с ППЭ динамика изменений уровней ПРЛ, ТТГ и T_4 св., что согласуется с полученными данными наших предыдущих исследований [3, 4]. Межгрупповых различий средних значений гормонов выявлено не было. Вместе с тем, изменения уровней ТТГ и T_4 св. были менее выражены по сравнению с пациентами с ППЭ. Клинические проявления ГП отсутствовали, а гипотиреоза, как и в основной группе, отмечались у всех пациентов и не имели принципиальных различий.

Во второй подгруппе наблюдалось значимое ($p=0,0043$) трехкратное повышение уровня ПРЛ к

6–8 неделе терапии. Уровни ТТГ незначительно снижались, а T_4 св. – повышались в пределах нормативных значений. Клиническая симптоматика ГП, в частности, галакторея, была отмечена в 20% случаев и выражалась в капельных выделениях из молочных желез. Повышение массы тела в процессе терапии было отмечено в 33,3% случаев со средними значениями $2,1\pm 0,4$ кг.

В подгруппе СПД фоновые показания ПРЛ были повышены, а к 6–8 недели терапии оланзапином отмечалось снижение уровня гормона у всех пациентов, при этом разница между фоновыми и конечными значениями достигала уровня значимости ($p=0,041$). Также были выявлены значимые ($p=0,047$) межгрупповые различия по фоновым средним уровням ПРЛ пациентов с ППЭ и хронической шизофренией – более высокие фоновые значения были выявлены у последних.

Уровни ТТГ имели незначительную тенденцию к снижению, а уровень T_4 св. имел небольшие колебания в пределах референсных значений. Повышение массы тела на фоне терапии отмечалось у трети пациентов этой группы и составляло $1,8\pm 0,3$ кг.

Фоновый уровень ПРЛ в подгруппе ССТ₄ соответствовал нормативным значениям у всех пациентов этой группы, но в 2 раза превышал таковой у пациентов с ППЭ. Динамика уровней тиреоидных гормонов выражалась в незначительных колебаниях уровней ТТГ в диапазоне референсных значений и снижением уровней T_4 св. у всех пациентов. При этом у 75% больных к 6-8 неделе уровень T_4 св. был ниже нормативных показателей, что сопровождалось клинической симптоматикой в виде сухости кожных покровов, отечности нижних конечностей, пастозностью лица, плаксивостью, дневной сонливостью и снижением физической активности. Повышение массы тела наблюдалось у 37,5% пациентов со средними значениями $2,4\pm 0,4$ кг.

Таким образом, выделение подгрупп пациентов с различной динамикой изучаемых гормонов позволило более глубоко проанализировать особенности гормонального дисбаланса и сопоставить его с клиническими проявлениями ГП и гипотиреоза. Из-за малочисленности подгрупп в настоящий момент затруднительно оценить роль обнаруженных гормональных особенностей в патофизиологии шизоф-

Таблица 3

Особенности динамики уровней ПРЛ, ТТГ, T_4 св. у пациентов с хроническим течением заболевания

Гормоны	Время исследования	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ПРЛ	Фон	$620,6\pm 120$	$408\pm 301,5$	$1539,8\pm 375$	$553,5\pm 226,7$
	6–8 недель	$1166,3\pm 230,4$	$1308,2\pm 625,7$	$702\pm 174^*$	$454,5\pm 288$
ТТГ	Фон	$1,4\pm 0,4$	$2,12\pm 1,1$	$2,86\pm 1,8$	$2,4\pm 0,1$
	6–8 недель	$2,0\pm 0,5$	$1,84\pm 0,9$	$2,1\pm 1,1$	$2,3\pm 0,1$
T_4 св.	Фон	$18,3\pm 8,1$	$11,54\pm 4,5$	$10,35\pm 1,9$	$12\pm 2,5$
	6–8 недель	$14,0\pm 3,7$	$13\pm 2,7$	$10,3\pm 1,7$	$9,6\pm 1,3$

Примечания: * – $p=0,041$.

рени и выявить влияние терапии оланзапином на указанные показатели.

Заключение

Как показали полученные нами данные, динамические исследования ПРЛ и гормонов ГТТ-оси в процессе антипсихотической терапии остаются весьма актуальной областью биологической психиатрии. Несмотря на прогресс исследований, касающихся роли указанных гормонов в патофизиологии шизофрении, остается много неясных вопросов о механизмах их взаимодействия, нейробиологических свойствах, потенциальной вовлеченности в развитии проявлений шизофрении и изменений их уровней в процессе ПФТ. Область этих исследований в последние годы быстро расширяется.

К ограничениям настоящего исследования относятся небольшая выборка больных, изучение только двух гормонов ГТТ-оси и терапия одним антипсихотиком. Вместе с тем, полученные нами

данные о наличии ГП у ряда больных с ППЭ, ранее не получавших терапию, а также выделение 4 подгрупп с различной динамикой уровней ПРЛ и гормонов ГТТ-оси указывают на значимость дальнейших исследований в этом направлении. Кроме того, наши данные диктуют необходимость исследования особенностей соотношения динамики уровней указанных гормонов в процессе антипсихотической терапии с целью раннего выявления гипотиреоза и гиперпролактинемии, а также профилактики развития указанных гормональных дисфункций в процессе антипсихотической терапии и подтверждают необходимость оценки уровней ПРЛ и гормонов ГТТ-оси у пациентов с ППЭ и хронической шизофренией до начала назначения им антипсихотической терапии. Если уровни ПРЛ и ТТГ в сыворотке к этому времени уже повышены, врачи при подборе терапии должны выбирать препараты, не влияющие на уровни пролактина и тиреотропного гормона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 416 с.
2. Гончаров Н.П., Добрачева А.Д., Колесникова Г.С., Дзеранова Л.К. Проблемы гормональной диагностики гиперпролактинемии: частота встречаемости биологически неактивного пролактина у больных с гиперпролактинемией и гипотиреозом // Андрология и генитальная хирургия. 2005. № 3. С. 34–39.
3. Горобец Л.Н. Особенности влияния терапии атипичными антипсихотиками на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси // Российский психиатрический журнал. 2006. № 6. С. 68–75.
4. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007. 312 с.
5. Горобец Л.Н. Влияние терапии антипсихотическими препаратами на секрецию пролактина у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. № 3. С. 88–93.
6. Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Динамика уровней пролактина, эстрадиола и тестостерона у женщин с шизофренией и шизоаффективным расстройством при терапии атипичными антипсихотиками // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. 2008. № 3. С. 71–78.
7. Горобец Л.Н., Матросова М.И. Секреция пролактина и периферических половых гормонов у больных с первым эпизодом шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010. Т. 110, № 5. С. 17–22.
8. 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.
9. Мазо Г.Э. Перспективы развития эндокринологической психиатрии / Современные достижения в диагностике и лечении эндокринных расстройств. Сборник научных трудов. Серия «Современная психоневрология». СПб., 2008. С. 210–224.
10. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция негативных и позитивных расстройств. М.: «Новый цвет», 2001.
11. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Роль гиперпролактинемии в становлении и реализации репродуктивной функции // Международный эндокринологический журнал. 2010. № 3 (27).
12. Уварова Е.В., Болдырева Н.В. Возможности негормональной коррекции уровня пролактина на фоне гормональной контрацепции у сексуально активных молодых женщин // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15, № 1. С. 1–7.
13. Фундаментальная и клиническая физиология: Учебник для студ. высш. учебн. заведений / Под ред. А.Г.Камкина и А.А. Каменского. М.: Издательский центр «Академия», 2004. 1072 с.
14. Aston J., Rechsteiner E., Bull N. et al. Hyperprolactinemia in early psychosis – non only due to antipsychotics // Progress Neuro-Psychopharm. Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 14. P. 1342–1344.
15. Barbero J.D., Gutiérrez-Zotes A., Montalvo I. et al. Free thyroxine levels are associated with cognitive abilities in subjects with early psychosis // Schizophr. Res. 2015. Vol. 166. P. 37–42.
16. Baumgartner A., Pietzcker A., Gaebel W. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with schizophrenia // Schizophr. Res. 2000. Vol. 44. N 3. P. 233–243.
17. Crocker A.D., Overstreet D.H. Modification of the behavioural effects of haloperidol and of dopamine receptor regulation by altered thyroid status // Psychopharmacology. 1984. Vol. 82. P. 102–106.
18. Evers S.S., van Vliet A., van Vugt B., Scheurink A.J., van Dijk G.A. Low TSH profile predicts olanzapine-induced weight gain and relief by adjunctive topiramate in healthy male volunteers // Psychoneuroendocrinology. 2016. Vol. 66. P. 101–110.
19. Fryar-Williams S., Strobel J.E. Biomarker Symptom Profiles for Schizophrenia and Schizoaffective Psychosis // Open J. Psychiatry. 2015. Vol. 5. P. 78–112.
20. Garcia-Rizo C., Fernandez-Egea E., Oliveira C., Justicia A., Parellada E., Bernardo M., Kirkpatrick B. Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis // Schizophr. Res. 2012. Vol. 134. P. 16–19.
21. Garner B., Pariante C.M., Wood S.J., Velakoulis D., Phillips L., Soulsby B. et al. Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultrahigh risk of developing psychosis // Biol Psychiatry. 2005. Vol. 58. P. 417–423.
22. Grattan D.R., Kokay I.C. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone // J. Neuroendocrinol. 2008. Vol. 20. P. 752–763.
23. Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management // Drugs. 2004. Vol. 64. P. 2291–314.
24. Ichioka S., Terao T., Hoaki N., Matsushita T., Hoaki T. Triiodothyronine may be possibly associated with better cognitive function and less extrapyramidal symptoms in chronic schizophrenia // Progress Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 39. P. 170–174.
25. Jakovljevic M., Pivac N., Mihaljevic-Peles A. et al. 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. Vol. 30. N 2. P. 399–402.
26. Jose J., Nandeesha H., Kattimani S., Meiyappan K., Sarkar S., Sivasankar D. Association between prolactin and thyroid hormones with severity of psychopathology and suicide risk in drug free male schizophrenia // Clin. Chim. Acta. 2015. Vol. 15. P. 78–80.
27. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H., Davidson M., Vergouwe Y., Keet I.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial // Lancet. 2008. Vol. 371. P. 1085–1097.

28. Krysiak R., Szkróbka W., Okopień B. Effect of Metformin on Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis Activity in Elderly Antipsychotic-Treated Women with Type 2 Diabetes and Subclinical Hypothyroidism: A Preliminary Study // *J. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 58. N 5. P. 586–592.
29. Labad J., Barbero J.D., Gutiérrez-Zotes A. Free thyroxine levels are associated with cognitive changes in individuals with a first episode of psychosis: A prospective 1-year follow-up study // *Schizophr. Res.* 2016. Vol. 171. P. 182–186.
30. MacMaster F.P., El-Sheikh R., Upadhyaya A.R. et al. Effect of antipsychotics on pituitary gland volume in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a pilot study // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 92. P. 207–210.
31. Mondelli V., Dazzan P., Gabilondo A., Tournikioti K., Walshe M., Marshall N. et al. Pituitary volume in unaffected relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder // *Psychoneuroendocrinology.* 2008. Vol. 33. P. 1004–1012.
32. Mondelli V. The effect of stress and its biological mediators on the onset and clinical outcome of psychosis // *Eur. Arch. Psychiatr. + Clin. Neurosci.* 2013. Vol. 263. P. 7.
33. Pariante C.M., Dazzan P., Danese A., Morgan K.D., Brudaglio F., Morgan C. et al. Increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the AESop first-onset psychosis study // *Neuropsychopharmacology.* 2005. Vol. 30. P. 1923–1931.
34. Pompili M., Gibiino S., Innamorati M. et al. Prolactin and thyroid hormone levels are associated with suicide attempts in psychiatric patients // *Psychiatr. Res.* 2012. Vol. 30. P. 389–394.
35. Rao M.L., Strelbe B., Halaris A. et al. Circadian rhythm of vital signs, norepinephrine, epinephrine, thyroid hormones, and cortisol in schizophrenia // *Psychiatr. Res.* 1995. Vol. 57. P. 21–39.
36. Reichelt K.L., Gardner M.L.G. Genetic and dietary factors related to schizophrenia // *Open J. Psychiatry.* 2012. N 2. P. 12–20.
37. Riecher-Rössler A., Gschwandtner U., Aston J., Borgwardt S., Drewe M., Fuhr P. et al. The Basel early-detection-of-psychosis (FEPSY)-study—design and preliminary results // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. Vol. 115. P. 114–125.
38. Riecher-Rössler A., Rybakowski J.K., Pflueger M.O., Beyrau R., Kahn R.S., Malik P., Fleischhacker W.W. and the EUFEST Study Group. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis // *Psychol. Med.* 2013. Vol. 43. P. 2571–2582.
39. Santos N.C., Costa P., Ruano D. et al. Revisiting thyroid hormones in schizophrenia // *J. Thyroid Res.* 2012. P. 11–15.
40. Seddigh R., Azarnik S., Keshavarz-Akhlaghi A. Levothyroxine Augmentation in Clozapine Resistant Schizophrenia: A Case Report and Review // *Case Rep. Psychiatry.* 2015. ID 678040. P. 1–4.
41. Segal M., Avital A., Rojas M. et al. Serum prolactin levels in unmedicated first-episode and recurrent schizophrenia patients: a possible marker for the disease's subtypes // *Psychiatr. Res.* 2004. Vol. 127. P. 227–235.
42. Segal M., Avital A., Berstein S. et al. Prolactin and estradiol serum levels in unmedicated male paranoid schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2007. N 2. P. 378–382.
43. Shankar G.S., Yuan C. Effects of 5HT_{2c} blockade of dibenzodiazepines on thyroid levels in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Autacoids.* 2013. N 2 (article 102).
44. Steibliene V., Bunevicius A., Savickas A. et al. Triiodothyronine accelerates and enhances the antipsychotic effect of risperidone in acute schizophrenia // *Psychiatr. Res.* 2016. Vol. 73. P. 9–16.
45. Telo S., Bilgic S., Karabulut N. Thyroid Hormone Levels in Chronic Schizophrenic Patients: Association with Psychopathology // *West Indian Med. J.* 2016. Vol. 65. P. 312–315.
46. Themeli Y., Aliko I., Hashorva A. P03-345-thyroid dysfunction in chronic schizophrenia in Albania // *Eur. Psychiatry.* 2011. Vol. 1. P. S90.
47. Yazici K., Yazici A.E., Taneli B. Different neuroendocrine profiles of remitted and nonremitted schizophrenic patients // *Progress Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2002. Vol. 26. P. 579–584.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОЛАКТИНА И ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ ОСИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

Л.Н. Горобец, А.В. Литвинов, В.С. Буланов, Д.Г. Узбекова

Незначительное количество и противоречивость данных относительно взаимосвязи между изменениями уровня пролактина и гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (ГГТ-оси) у больных с первым психотическим эпизодом (ППЭ) диктует необходимость исследования особенностей соотношения динамики уровней указанных гормонов в процессе антипсихотической терапии с целью раннего выявления гипотиреоза и гиперпролактинемии, а также профилактики развития указанных гормональных дисфункций в процессе антипсихотической терапии.

Цель исследования. Изучение взаимосвязи пролактина и гормонов ГГТ-оси у пациентов с первым психотическим эпизодом и хронической формой шизофрении в процессе терапии оланзапином.

Материалы и методы. У 34 пациентов с ППЭ в процессе терапии оланзапином исследовались показатели пролактина, тиреотропного гормона и T₄ свободного. В качестве группы сравнения были обследованы 36 пациентов с хронической шизофренией со средней длительностью заболевания 12,77±0,6 лет. Оценка гормональных и клинико-эндокринных показателей проводилась динамически (фон и 6–8 недели терапии). Исследование проводилось с использованием клинико-психопатологического, биохимического и клинико-статистического методов.

Результаты. У 52,9% пациентов с ППЭ отмечалась фоновая гиперпролактинемия со средними значениями 971,1±420 мМЕ/л, а в группе с

хронической формой заболевания – у 50% пациентов (средние значения пролактина – 1131±845,4 мМЕ/л). У 11,8% пациентов основной группы и у 16,6% пациентов группы сравнения уровень T₄ св. был ниже нормативных значений (средние значения: 7,5±0,3 пмоль/л и 8,0±0,8 пмоль/л соответственно). Показатели ТТГ у пациентов с ППЭ находились в пределах референсных значений. Повышенные фоновые уровни ТТГ в группе сравнения отмечались в 11,1% случаев (4,8±0,7 мкМЕ/мл). К 6–8 неделе отмечено повышение средних показателей пролактина у пациентов как в основной группе, так и в группе сравнения. Колебания уровней тиреоидных гормонов к концу терапии были незначительными. Выделены 4 варианта динамических изменений пролактина и гормонов ГГТ-оси в процессе терапии оланзапином.

Выводы. Полученные данные диктуют необходимость исследования особенностей соотношения уровней указанных гормонов до начала антипсихотической терапии с целью раннего выявления гипотиреоза и гиперпролактинемии, а также профилактики развития указанных гормональных дисфункций в процессе антипсихотической терапии и подтверждают необходимость оценки уровней ПРЛ и гормонов ГГТ-оси у пациентов с ППЭ и хронической шизофренией до начала назначения им антипсихотической терапии.

Ключевые слова: первый психотический эпизод (ППЭ), пролактин, тиреотропный гормон, тироксин, оланзапин.

THE INTERRELATION OF PROLACTIN AND HORMONES OF THE HYPOTHALAM-HYPOPHYSIARALLY-TYROID AXIS IN PATIENTS WITH THE FIRST PSYCHOTIC EPISODE

L.N. Gorobets, A.V. Litvinov, V.S. Bulanov, D.G. Uzbekova

The insignificant amount and inconsistency of data regarding the relationship between changes in the level of prolactin and hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis (HPT axis) in patients with the first psychotic episode (FPE) dictates the need to study the characteristics of the relationship between the levels of these hormones in the process of antipsychotic therapy for early detection hypothyroidism and hyperprolactinemia, as well as preventing the development of these hormonal dysfunctions in the process of antipsychotic therapy.

Aim of the study. Study of the relationship between prolactin and HPT-axis hormones in patients with FPE and chronic patients with schizophrenia during olanzapine therapy.

Materials and methods. In 34 patients with FPE in the process of olanzapine therapy indicators of prolactin, thyroid-stimulating hormone and T₄ free were studied. As a comparison group, 36 patients with chronic schizophrenia with an average disease duration of 12.77±0.6 years were examined. Evaluation of hormonal and clinical endocrine parameters was carried out dynamically (background and 6–8 weeks of therapy). The study was conducted using clinical, psychopathological, biochemical, clinical and statistical methods.

Results. Background hyperprolactinemia was observed in 52.9% of patients with FPE with mean values of 971.1±420 mIU / L, and in the group with chronic form of the disease in 50% of patients (mean values of prolactin – 1131±845.4 mIU / L). In 11.8% of patients in the main group and

in 16.6% of patients in the comparison group, the level of T4 free was below the standard values (average values: 7.5 ± 0.3 pmol / l and 8.0 ± 0.8 pmol / l, respectively). TSH values in patients with FPE were within the reference values. Elevated background levels of TSH in the comparison group were observed in 11.1% of cases (4.8 ± 0.7 μ IU / ml). By week 6-8, there was an increase in the average prolactin levels in patients in both the main group and the comparison group. The fluctuations in thyroid hormone levels by the end of therapy were insignificant. Four variants of dynamic changes of prolactin and hormones of the HPT-axis in the process of olanzapine therapy were identified.

Conclusion. The obtained data dictate the need to study the peculiarities of the ratio of the levels of these hormones prior to the onset of antipsychotic therapy for the early detection of hypothyroidism and hyperprolactinemia, as well as to prevent the development of these hormonal dysfunctions in the process of antipsychotic therapy and confirm the need to assess the levels of PRL and hormone HPT-axis in patients with FPE and chronic schizophrenia before they are given antipsychotic therapy.

Keywords: first psychotic episode (FPE), prolactin, thyroid-stimulating hormone, thyroxin, olanzapine.

Горобец Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психонейроэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: gorobetsln@mail.ru

Литвинов Александр Викторович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психонейроэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: vccontact@gmail.com

Буланов Вадим Сергеевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психонейроэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: bvadim612@gmail.com

Узбекова Динара Галиевна – профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ФГБОУВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России; e-mail: kafedrafarmakologii@mail.ru