

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Никифорова Юлия Сергеевна

РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ  
В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕПРЕССИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Выпускная квалификационная работа

Направление подготовки 31.06.01 «Клиническая медицина»  
Образовательная программа МК 3023.2014 «Медицинские науки»

Научный руководитель:  
Доктор медицинских наук, профессор  
Петрова Наталия Николаевна

Санкт-Петербург  
2018 г.

## Содержание

Введение	3
Глава 1. Обзор литературы	6
Обзор литературы	6
Концепции формирования депрессии при шизофрении	9
Психометрические методы регистрации депрессии у больных	11
Гиперпролактинемия и депрессия	12
Возможная роль гормонов щитовидной железы	14
Половые гормоны	17
Стресс	19
Роль BDNF	21
Роль иммунной системы, оксидативного и нитрозативного стресса	24
Генетический аспект	27
Глава 2. Характеристика материалов и методов исследования	28
Критерии включения больных в обследование, формирование выборки	28
Глава 3. Результаты исследования	35
Депрессия у пациентов с шизофренией	35
Влияние уровней гормонов на развитие депрессии при шизофрении	38
Факторный анализ Шкалы оценки депрессии Калгари	44
Корреляционный анализ показателей гормонов	46
и пунктов шкалы Калгари	
Изучение роли BDNF	49
Сравнение групп пациентов с депрессией при шизофрении и	52
рекуррентным депрессивным расстройством	
Обсуждение и выводы	55
Список литературы	59

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность исследования.**

Данные о частоте депрессивных нарушений у больных шизофренией противоречивы. Показатель колеблется от 7 до 70% [Siris S., 2001], что, вероятно, определяется различием методических подходов в изучении данного вопроса. Есть данные о росте депрессии у больных шизофренией в последние десятилетия, что позволяет предположить существование

«депрессивного сдвига» в течение заболевания [Muller P., 1981]. До 60% пациентов, страдающих шизофренией, переносят депрессию [Kessler R.S., et al., 1994]. В настоящее время в литературе описывается несколько гипотез, объясняющих возникновение депрессивных симптомов при шизофрении. Фармакогенная гипотеза подчеркивает роль нейролептической терапии в формировании депрессии [Смулевич А.Б., 2003]. В литературе встречаются данные о том, что продолжительность терапии нейролептиками положительно коррелирует с выраженностью депрессивной симптоматики [Perenyi A., 1998]. При изучении традиционных антипсихотиков наиболее вероятной рассматривается связь депрессии с экстрапирамидной симптоматикой [Van Putten, 1978]. Атипичные антипсихотики, в меньшей степени вызывают развитие экстрапирамидной симптоматики. Вместе с тем ряд атипичных антипсихотиков в значительной степени влияют на развитие гиперпролактинемии, с развитием которой положительно коррелируют частота и тяжесть депрессивной симптоматики у больных шизофренией, как в рамках актуального психотического эпизода, так и на этапе долечивающей и поддерживающей терапии [Tandon R., 2003]. Таким образом, депрессивная симптоматика при шизофрении может быть обусловлена особенностями проводимой терапии (связь с ЭПС и/или гиперпролактинемией). Однако депрессия у страдающих шизофренией пациентов может развиваться вне зависимости от приема нейролептиков. Об этом свидетельствует регистрация депрессивных нарушений у больных с впервые диагностированной шизофренией, что приводит к предположению, что депрессия может быть составной частью шизофрении [Johnson, 1981; Hirsch S., 1989; Addington D., 1998]. Появление новых антипсихотиков возобновляет интерес к вопросу патогенеза депрессий при шизофрении.

«Морбогенная» гипотеза развития депрессии при шизофрении включает следующие подходы:

1. Постшизофреническая депрессия – это биологическая реакция на истощающий организм психоз [Heinrich K., 1969].

2. Развитие депрессии рассматривается как проявление цикличности в течение шизофренического процесса [Docherty N. M., 1996].

3. Развитие депрессии – это дебют или благоприятный этап в течение шизофрении, связанный с переходом симптоматики на более «мягкий» регистр [Siris S.G. et al., 1988].

4. Депрессия – это симптоматика, перекрываемая на высоте психоза симптомами параноидного регистра, по мере редукции которых раскрываются проявления депрессии [Mueller P.S., 1989].

5. Депрессия – составная часть шизофренического процесса на определенных стадиях заболевания, которая характерна для определенного типа течения шизофрении. [Paulsen J., 1996].

6. Депрессия – осевой симптом шизофрении. Этот тезис особенно заметен в литературе последних лет [Martin R.L. et al., 1985; Barnes T.R. et al., 1995; Mulholland C., 2000]. Депрессивные расстройства в виде дисфорических проявлений чаще встречаются на доманифестных и продромальных этапах развития психоза. Причем, наиболее часто у пациентов с первыми приступами психоз начинается с депрессивных симптомов, которые впоследствии перекрываются более массивной специфической шизофренической симптоматикой.

Высокий показатель постприступных депрессий описывается при лечении традиционными препаратами [Морковкин В.Н. с соавт.; 1980; Гусева О.В., 1989]. Развитие постприступной депрессии на фоне приема атипичных антипсихотиков происходит не так часто [Chouinard G. et al., 1993]. Связь депрессии со всеми этапами шизофрении, вне зависимости от этапа развития приступа и проводимой терапии, подтверждает гипотезу осевого симптома депрессии при шизофрении.

Обсуждается связь между негативными и депрессивными симптомами при шизофрении. [Goldman R., 1992]. В одних исследованиях сообщается о недостаточной связи между негативными и депрессивными симптомами

[Tarr A., 2001], тогда как другие считают ее весьма значительной. [Markou P., 1996].

В контексте личностно–реактивной гипотезы депрессия рассматривается как реакция личности на факт психического заболевания [Lambert P.A., 1987; Docherty N.M., 1996].

Гипотеза коморбидности депрессии и шизофрении указывает на возможность сосуществования развивающихся самостоятельно двух заболеваний – шизофрении и депрессивного расстройства. Эта гипотеза была предложена при изучении шизоаффективного психоза. Авторы, ставя под сомнение нозологическую самостоятельность этого психоза, предполагают одновременное существование у пациента двух заболеваний – депрессии и шизофрении [Kendell R. E., 1983; Judd L., 1998]. Против этой идеи, используя данные эпидемиологических исследований, выступил Р. McGuffin [1989]. Риск возникновения шизофрении в течение жизни составляет 0.85%, а депрессии – 2.7%; поэтому риск одновременного возникновения депрессии и шизофрении оказывается меньше, чем 3 на 10000. Поскольку в большинстве исследований депрессивные симптомы обнаруживают у 20% больных шизофренией, трудно предположить, что депрессия является самостоятельным, независимым от шизофрении заболеванием.

Таким образом, до настоящего времени нет единообразия в представлениях о причинах развития депрессии у больных шизофренией. Представляет интерес изучение влияния других факторов, в т.ч. терапевтического патоморфоза, на развитие депрессивных симптомов в структуре шизофрении.

#### **Цель исследования:**

Разработка теоретически обоснованной тактики ведения пациентов с депрессией при шизофрении.

#### **Задачи:**

1. Установление частоты возникновения депрессии у больных шизофренией.
2. Клинико-феноменологическая оценка депрессивных расстройств.
3. Изучение роли депрессивной уязвимости и гормонального фона больных в развитии депрессии.

#### **Научная новизна:**

Будут уточнены данные о частоте и синдромальной характеристике депрессии у больных шизофренией в приступном и постприступном периодах. Будут расширены представления о патогенетических механизмах формирования депрессии при шизофрении и ее влиянии на течение и эффективность лечения больных.

#### **Практическая значимость**

Практическая значимость работы заключается в совершенствовании диагностики депрессии у больных шизофренией и разработке подходов к комплексной терапии и особенностям ведения этих пациентов.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Несмотря на большое количество научных публикаций, посвященных депрессии при шизофрении, основные положения, касающиеся этой проблемы, сегодня остаются дискуссионными.

На сегодняшний день исследователи пришли к мнению, что депрессия – это интегральная часть шизофрении, может регистрироваться при любой ее форме и на любых этапах течения заболевания [Hafner H., 2008, Sands J., 1999, Marengo J., 2000]. Симптомы депрессии могут быть первыми симптомами на пути к первому психотическому эпизоду у 73% пациентов за 4-5 лет до дебюта заболевания [Hafner, H. 2005, Myles-Worsley, M., 2007]. В течении первого психотического эпизода у 75% пациентов представлена депрессивная симптоматика [Hafner, H. 2005, Koreen, A. 1993], у 59% сумма баллов по шкале CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia) 7 и более, что демонстрирует клинически значимые симптомы депрессии [Upthegrove

R., 2010], в 20-30% депрессивный синдром удовлетворяет критериям большого депрессивного эпизода DSM IV [Schultze-Lutter, 2007], МКБ-10 [Häfner, H. 2005] или SCID [Romm, K., 2010]. Так же, субсиндромальные депрессивные симптомы присутствуют у более чем 80% людей, страдающих шизофренией, значительно затрудняя функционирование [Zisook, S., 2006].

Обзор исследований, изучающих частоту депрессивных эпизодов при шизофрении демонстрирует, что их частота варьирует в пределах от 7 до 75% [Siris S., 2000, Siris S. 2000(2)]. Такой большой разброс в цифрах может быть обусловлен как различием методологических подходов, так и тем, что оценка проводилась на разных этапах течения заболевания. Результаты исследования Sands и Narrow (1999) демонстрируют, что на протяжении 7,5-летнего периода наблюдения 70-ти пациентов, страдающих шизофренией, только в 24% случаев не отмечалось депрессивной симптоматики, в 26% выявлялись отдельные депрессивные симптомы, в 14% - субсиндромальная депрессия, в 36% - депрессия соответствовала критериям большого депрессивного расстройства [Sands J. 1999]. Но современные классификации МКБ-10 и DSM-IV при регистрации депрессии у больных шизофренией (в частности постприступной депрессии) предлагают использовать те же диагностические ориентиры, как и при депрессивном эпизоде в рамках аффективного расстройства. Такой подход существенно снижает выявляемость депрессивных нарушений у больных шизофренией.

Сообщалось, что депрессивный эпизод в структуре шизофрении характерен в дебюте заболевания и чаще имеет место в остром периоде [Addington D., 1998]. В противоположность этому мнению, Siris и его коллеги [Siris S., 1981] отмечали развитие депрессии у трети больных шизофренией в течение нескольких месяцев после купирования психотического эпизода, это явление получило название «постпсихотическая депрессия» [Baynes D., 2000].

Депрессия при шизофрении сопутствует значительной клинической тяжести, снижению качества жизни и социального функционирования, высоким риском суицида [Reine G., 2003, An Der Heiden W., 2005, Kontaxakis V., 2004].

В исследовании Carlo Maggini и Andrea Raballo (2006) сообщалось о более высокой выраженности позитивных симптомов и более выраженном уровне дистресса в связи с наличием негативных симптомов у пациентов с депрессией в структуре шизофрении при том, что не было обнаружено значимых различий по оценкам неагативных симптомов [Maggini C., 2006].

Депрессия у пациентов с первым психотическим эпизодом рассматривается как фактор риска плохого ответа на фармакологическое лечение [Perkins, D., 2008]. I.M. Lako et al. [Lako I., 2012] в своем продольном исследовании обнаружили, что пациенты с большей выраженностью психопатологической симптоматики имели более высокий риск развития депрессивных симптомов в течении последующего года. Для пациентов имевших депрессивные симптомы в начале исследования, полифармация являлась потенциальным фактором риска для сохранения уже имеющихся симптомов депрессии. Oosthuizen et al. (2006) показали, что депрессивные симптомы в острой фазе при первом эпизоде хорошо поддаются лечению антипсихотиками и являются положительными прогностическими факторами, в то время как депрессивные симптомы в пост-психотической фазе ассоциированы с недостаточным улучшением и плохо реагируют на антидепрессанты [Oosthuizen, P., 2006]. Кроме того, депрессивные симптомы у пациентов с первым эпизодом, определены как фактор риска плохого ответа на медикаментозное лечение [Perkins, D., 2008].

Известно, что депрессия и тревога ассоциированы с продуктивными симптомами заболевания. При этом депрессия коррелирует с галлюцинаторной симптоматикой, а тревога с бредовой. Эти данные поддерживают точку зрения, что тревога и депрессия неразрывно связаны со специфическими аспектами психоза, а не являются реакцией на общий психический дистресс [Hartley S., 2012].

### **Концепции формирования депрессии при шизофрении**



Ни у кого не вызывает сомнения этиопатогенетическая гетерогенность депрессивных состояний при шизофрении. Имеются только различные концепции формирования подобных состояний.

Личностно–реактивные гипотезы связывают формирование депрессии в основном с психологической реакцией личности на факт существования психического расстройства, вызванную им социальную дезадаптацию [Docherty N., 1996]. Но существует и другой взгляд – именно присутствие депрессии у больных шизофренией влечет за собой психологический дискомфорт и способствует нарастанию социальной декомпенсации [Straussa G., 2012].

Морбогенная гипотеза рассматривает депрессию как неотъемлемый, ядерный компонент шизофрении, по крайней мере, одного из вариантов этого заболевания, наряду с негативным и позитивным симптомокомплексами [Мазо Г.Э. 2005; Hafner H., 2008]. Данные, свидетельствующие о существовании у ряда пациентов депрессивной уязвимости, подкрепляют такую точку зрения [Мазо Г.Э. 2005].

Функциональная значимость депрессии при шизофрении скрыта за ее концептуальным и операциональным совпадением с негативными симптомами, обнаруживаемыми при этом заболевании [Sommers A., 1985]. Такие симптомы, как чувство вины и суицидные мысли свидетельствуют в пользу депрессии, тогда как психомоторная заторможенность, нарушение способности к концентрации внимания, снижение интереса, радости, энергии или мотивации могут быть частью как негативной, так и депрессивной симптоматики [Siris S., 2000]. В то время как ряд авторов сообщают о сильной связи между негативными и депрессивными симптомами при шизофрении [Siris S., 1988, Lindenmayer J., 1989, . Kulhara P., 1989], другие обнаружили более значимую корреляцию между депрессивной и продуктивной симптоматикой [Norman R., 1994, Lysaker P., 1995]. Дальнейшие доказательства были представлены в сообщении о более

выраженном улучшении депрессивной симптоматики по сравнению с негативной в ходе терапии антипсихотиками [Mauri M., 1999].

Помимо прочего, у больных шизофренией, как и во всей популяции, депрессии могут быть проявлением целого ряда соматических заболеваний (анемии, опухоли, инфекции, эндокринные заболевания), могут развиваться на фоне приема различных лекарственных средств (бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, снотворные, индометацин, кортикостероиды), сопровождать течение лекарственных и наркотических зависимостей, алкоголизма. На основании вышеперечисленных концепций можно говорить о «первичной» депрессии у больных шизофренией и вторичных, симптоматических депрессивных состояниях.

Фармакогенная концепция подчеркивает роль нейролептической терапии в формировании депрессии. В 1969 году было высказано предположение о том, что антипсихотики оказывают прямое влияние на развитие «фармакогенной депрессии» [De Alarcon, R., 1969]. Позже была предложена альтернативная гипотеза, в которой предположили, что акинезия, экстрапирамидный побочный эффект антипсихотической терапии, может имитировать депрессию. Этот феномен получил название «акинетической депрессии» [Van Putten., 1978]. Johnson (1981b) определял, что на долю «акинетической депрессии» приходится 10-15% симптомов депрессивного ряда [Johnson, D., 1981b]. Следовало бы ожидать эффективности антихолинергической терапии в таких случаях, но депрессивные симптомы одинаково часто встречаются у пациентов получающих и не получающих антихолинолитики, и антихолинолитическая терапия не эффективна при лечении симптомов депрессии [Johnson, D., 1981a]. С открытием атипичных антипсихотиков возрос оптимизм в отношении того, что симптомы депрессии могут стать мишенью, так же как позитивные и негативные симптомы, для более успешного лечения больных шизофренией [Matthias J. Müller, 2006]. Однако, при использовании атипичных антипсихотиков, которые существенно меньше способствуют развитию неврологических побочных эффектов, депрессивная

симптоматика развивается в процессе терапии в 10–13% случаев [Кинкулькина М.А., 2007, Мазо Г.Э., 2005]. Кроме того, есть данные говорящие о том, что депрессия встречается у пациентов не принимавших антипсихотики [Johnson, D., 1981a]. Сообщалось так же, что после начала нейролептической терапии снижается выраженность депрессии [Hirsch S., 1989], а после ее прекращения увеличивается доля больных, нуждающихся в назначении антидепрессантов [Hirsch, S., 1973]. Существует предположение о связи депрессивных состояний у больных с шизофренией с прямым влиянием антипсихотических препаратов на дофаминовую трансмиссию [Galdi J., 1983].

Антидофаминовая активность антипсихотиков влечет развитие не только ЭПС, но и гиперпролактинемии.

### **Психометрические методы регистрации депрессии у больных шизофренией.**

Оценка депрессии при шизофрении является клинически значимой из-за высокой распространенности депрессии и суицидальности при шизофрении и ее влияния на функционирование [Sanchez-Gistau 2013, Harvey P.D., 2011].

Для оценки тяжести депрессии у пациентов с шизофренией рекомендуется шкала для оценки депрессии Калгари (Calgary Depression Scale for schizophrenia (CDSS) [99 Addington D., 1990, Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations, 1998]. Шкала переведена более на 40 языков [<http://www.ucalgary.ca/cdss>] и широко используется в клинических исследованиях и других научных областях. Вопросы CDSS получены из шкал оценки депрессии Гамильтона (HAM-D) и оценки психического статуса (Present state examination — PSE) [Addington D. 1996, Endicott J., 2002, Collins A., 1996]. Шкала состоит из структурированного интервью, включающего 9 пунктов, каждый из которых оценивается по четырехбалльной шкале (0 – отсутствие, 1- легкая степень, 2 – средняя степень, 3 – тяжелая степень). Оценка обычно занимает 15-20 минут. Общий балл получают, суммируя

баллы всех девяти пунктов. При сумме баллов от пяти и выше, можно говорить о наличии у пациента депрессии [Addington D., 1993].

CDSS имеет отличные психометрические свойства, внутреннюю непротиворечивость, надежность между рэйтерами, чувствительность, специфичность и дискриминантную и конвергентную валидность [Lancon C., 2000, Sarro S., 2004]. Она имеет мало пересечений с позитивными и негативными симптомами и отсутствует корреляция с экстарпирамидными симптомами [Müller M., 2002].

Совмещенные результаты показали, что оценки 4-5 баллов для малой депрессии и 6-7 для большой депрессии демонстрируют диагностическую конгруэнтность CDSS с общепринятым Руководством по диагностике и статистической классификации психических расстройств (DSM-IV) [Bressan R., 1998; Sarro S., 2004].

### **Гиперпролактинемия и депрессия**

В отличие от других гормонов гипофиза, которые в основном контролируются релизинг факторами, секреция пролактина регулируется главным образом ингибирующим фактором – дофамином [Engler, H., 2009]. При связывании дофамина с поверхностным рецептором лактотрофных клеток секреция пролактина подавляется. Когда содержание дофамина снижается, через спинальный афферентный путь секреция пролактина возрастает. Тубероинфундибулярная система регулирует секрецию пролактина через дофаминовые нейроны. Любая блокада дофаминовых рецепторов в тубероинфундибулярной системе способна изменить тормозящий эффект на пролактин и привести к гиперпролактинемии. Типичные антипсихотики неселективны и блокируют все дофаминовые пути, включая тубероинфундибулярный путь, с чем связывают частое развитие гиперпролактинемии при лечении традиционными нейролептиками [Halbreich U., 2003]. Многочисленные исследования атипичных антипсихотиков демонстрируют их значительную безопасность в отношении

нейроэндокринных побочных эффектов. Например, в одном из исследований определяли уровень пролактина у пациентов получающих терапию клозапином. Было обнаружено, что уровень пролактина через 11 часов после последнего приема препарата значимо не отличался от базового уровня. Клозапин вызывал незначительное повышение уровня пролактина в течение 4 часов после его приема, а затем в 95% случаев цифры возвращались к исходному уровню [Peuskens J., 1997]. Подобные исследования в отношении кветиапина [Borison R., 1996], оланзапина [Crawford A., 1996], zipразидона [Ko G., 2000] продемонстрировали, что эти препараты не вызывают развития гиперпролактинемии. Известно, что некоторые атипичные антипсихотики, такие как рисперидон, амисульпирид вызывают повышение уровня пролактина в той же степени, что и традиционные нейролептики. В исследовании при сравнении галоперидола и рисперидона элевация пролактина была значительно выше при применении рисперидона, чем галоперидола [Claus A., 1992]. Однако не во всех случаях возможно объяснить наличие гиперпролактинемии приемом нейролептиков. Имеются данные о том, что первичные пациенты, не принимавшие антипсихотики, так же имеют повышенный уровень пролактина. В исследовании Garcia-Rizo et al. было обнаружено, что впервые диагностированные, не принимавшие антипсихотики пациенты с шизофренией и родственными расстройствами имели более высокий уровень пролактина по сравнению с контрольной группой. В данном исследовании так же определяли уровни кортизола и тиреотропин релизинг гормона, которые были одинаковы в обеих группах, в связи с чем авторы высказывают предположение о возможном наличии уже существующей предрасположенности у этих больных [Garcia-Rizo Clemente, 2012].

Имеются данные, свидетельствующие, что гиперпролактинемия и выраженность гиперпролактин-ассоциированных нейроэндокринных побочных эффектов положительно коррелируют с частотой и тяжестью депрессивной симптоматики у больных шизофренией [Tandon R., 2003]. В

исследовании Brugnoli et al. впервые ассоциированные с гиперпролактинемией побочные эффекты (амеорея, галакторея, гинекомастия) включены в число факторов риска суицида [Brugnoli R., 2012]. Неоднократно сообщалось, что депрессия, тревога и враждебность часто встречаются у женщин с гиперпролактинемией [Sobrinho, L., 1993, Reavley, A., 1997]. Fava et al. обнаружили, что женщины с аменореей на фоне гиперпролактинемии чаще испытывают эти симптомы, чем женщины с аменореей и нормальным уровнем пролактина и женщины с нормальным менструальным циклом [Fava M., 1983]. Buckman описывает те же аффективные симптомы в ответ на повышение уровня пролактина у здоровых женщин [Buckman M., 1985].

При этом, по нашему мнению, недооценивается и тот факт, что повышение пролактина связано с функционированием тиреоидных гормонов, которые играют существенную роль в развитии аффективной патологии.

### **Возможная роль гормонов щитовидной железы.**

Тиреоидные гормоны оказывают значительное влияние на процессы созревания головного мозга, нейропластичность и состояние нейромедиаторных систем, участвуют в регуляции эмоциональной и познавательной сфер [Шабанов П.Д., 2010]. Известно, что изменения психики отмечаются как при гиперфункции так и при гипофункции щитовидной железы [En-Liang Wu, 2013].

Гипотиреоз это клиническое состояние дефицита гормонов щитовидной железы, которое может иметь первичный или вторичный (центральный) генез. Первичный гипотиреоз, который встречается чаще, чем вторичный гипотиреоз, определяется как недостаточная способность щитовидной железы адекватно реагировать на тиреотропный гормон (ТТГ), получаемый в передней доле гипофиза. Первичный гипотиреоз может быть вызван аутоиммунными заболеваниями (болезнь Хашимото), дефицитом йода, или инфильтративным заболеванием, или может быть вызван ятрогенно

хирургическим путем или облучением железы. К субклиническому гипотиреозу относится умеренное увеличение уровня ТТГ в условиях нормальных уровней тироксина (Т4) и трийодтиронин (Т3). Вторичный гипотиреоз определяется как недостаточная стимуляция щитовидной железы гипоталамусом или гипофизом [Kristi R., 2013].

Препараты, часто связанные с развитием гипотиреозидизма, включают литий и амиодарон. Литий оказывает антитиреоидный эффект, который может вызывать гипотиреозидизм на любом этапе лечения, который может не прекращаться после отмены лития. Было так же обнаружено, что вальпроаты и карбамазепин снижают уровень Т4 при долгом приеме [Hennessey J., 1996].

Гипотиреозидизм в 10 раз чаще встречается у женщин, однако с увеличением возраста он становится частым явлением у обоих полов.

Известно, что тиреоидная дисфункция вызывает различные нейropsychиатрические симптомы, такие как депрессия, психозы, когнитивные нарушения. Однако механизм, при помощи которого тиреоидные гормоны вызывают психиатрические нарушения до конца не ясен. В головном мозге активная форма тиреоидного гормона Т3 связывается с ядерными рецепторами, которые широко распространены, и изменяет транскрипцию генов. Предположительно, тиреоидные рецепторы, расположенные в лимбической системе, вызывают психиатрическую манифестацию гипотиреозидизма [Bauer M., 2008].

Депрессивное настроение это хорошо известный и признанный симптом гипотиреозидизма. Клинические симптомы, такие как снижение концентрации внимания, изменение веса, проблема с памятью, снижение энергетического потенциала, являются частыми симптомами депрессии и гипотиреозидизма, поэтому у пациентов с депрессией разумен скрининг тиреоидных гормонов. Около 40% пациентов с гипотиреозидизмом испытывают значимые симптомы депрессии [Pies R., 1995].

Связь между субклиническим гипотиреозидизмом и депрессией более дискутабельна. В некоторых исследованиях была обнаружена более высокая

частота и тяжесть депрессии у пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению с индивидами с эутиреозом [Joffe R., 2013]. Существует также мнение о том, что субклинический гипотиреоз может отрицательно сказаться на лечении депрессии, вмешиваясь в антидепрессивный ответ [Chueire V., 2007].

Гипотиреозидизм может быть представлен так же манией. Не смотря на то что наличие мании не обычно для гипотиреозидизма, был описан ряд подобных случаев [Stowell C. 2005].

В исследовании Duval et al. [Duval, F., 2010] обнаружено, что пациенты с суицидной попыткой демонстрируют более низкий базальный уровень Т4 св. и уменьшенный ТТГ ответ (при нормальном уровне ТЗсв.), в то время как пациенты с отсутствием суицидных попыток в анамнезе демонстрируют нормальные уровни ТЗсв. и Т4св.

В исследовании Maurizio Pompili и коллег [Pompili M., 2012], в которое были включены пациенты с рекуррентной депрессией, биполярным аффективным расстройством, а так же пациенты с психозами (включая шизофрению и шизоаффективное расстройство) было получено, что уровень ТЗсв. существенно ниже у пациентов имевших суицидную попытку, в то время как пролактин был ниже у женщин имевших попытку суицида, по сравнению с женщинами не имевшими таковой. Авторы отмечали тенденцию к снижению уровня ТТГ у пациентов совершивших суицидную попытку.

Было продемонстрировано, что пациенты со стойкими суицидальными мыслями могут иметь низкий уровень ТРГ мРНК в паравентрикулярных ядрах предполагая снижение передачи ТРГ в гипоталамусе для стимуляции продукции и хранения ТТГ в гипофизе, которое может быть вызвано гиперкортизолемией [Alkemade A., 2003].

### **Половые гормоны.**

Несмотря на то, что распространенность шизофрении одинакова среди мужчин и женщин, женщины с шизофренией имеют лучший прогноз, чем



мужчины. У мужчин менее эффективно медикаментозное лечение, чаще случаются рецидивы, больше частота госпитализации, и меньше случаев становления ремиссии. Но в то время как точная патофизиология этих различий не понята, вполне вероятно, что половые гормоны играют важную роль [Ochoa S., 2012].

Половые различия при шизофрении, включают так же возраст начала, течение, симптоматику, развитие и морфологию мозга и побочные эффекты лечения. В работе Zhang и др., (2012) сообщалось, что мужчины демонстрируют больший уход и изоляцию и большую неспособность выполнять свои функции, в то время как женщины имеют более высокие уровни импульсивности, паранойи и аффективной симптоматики, такой как депрессивное настроение и навязчивые мысли. Женщины с шизофренией также склонны проявлять более серьезные позитивные и общие психопатологические симптомы, в то время как мужчины демонстрируют более серьезные негативные симптомы [Zhang X.Y., 2012]. Существование подобных различий свидетельствует о важной роли половых гормонов [Goldstein, J., 1990]. Известно, что возраст дебюта шизофрении меньше у мужчин, в то время как женщины в отличие от мужчин, демонстрируют второй пик заболеваемости в возрасте 50 лет [Häfner, H., 2003]. Было так же отмечено, что женщины в период менопаузы имеют более благоприятное течение заболевания с меньшим количеством негативных симптомов и демонстрируют лучший терапевтический ответ, чем мужчины [Morgan, V.A., 2008, Cotton, S., 2009]. Эти наблюдения дают серьезные основания полагать, что эстроген играет защитную роль в патофизиологии шизофрении [Kulkarni, J., 2012]. Bergemann и его коллеги [Bergemann N., 2007] исследовали влияние фазы менструального цикла и уровень эстрадиола на психотические симптомы, используя Шкалу положительных и отрицательных симптомов (PANSS) и Краткую психиатрическую шкалу (BPRS). Авторы обнаружили существенное улучшение психотических симптомов во время лютеиновой фазы менструального цикла.

На основании клинических и эпидемиологических исследований, а также исследований на животных, были предложены две гипотезы: «гипотеза защитной роли эстрогена» и «гипотеза гипоэстрогенизма» [Riecher-Rössler A., 2011, Riecher-Rössler A. 2009]. Первая гипотеза подтверждает мнение, что эстрогены оказывают положительное влияние на психическое благополучие у женщин с диагнозом шизофрении, и эти женщины будут защищены от начала заболевания между в период между половой зрелостью и менопаузой. Вторая гипотеза предполагает, что женщины с шизофренией имеют фенотип, связанный с нарушением функции эстрогена и половой оси, независимо от использования антипсихотических препаратов. Гипотеза «гипоэстрогенизма» опирается на клинические наблюдения, которые показывают недостаточность половых гормонов у женщин уже до манифестации шизофрении, проявляющуюся нарушениями менструального цикла [Riecher-Rössler A., 2002, Янковская А.Г., 2015].

Считается, что эстроген регулирует эмоциональную реакцию [Amin Z., 2005] и связанную с познавательной деятельностью нейрональную активность у людей [Berman K., 1997]. Эстроген действует в форме 17 $\alpha$ -эстрадиол или 17 $\beta$ -эстрадиол, с помощью классических внутриклеточных эстрогеновых рецепторов (ЭР) ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$ . Эстроген, особенно 17 $\beta$ -эстрадиол, оказывает нейротрофический и нейропротективный эффекты через несколько механизмов вторичных мессенджеров и путем связывания со специфической системой промотеров, известной как ответный элемент для эстрогенов (определенная регуляторная область гена-мишени) [Brown C., 2009]. Эти роли эстрогенов в нейрогенезе и человеческом поведении в отношении эмоций и познания могут соответствовать концепции, что шизофрения рассматривается как нервное и нейродегенеративное заболевание [Fatemi S., 2009, Rund B., 2009]. Эти результаты предполагают наличие дифференцированных ролей у ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$ . ЭР $\alpha$  могут обеспечивать эмоциональную функцию и нейроэндокринную модуляцию, а ЭР $\beta$  могут быть вовлечены в познание и декларативную память. Потенциальная роль

ЭРβ в когнитивной функции также поддерживает их причастность в манифестации и клинических проявлениях шизофрении. В самом деле, пациенты с ранним началом шизофрении демонстрируют больше когнитивных нарушений, чем пациенты с поздним началом [Bellino S., 2004]. В исследовании корейских ученых [Jung-Ah Min, 2012], направленном на изучение полиморфизма генов ЭРα и ЭРβ был показан вклад расхождений ЭРα и ЭРβ генов в патофизиологии шизофрении.

Известно, что ДГЭА и его сульфид сложный эфир DHEA-S продуцируются в надпочечниках в качестве предшественников при синтезе половых стероидов. Совсем недавно стало ясно, что эти химические вещества оказывают нейробиологическое воздействие на функции центральной нервной системы и мозга. Полагают, что эти гормоны действуют в качестве посредников для восстановления функций, таких как нейропротекция, нейрогенез, выживание нейронов, антиоксидантные и анти-воспалительные процессы [Patil C., 2012].

### **Стресс.**

Несмотря на то, что шизофрения и рекуррентное депрессивное расстройство - разные заболевания, они имеют общие не только клинические, но и биологические характеристики. Оба заболевания сопровождаются когнитивными и нейро-структурными изменениями, указывающими на процесс нейропрогрессии [Noto C., 2015]. Шизофрения и депрессивное расстройство имеют значительные сходства иммуно-воспалительных путей, в том числе повышенные уровни провоспалительных цитокинов и Th1 цитокинов [Leonard B., 2012, Anderson G., 2012, Noto C., 2014], а так же имеют сходства других биологических путей, таких как активация оксидативного и нитрозативного стресса, снижение уровня антиоксидантов и активация триптофана катаболического пути через индукцию индоламин-2,3-диоксигеназы [Noto C., 2015].

Общее звено в патогенезе обоих заболеваний - роль стресса. Это обуславливает интерес к оценке роли гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) в развитии депрессии при шизофрении.

Стрессовые жизненные события играют важную роль в проявлении различных психических заболеваний, включая шизофрению [Czéh B., 2008]. Было высказано мнение, что изменения в функции префронтальной коры в результате тяжелого или хронического стресса, вероятно, способствуют развитию основных симптомов шизофрении [Arnsten A., 2009]. ГГНО является ключевым компонентом системы стресс-реакции [Belsky J., 2009]. Кортизол - основной гормон, высвобождаемым ГГНО в ответ на стресс поддерживает гомеостаз различных физиологических систем [Peters A., 2007]. Повышенный уровень кортизола в крови, наблюдаемый при шизофрении и биполярном расстройстве, был предложен в качестве эндофенотипического маркера болезни [Cheng T., 2009]. Некоторые данные показали, что именно депрессивная фаза связана с повышением уровня кортизола [Maj M., 2008], а фаза мании с отсутствием дисфункции кортизола [Swann A.б 1992].

Дисфункция ГГНО играет центральную роль и в патофизиологии депрессивного расстройства [Knorr U., 2010, Weinstein A., 2010]. В ряде исследований сообщается о положительной корреляции депрессии с уровнем кортизола [Oldehinkel A., 2010]. В исследовании Wei J. и коллег [Wei J., 2015] обнаружено, что уровни кортизола у пациентов с текущим первым депрессивным эпизодом были значительно выше, чем у здоровых людей, и пациентов, перенесших повторные депрессивные эпизоды.

Хронический стресс уменьшает экспрессию многих генов в префронтальной коре, которые участвуют в синаптической пластичности, прогрессии клеточного цикла и сигнализации ядерных рецепторов [Karssen A. 2007, Sandi C., 2005].

Было установлено, что у животных воздействие стресса в начале жизни вызывает относительное уменьшение экспрессии BDNF и последующую

нейрональную атрофию и дегенерацию в гиппокампе и коре головного мозга, которая может сохраняться в зрелом возрасте [Roceri M., 2004, Song L., 2006]. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) играет очень важную роль как в развитии, так и пластичности мозга. В настоящее время уровень BDNF рассматривают в качестве одного из базовых маркеров нейродегенерации [Kocabas N., 2011, Honea R., 2013], что ставит вопрос о возможном влиянии депрессии на течение шизофренического процесса.

### **Роль BDNF.**

Хорошо известно, что такие нейротрофические факторы как фактор роста нервов (NGF), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), нейротрофин 3 (NT-3) и нейротрофин 4/5 (NT-4/5) способствуют росту, дифференцировке и выживанию нервных клеток при развитии, а так же участвуют в сохранении и пластичности взрослых нейронов [Huang E., 2001, Lewin G., 1996, Maisonpierre P., 1990]. Таким образом, первичные изменения в деятельности этих молекул могут привести к нежелательным изменениям в корковой схеме и синаптической передаче в развивающемся мозге, которые затем могли бы привести к нейронной дисфункции, лежащей в основе психических расстройств [Favalli G., 2012].

BDNF синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме как белковый предшественник с молекулярной массой 32 кДа и аминокислотной последовательностью в 249 аминокислотных остатков. Эффекты нейротрофинов осуществляются при их взаимодействии с тирозинкиназными рецепторами - Trk-A, Trk-B, Trk-C. В то же время все названные выше нейротрофины взаимодействуют с «универсальным» p75NTR. BDNF предпочтительно взаимодействует с Trk-B. BDNF, способный связываться с Trk-B или с p75NTR, запускает внутриклеточный сигнал, ведущий к выживанию или, напротив, гибели клетки [Гомазков О.А., 2011]. BDNF способствует росту и развитию незрелых нейронов, улучшает выживаемость и функции взрослого нейрона и помогает поддерживать синаптические

соединения. Поскольку BDNF имеет важное значение для выживания нейронов, снижение его уровня может способствовать клеточной атрофии, а в некоторых случаях может даже привести к гибели клеток [Kozisek M., 2008].

Дофамин значительно вовлечен в патофизиологию и лечение шизофрении и существует несколько известных взаимодействий между BDNF и системой дофамина. BDNF снижает потери тирозин гидроксилазы, маркера дофаминергических нейронов, в культурах клеток эмбриональных крыс и вентральной части среднего мозга человека, а также защищает дофаминергические нейроны от нейротоксических агентов, таких как 6-гидроксидофамин (6-OHDA) и 1-метил-4-фенилперидин (MPPp) [Spenger C., 1995, Spina M., 1992]. BDNF также улучшает выживаемость нейронов дофамина в культуре [Höglinger G., 1998, Sauer H., 1993] и регулирует высвобождение мРНК рецепторов D1 и белка [Koster A., 2008] и экспрессию D5 рецептора в развивающихся стриарных астроцитах [Brito V., 2004]. Сообщается так же о генетической связи между индуцированной антипсихотиками поздней дискинезией и взаимодействием между видами генов BDNF и D3 рецепторов [Zai C., 2009].

Известно, что BDNF свободно проникает через гематоэнцефалический барьер [Pan W., 1998]. В соответствии с этим наблюдением, было показано, что уровни BDNF в сыворотке сильно коррелируют с концентрацией в ЦНС [15]. В обзоре Favalli G. соавторов (2012) [Favalli G., 2012] сообщается, что большинство исследований показали значительное снижение в сыворотке крови уровня BDNF у хронических и получающих лечение пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми добровольцами. Аналогично, заметное снижение сывороточного уровня BDNF было также найдено у не получавших лечение пациентов с первым эпизодом шизофрении по сравнению со здоровыми субъектами. Green et al. (2011) в своем метаанализе обнаружили снижение уровня сывороточного BDNF и у пациентов получавших и не получавших медикаментозное лечение [Green M., 2011].

Что касается депрессии, в прошлом исследования в значительной степени были сконцентрированы в области регулирования серотонина и норадреналина, ферментах, транспортерах и рецепторах, которые модулируют эти моноаминовые системы. Недавние исследования выявили изменения внутриклеточных путей передачи сигнала и генов-мишеней, которые способствуют возможной причине депрессии. Исследования нейротрофических факторов, в частности BDNF, имели особый интерес и привели к формированию нейротрофической гипотезы депрессии [Duman, R., 2004]. Несколько сообщений, показывают, что уровень в сыворотке BDNF, значительно уменьшается у пациентов с депрессией [Karege, F., 2002, Shimizu E., 2003]. Это снижение в сыворотке крови уровня BDNF отрицательно коррелирует с результатами шкалы депрессии Монтгомери-Асберга, то есть в зависимости от тяжести симптомов депрессии [Karege, F., 2002]. Кроме того, имеются сообщения, демонстрирующие, что лечение антидепрессантами может обратить этот эффект [Aydemir O., 2005, Gonul A., 2005, Gervasoni N., 2005].

Исследования показали, что у пациентов с депрессией сокращается объем гиппокампа и префронтальной коры [Sheline Y., 2003, Duman R., 2004]. Снижение объема лимбических областей мозга, участвующих в аффективных расстройствах, в частности депрессии, может быть вызвано снижением трофической поддержки. Посмертный анализ гиппокампа показывает, что экспрессия BDNF уменьшается у пациентов с депрессией совершивших самоубийство и увеличивается у пациентов, получавших антидепрессанты на момент смерти [Dwivedi Y., 2003, Karege F., 2005]. Таким образом, депрессия может оказывать влияние на процесс нейродегенерации, что проявляется снижением уровня BDNF и уменьшением объема гиппокампа.

### **Роль иммунной системы, оксидативного и нитрозативного стресса.**

Свободные радикалы являются высоко реактивными химическими частицами, образующимися в ходе нормальных метаболических процессов и,

при их избытке, могут повреждать липиды, белки и ДНК, вызывая клеточную дисфункцию или смерть [Lohr J.B., 1995]. Окислительный стресс (ОС) представляет собой нарушение равновесия между прооксидантными процессами и системой антиоксидантной защиты в пользу первого [Yao, J.K., Keshavan, 2011]. Несбалансированное накопление окисленных белков в головном мозге потенцирует нейродегенерации и ухудшает когнитивные функции [Radak, Z., 2007]. Многочисленные исследования подтвердили, что накопление окислительного повреждения, такого как окисленные белки и липопероксиды в мозгу взрослых млекопитающих лежит в основе молекулярного старения мозга и нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и болезнь Хантингтона [Federico A., 2012].

У пациентов, страдающих шизофренией наблюдается аномальная активность критических антиоксидантных ферментов [Zhang X., 2003], снижение уровня антиоксидантов [Chittiprol S., 2010], а также повышение уровня перекисного окисления липидов в плазме крови, красных кровяных клетках и цереброспинальной жидкости [Padurariu M., 2010].

Современные концепции депрессии при шизофрении сосредоточены на нарушении регуляции иммунной системы, цитокинов, окислительного и нитрозативного стресса (O & NS), а также катаболитов триптофана (TRYCAT) [Anderson G., 2013, Maes M., 1990, Smith R., 1995]. Это ставит возникновение депрессии при шизофрении в один ряд с нейродегенеративными/нейровоспалительными заболеваниями, при которых обнаружены высокие показатели депрессии, включая болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, инсульт, все из которых связаны с иммуно-воспалительными и O & NS изменениями в течение заболевания, и имеют очень высокий уровень сопутствующей депрессии [Maes M., 2011b].

Цитокины представляют собой белки, вовлеченные в активацию, координацию и супрессию иммунного ответа. Их нейромодуляторное действие имеет важное значение для регуляции нейропластичности,



клеточной устойчивости и апоптоза [Bauer S., 2007]. Макрофаги активируются в ходе врожденного иммунного ответа в двух функционально различных состояниях (M1 и M2), производя различные цитокины. M1 макрофаги производят провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (IL) -1, ИЛ-6, ИЛ-12 и фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , стимулирующий клеточный ответ. M2 макрофаги производят отрицательные иммунорегуляторные цитокины, такие как IL-10 и трансформирующий фактор роста (TGF)  $\beta$  [Maes, M., 2012b.]. В ходе адаптивного иммунного ответа Т-лимфоциты дифференцируются в Т-хелперы (Th) 1, Th17, Т регуляторные (Treg) и Th2 клетки.

Проведенный недавно мета-анализ показал, что шизофрения сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов, указывая на активацию M1 и увеличение уровня Th1- подобных цитокинов, что указывает на активацию Т-клеток [Miller B., 2011].

В своем исследовании Noto С. и его коллеги (2015) изучали специфический профиль цитокинов у пациентов с первым эпизодом шизофрении с наличием депрессивной симптоматики и без нее. Цитокиновый профиль пациентов с депрессивными симптомами отличался от такового у пациентов без депрессии и контрольной группы. Пациенты с первым психотическим эпизодом с умеренной или тяжелой степенью депрессии имели более высокие уровни IL-4 и TNF-alpha, так же имелась тенденция к более высоким уровням IL-17. Авторы полагают, что наличие симптомов депрессии может объяснить повышенный уровень IL-6 и TNF alpha у пациентов с первым психотическим эпизодом по сравнению с группой здоровых людей. Эти данные позволили им предположить, что наличие симптомов депрессии вызывает сдвиг цитокинового профиля у больных с первым психотическим эпизодом, что указывает на активацию M1 и Th2 (повышенный уровень IL-4) [Noto С., 2015].

Существует ряд исследований подтверждающих, что оксидативный стресс взаимодействует с системой мозгового нейротрофического фактора (BDNF).

Некоторые доклинические и клинические исследования демонстрируют комплексное и реципроктное взаимоотношение между нейротрофинами, антиоксидантными ферментами и окислительным стрессом. Так в исследовании, проводимом на крысах, было показано, что регулярные физические нагрузки улучшают память, снижают уровень активных форм кислорода, а также увеличивают продукцию BDNF и фактора роста нервов [Radak, Z., 2007]. He and Katusic (2012) сообщили, что BDNF защищает циркулирующих ангиогенных клеток путем повышения экспрессии марганцевой супероксиддисмутазы (MnSOD), тем самым повышая их антиоксидантную способность [He T., 2012].

В недавнем исследовании Zhang X. и коллег (2015) было обследовано 164 пациента с шизофренией. У пациентов определяли уровни BDNF, а так же параметры окислительного стресса (супероксид дисмутаза (SOD), глутатион пероксидаза (GSH-Px) и каталаза (CAT)). Исследователи сделали три основных вывода. его исследование было три основные выводы. (1) Наблюдалось значительное снижение сывороточного уровня BDNF, а также антиоксидантной активности ферментов SOD и GSH-Px в плазме. (2) Обнаружена значимая отрицательная корреляция между BDNF и SOD для пациентов, но не в контрольной группе. (3) Взаимодействие BDNF и окислительного стресса было связана с клиническими фенотипами шизофрении, в том числе клинической психопатологией, депрессивными симптомами (положительная корреляция между уровнем BDNF и факторами депрессии (G2, G3, G6) по шкале PANSS) и нарушением познавательной деятельности [Zhang X., 2015].

### **Генетический аспект.**

Существует ряд исследований, в которых сообщается о связи наследственной отягощенности психическими расстройствами и присутствия депрессивных нарушений. Высокая распространенность депрессии при психозе может

свидетельствовать о параллелизме молекулярной патофизиологии, что подчеркивается при обоих состояниях.

В некоторых исследованиях сообщалось, что наследственная отягощенность любым психическим расстройством [Bottlender R., 2000], униполярным психическим расстройством [Kendler K., 1983, Subotnik K., 1997] или биполярным психическим расстройством [Kendler K., 1983] повышает риск развития депрессии у пациентов с шизофренией, в то время как в других исследованиях эта связь не подтверждалась [Zisook, S., 1999]. Основываясь на результатах этих исследований, было высказано предположение, что генетический фон у пациентов с шизофренией с депрессией и без депрессии может различаться [Bottlender, R., 2000].

Sern-Yih Cheah и коллеги [Cheah S-Y., 2015] занимались изучением гена NOS1AP, кодирующего адаптерный белок синтазы оксида азота-1, который связывается с сигнальной молекулой нейрональной синтазы оксида азота, который участвует в передаче нисходящих глутаматергических сигналов в постсинаптическом уплотнении. NOS1AP конкурирует с PSD-95 (белок постсинаптической плотности 95) за связывание pNOS, таким образом уменьшая взаимодействие между PSD-95 и pNOS и изменяя производительную активность NO [Freudenberg, F., 2015]. Изменения в клеточном уровне NO связаны с различными психическими заболеваниями, такими как депрессия, шизофрения, биполярное расстройство и когнитивных нарушения.

Настоящее исследование проверило связь между девятью NOS1AP однонуклеотдными полиморфизмами (ОНП) и различными фенотипами депрессии у пациентов с шизофренией. Эти ОНП показывают ассоциацию с несколькими формами депрессии при шизофрении и более распространены у мужчин [Cheah S-Y., 2015].

## **ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

### **Критерии включения больных в обследование, формирование выборки.**

Настоящее исследование выполнено в отделении биологической терапии психически больных (руководитель – д.м.н., профессор М.В. Иванов) Научно–исследовательского Психоневрологического Института им. В.М. Бехтерева (директор – д.м.н., профессор Н.Г. Незнанов).

Изучаемую выборку составили пациенты, из числа прошедших стационарное лечение в отделении биологической терапии НИПНИ им. В.М. Бехтерева в период с 2010 по 2013 гг. В исследование включались пациенты следующих диагностических категорий:

- Верифицированный диагноз шизофрения (F 20) (Согласно диагностическим критериям МКБ -10).
- Верифицированный диагноз рекуррентное депрессивное расстройство (F 33) (Согласно диагностическим критериям МКБ -10)

Были разработаны следующие критерии включения:

- Мужчины и женщины старше 18 лет, подписавшие информированное согласие для участия в исследовании.
- Для пациентов с биполярным аффективным расстройством, наличие актуального эпизода депрессии.

Критерии исключения:

- Наличие серьезной соматической и эндокринологической патологии (сердечно–сосудистые, неврологические заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения).
- Беременность и период лактации
- Высокий суицидальный риск.
- Употребление ПАВ.
- Женщины, принимающие КОК и гормонозаместительную терапию в период постменструального перехода.

- Регистрация актуальных маниакальных или смешанных эпизодов у пациентов с биполярным аффективным расстройством.
- Применение ЭСТ в период исследования.

В соответствии с критериями включения в исследование было включено 99 пациентов.

Для оценки гормонального статуса пациентов с наличием депрессивной симптоматики при шизофрении были отобраны 51 пациент с диагнозом шизофрения (F 20). Отдельно были выделены группы пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным аффективным расстройством для использования их в качестве групп сравнения.

В проспективный анализ был включен 51 пациент с диагнозом шизофрения по МКБ-10, среди обследованных, 54,9 % (28 пациентов) мужчины и 45,1 % (23 пациента) женщины. Возраст больных распределялся в диапазоне от 18 до 64, средний возраст  $31,00 \pm 11,14$  лет, значимых отличий от нормального распределения нет. Возраст мужчин  $27,71 \pm 9,88$  лет, женщин  $35,00 \pm 11,47$  лет. Средний возраст дебюта заболевания у мужчин  $21,96 \pm 6,84$  лет, у женщин  $27,04 \pm 10,42$  лет. Полученные цифры соответствуют литературным данным о том, что распространенность шизофрении сходна у обоих полов, однако заболеваемость несколько выше среди мужчин [McGrath J. 2008] для которых характерно более раннее начало болезни, достигающее пика в промежутке между серединой подросткового возраста и 25 годами [Hafner, H. 2003].

При оценке длительности течения заболевания было получено, что средняя длительность заболевания у обследованных пациентов составила  $6,64 \pm 6,95$  лет.

Была проведена оценка наследственной отягощенности процессуальными, аффективными и эндокринологическими заболеваниями, получены следующие данные: 23,53 % (12 пациентов) имели отягощенную наследственность процессуальным заболеванием, 3,92% (2 пациента)

аффективными заболеваниями, 39,22% (20 пациентов) эндокринными заболеваниями.

6 (11,76 %) пациентов имели в анамнезе родовую травму, 24 (47,06 %) черепно-мозговую травму, у 27 (52,94 %) пациентов был наркоз, 18 (35,29 %) употребляли наркотики, 9 (17,65 %) злоупотребляли алкоголем.

В проспективный анализ было включено 48 пациентов с диагнозом рекуррентное депрессивное расстройство по МКБ-10. Среди обследованных 33,3% мужчин (16 пациентов) и 66,7% женщины (32 пациента). Возраст больных распределялся в диапазоне от 23 до 72 лет, средний возраст  $44,8 \pm 13,45$  лет, соответствует нормальному распределению. Средний возраст мужчин составил  $42,06 \pm 13,49$  лет, средний возраст женщин  $46,09 \pm 13,43$  лет.

#### **Методы обследования.**

В качестве методов обследования использовались:

- Клинико-анамнестический метод
- Антропометрический метод
- Лабораторный метод
- Клинико-статистический

Для обследования пациентов была разработана специальная карта, в которой проводилась оценка демографических показателей, наследственной отягощенности, злоупотребления алкоголем и ПАВ, длительности болезни и числа обострений, наличия депрессивных нарушений в анамнезе и дебюте заболевания, наличия сопутствующей соматической патологии, проводимая психофармакотерапия, фиксировалось изменение массы тела в процессе лечения.

С отобранными пациентами проводилось клиническое интервью.

В связи с тем, что целью работы являлось изучение фоновых гормональных показателей и оценка их динамики у больных с параноидной шизофренией в процессе фармакотерапии с учетом возрастного и полового факторов, наличия в клинической картине депрессивной симптоматики и влияния

лечения на гормональные показатели, обследование больных проводилось дважды – при включении в оценку и через 6 недель терапии.

Определение наличия и тяжести депрессивной симптоматики производилось при помощи Шкалы депрессии при шизофрении Калгари (CDSS), которая была специально разработана профессором Дональдом Эддингтон и его коллегами для оценки тяжести депрессии у пациентов с шизофренией [Addington D., 1996, 1993]. Шкала состоит из структурированного интервью, включающего 9 пунктов, каждый из которых оценивается по четырех бальной шкале (0 – отсутствие, 1- легкая степень, 2 – средняя степень, 3 – тяжелая степень). Общий балл получают, суммируя баллы всех девяти пунктов. При сумме баллов от пяти и выше, можно говорить о наличии у пациента депрессии [Addington D., 1993]. Преимуществом CDSS является возможность отделить депрессивную симптоматику от негативной и экстрапирамидной, что подтверждается рядом проведенных исследований [Addington D., 1996, Collins A., 1996, Kontaxakis, 2000].

Учитывая, что одной из гипотез патогенеза депрессии при шизофрении является фармакогенная, которая предполагает связь депрессии с экстрапирамидной симптоматикой, вызванной приемом антипсихотиков, необходимо было оценить неврологический статус обследованных больных. В пилотном исследовании мы оценивали неврологическую симптоматику по нескольким шкалам, однако достоверная связь с депрессивной симптоматикой была получена только для такого симптома, как акатизия. Поэтому для основного исследования была выбрана шкала Барнса для оценки акатизии [Barnes T.R., 1989]. Она состоит из четырех пунктов, в которых оценивается наличие и тяжесть фармакогенной акатизии. Данная шкала наиболее широко используется для комплексной оценки акатизии, включая объективную и субъективную оценку и, вместе с тем, общую клиническую оценку акатизии.

Так же была использована Шкала оценки побочного действия (UKU) [Lingjaerde O., 1987] для оценки переносимости лекарств, которая включает

в себя три части: психические побочные эффекты, неврологические побочные эффекты, вегетативные побочные эффекты и другие побочные эффекты, среди которых характерные для гиперпролактинемии побочные эффекты, такие как нарушение менструального цикла, галакторрея, нарушения сексуальной функции и головные боли.

Для оценки психопатологической симптоматики у больных шизофренией, особенно для выявления и регистрации позитивных и негативных симптомов, применялась шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS) [Kayetal, 1987].

Шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS) представляет собой 30-балльную рейтинговую шкалу, разработанную Kayetal. (1987) для оценки выраженности симптомов шизофрении. Пункты шкалы первоначально были сгруппированы на позитивные симптомы (7 пунктов), негативные симптомы (7 пунктов) и общая психопатология (16 пунктов). По каждому пункту выставляется оценка от 1 (симптом отсутствует) до 7 (симптом максимально выражен). Несколько факторно-аналитических исследований показали, что пятифакторная модель лучше отражает структуру PANSS при оценке шизофрении. В этих исследованиях позитивные (P1, P3, P5 и G9) и негативные (N1, N2, N3, N4, N6 и G7) симптомы представляют меньшие группы пунктов, и последовательно появляются три других фактора, фактор дезорганизованный/конкретный (P2, N5 и G11), фактор возбуждения (P4, P7, G8 и G14) и депрессивный фактор (G2, G3 и G6) [Wallwork R.S., 2012]. В соответствии с целями исследования при анализе результатов шкалы PANSS проводилась оценка фактора депрессии согласно пятифакторной модели.

Для проведения интервью использовался структурированный клинический опрос по шкале PANSS (SCI-PANSS) [Kayetal, 1992].

Изменения метаболического статуса фиксировались с помощью регистрации антропометрических показателей: вес тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), объем талии (ОТ); определение уровней глюкозы, лептина, инсулина.



Вес измерялся на одних электронных весах, прошедших калибровку. Для измерения окружности талии использовалась специальная сантиметровая лента с регулятором натяжения, измерение проводилось в положении стоя в конце выдоха. Лента располагалась горизонтально параллельно полу на уровне *crista iliaca*.

Оценка гормонального статуса производилась при помощи определения уровней кортизола, пролактина, тестостерона, эстрадиола E2, тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3 св.), тироксина (Т4 св.), соматотропного гормона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС-сульфата).

Забор образцов венозной крови у всех обследуемых больных производился натощак, в период с 9 до 10 часов утра.

Образцы крови забирались из локтевой вены в вакуумные пластиковые пробирки S-Monovette фирмы Sarstedt (Германия). Кровь обрабатывалась традиционным способом (центрифугирование при 3000 об/мин., 15 минут). В день забора крови в клиничко-диагностической лаборатории НИПНИ им. В.М.Бехтерева (зав. лабораторией к.б.н. Н.А. Соколян) в сыворотке крови исследовались уровни: глюкозы – ферментативным глюкозо-оксидазным методом; общего холестерина – ферментативным методом путем гидролиза и окисления эфиров холестерина; ЛПВП, ЛПНП – ферментативным методом; триглицеридов – ферментативным методом с применением липазы. Биохимические исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 400 (Япония) с применением реактивов Randox (Великобритания). Гормональные исследования проводились с применением иммунохемилюминесцентного анализатора Access 2 (BeckmanCoulter, Германия) и иммуноферментного анализатора BioTec (США). Исследовались концентрации кортизола, пролактина, инсулина, тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3 св.), тироксина (Т4 св.), эстрадиола E2, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА) (наборы фирмы BeckmanCoulter, Германия), лептина, СТГ определяли в ИФА с применением наборов “DRG” (Германия).

В процессе обработки результатов производилось вычисление коэффициента атерогенности (КА;  $КА = (\text{общий холестерин} - \text{холестерин ЛПВП}) / \text{холестерин ЛПВП}$ ), индекса массы тела (ИМТ;  $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$ ).

Полученный материал обрабатывался на ЭВМ. Математико-статистический анализ полученных результатов проводился с использованием компьютерной обработки на основе пакетов прикладных программ STATISTICA version 6.0 фирмы StatSoft, Inc.(USA). Вычислялись средние показатели (M) и их стандартные отклонения (DS). Статистическая достоверность различий (p) для выборок с нормальным распределением и гомогенностью дисперсий, которая определялась с помощью теста Левена, рассчитывалась на основе t-критерия Стьюдента.

Анализ взаимосвязи между двумя признаками выполнялся с использованием корреляционного анализа Пирсона. Для определения влияния независимых показателей на зависимые переменные использовался дисперсионный анализ. Учитывались результаты со степенью достоверности не ниже 95% ( $p < 0,05$ ).

### **ГЛАВА 3. Результаты исследования.**

#### **Депрессия у пациентов с шизофренией.**

Нарушения в сфере аффективных переживаний и выразительности долгое время считались кардинальной особенностью шизофрении и часто на несколько лет предшествовали началу психоза [Hafner, H., 1999]. В противоположность этим аффективным нарушениям (негативные симптомы), у пациентов с шизофренией часто проявляются симптомы настроения. Они демонстрируют повышенное эмоциональное возбуждение и реактивность в сочетании с положительными симптомами, феномен, называемый «эмоциональный парадокс» шизофрении (Alemanand Kahn, 2005). [Tandon et al., 2009].

Частота возникновения депрессивных симптомов при шизофрении колеблется, по данным разных авторов, в широких пределах от 30% до 70%

[Majadasetal., 2012; Peitletal., 2016]. Депрессия при шизофрении имеет важное клиническое значение, поскольку ее присутствие связано с неблагоприятным прогнозом, ухудшением качества жизни, нарушением работоспособности, ухудшением психосоциального функционирования, большим риском рецидива и повышенным риском самоубийства [Tandon et al., 2009].

При анализе депрессии при шизофрении был обследован 51 пациент получающий лечение по поводу актуального психотического эпизода.

У 62,7% (32 пациента) обследованных больных, среди которых 59,4% (19 человек) мужчин и 40,6% женщин (13 человек), была выявлена депрессия при первом обследовании. Через 6 недель антипсихотической терапии депрессия выявлялась лишь у 15,7% пациентов (8 человек), среди которых 62,5% женщин (5 человек) и 37,5% мужчин (3 человека). Таким образом, полученные данные продемонстрировали высокую распространенность депрессии у пациентов с шизофренией. Полученные результаты совпадают с данными литературы о частоте возникновения депрессии при шизофрении [Majadasetal., 2012; Peitletal., 2016]. Кроме того, значимое уменьшение депрессии через 6 недель терапии свидетельствует в пользу мнения о том, что депрессия является неотъемлемым компонентом шизофрении наряду с негативным и позитивным симптомокомплексами [Мазо 2005, Hafner 2008].

**Таблица 1. Сравнение групп пациентов с депрессией и без депрессии в начале лечения в зависимости от возраста, количества приступов, длительности заболевания и возраста дебюта.**

	Пациенты с депрессией	Пациенты без депрессии	р
Возраст на момент обследования	32,81±12,07	27,95±8,82	0,13
Количество	2,17±2,00	2,26±1,62	0,86

приступов в анамнезе			
Длительность заболевания	6,99±6,6	6,05±7,64	0,64
Возраст дебюта заболевания	25,69±10,13	21,84±5,9	0,14

**Таблица 2. Сравнение групп пациентов с депрессией и без депрессии через 6 недель терапии в зависимости от возраста, количества приступов, длительности заболевания и возраста дебюта.**

	Пациенты с депрессией	Пациенты без депрессии	Р
Возраст на момент обследования	29,38±7,6	32,34±12,01	0,21
Количество приступов в анамнезе	1,57±1,4	2,32±1,99	0,38
Длительность заболевания	9,34±8,51	6,32±6,85	0,37
Возраст дебюта заболевания	20,00±5,23	25,89±9,54	0,09

Как видно из Таблицы 1 и 2, возраст пациентов, количество приступов в анамнезе, длительность заболевания и возраст дебюта заболевания в начале лечения и через 6 недель терапии значимо не отличались в двух группах. Данные литературы по этому вопросу противоречивы. Так одни авторы утверждают, что пол, возраст, длительность заболевания значимо не отличаются в группах пациентов с депрессией и без депрессии [С. Maggini.,

2006], в то время как, другие считают длительность заболевания фактором риска депрессии при шизофрении [El Khouly G.A., 2011].

Таблица 3. Структура депрессии при шизофрении на основании шкалы Калгари



В структуре депрессии при шизофрении до начала терапии в наибольшей степени представлена высказываемая депрессия, наблюдаемая депрессия и безнадежность. В процессе терапии все компоненты депрессии подвергаются редукции. В большей мере редуцируется высказываемая депрессия и безнадежность.

### **Влияние уровней гормонов на развитие депрессии при шизофрении**

Поскольку целью исследования является определение влияния уровней гормонов на развитие депрессии у пациентов с шизофренией, был проведен анализ эндокринного статуса в обеих группах пациентов.

Учитывая, что на показатель уровней гормонов существенно может влиять пол пациентов, мужчины и женщины были проанализированы отдельно.

**Таблица 4. Влияние уровня гормонов на развитие депрессии у мужчин.**

	<b>Пациенты с депрессией</b>	<b>Пациенты без депрессии</b>	<b>Значение t-критерия</b>	<b>Уровень статистической значимости, р</b>
Кортизол до лечения	465,3878±164,30 31	442,8933±84,185 9	0,38367	0,704468
Кортизол через 6 недель	491,0667±269,31 94	439,3989±108,00 78	-0,62419	0,017705
Пролактин до лечения	460,1789±358,57 60	750,0875±382,54 73	-1,88225	0,071492
Пролактин через 6 недель	557,2000±550,24 82	643,0579±427,32 19	0,31326	0,757323
ТТГ* до лечения	1,4447±0,7644	2,1322±0,6825	-2,29552	0,030020
ТТГ через 6 недель	1,5533±0,8367	1,6858±0,9141	0,23516	0,816473
Т3 до лечения	4,9316±0,5937	4,7833±0,7756	0,55929	0,580751
Т3 через 6 недель	5,0033±1,4251	5,1289±1,0490	0,18508	0,816473
Т4 до лечения	10,9668±2,4590	9,8244±2,3035	1,17036	0,252471
Т4 через 6 недель	11,5133±3,4541	9,9305±1,5720	-1,37822	0,183361
Эстрадиол до лечения	173,8912±65,625 86	136,7567±66,156 30	1,368958	0,183689
Эстрадиол через 6 недель	216,4667±36,881 61	152,2558±62,924 52	-1,69926	0,104773
ДГЭАС до	9,840556±3,5876	10,96444±4,9030	0,678864	0,503461

лечения	17	25		
ДГЭАС через 6 недель	9,640000±1,6336 46	10,54684±4,4983 54	0,339566	0,737724
Тестостеро н свободный до лечения	81,50500±98,127 41	50,22429±30,803 89	0,816395	0,423439
Тестостеро н через 6 недель*	211,3567±126,43 22	54,16188±34,179 04	-4,63056	0,000239
Инсулин до лечения	9,805556±6,0663 90	6,961111±4,6466 45	1,232954	0,229062
Инсулин через 6 недель	12,7067±10,3012	10,87211±13,392 15	-0,22514	0,824151
Лептин до лечения	5,971067±5,6539 72	5,247143±5,3415 94	0,284340	0,779073
Лептин через 6 недель	4,7150±2,0616	4,94857±4,55537	0,08524	0,933199

\*- результат достоверный,  $p < 0,05$

**Таблица 5. Влияние уровня гормонов на развитие депрессии у женщин.**

	Пациенты с депрессией	Пациенты без депрессии	Значени е t- критери я	Уровень статистическо й значимости, р
Кортизол до лечения	440,538±158,949	387,310±120,506 5	0,88040	0,388609
Кортизол через 6	318,1800±88,849	436,491±260,852 1	0,97823	0,341677

недель				
Пролактин до лечения	1528,062±1010,3 75	1168,350±740,46 43	0,94536	0,355225
Пролактин через 6 недель	890,3800±1047,4 44	1063,657±909,14 42	0,35251	0,728791
ТТГ до лечения	2,181±2,027	2,103±1,9585	0,09254	0,927147
ТТГ через 6 недель	2,4900±3,165	1,956±1,3101	-0,53463	0,599827
Т3 до лечения	4,005±0,777	4,608±0,7699	-1,85367	0,077889
Т3 через 6 недель	4,7920±1,014	4,482±0,7312	-0,73725	0,471023
Т4 до лечения	10,852±1,820	10,230±2,3083	0,72390	0,477116
Т4 через 6 недель	11,7200±2,294	9,719±1,8501	-1,95566	0,067145
Эстрадиол до лечения	409,2862±418,81 34	315,2760±344,98 91	0,574713	0,571592
Эстрадиол через 6 недель	330,3400±214,65 43	381,1233±338,67 08	0,307282	0,762854
ДГЭАС до лечения	5,650909±2,3906 84	6,605000±2,3000 30	- 0,929919	0,364078
ДГЭАС через 6 недель	4,535000±3,5011 00	7,597692±2,6846 42	1,868589	0,081336
Тестостеро н свободный до лечения	14,58000±30,879 40	12,80100±11,032 32	0,173094	0,864235
Тестостеро н через 6	23,65000±32,429 38	21,52091±31,755 63	- 0,114266	0,910773



недель				
Инсулин до лечения	9,12231±6,47249	6,98100±4,15970	0,909153	0,373586
Инсулин через 6 недель	7,972000±3,3980 76	8,821818±9,3009 89	0,195293	0,847969
Лептин до лечения	26,70469±29,405 75	13,70900±14,796 16	1,274210	0,216510
Лептин через 6 недель*	56,95100±40,546 13	18,06573±16,139 13	-2,76597	0,016041

\*- результат достоверный,  $p < 0,05$

При сравнении средних показателей уровня гормонов, представленного в таблице 3, было выявлено, что у мужчин с депрессией значимо ниже уровень тиреотропного гормона в начале лечения.

Оценка гормонов щитовидной железы у пациентов с шизофренией представляет собой особую проблему. Часто гетерогенность пациентов, в том числе многих со сложной историей приема антипсихотических препаратов, делает невозможным «чистое» базальное определение тиреоидных гормонов в состоянии болезни. Дерегулирование гипофизарно-тиреоидной оси по-прежнему представляет интерес, учитывая взаимодействие между гипофизарно-тиреоидной и допаминергической осями, серотонинергическими, глутаматергическими и ГАМКергическими системами, связанными с миелинизацией и провоспалительным ответом, которые играют весомую роль в патогенезе шизофрении [Santos N.C., 2012]. Одно недавнее исследование показало, что у пациентов с психическими расстройствами, особенно с депрессией, повышена частота развития заболеваний щитовидной железы [Lobo-Escolar A., 2008]. Однако в этом исследовании участвовали только лица в возрасте старше 55 лет, ограничивающие обобщаемость результатов для общего населения. Другое

крупное исследование пациентов с рецидивирующим рекуррентным депрессивным расстройством показало, что у этих пациентов чаще встречаются нарушения работы щитовидной железы, чем у контрольных групп [Farmer A., 2008 ].

Так же у мужчин с депрессией значимо выше уровень тестостерона через 6 недель терапии.

У женщин с депрессией значимо выше уровень лептина через 6 недель терапии. Лептин - это цитокин, высвобождаемый из адипоцитов, который циркулирует по всей центральной нервной системе (ЦНС), чтобы сообщать информацию о состоянии запасов энергии тела и контролировать и контролировать питание и энергетические затраты. Лептин легко проходит через гематоэнцефалический барьер используя насыщаемую транспортную систему (1-3) и связывается с его длинным сигнальным рецептором LepRb во многих областях мозга (2,4). Результаты предыдущих исследований в области депрессии неоднозначны. В ряде исследований депрессия была связана с повышением лептина [Antonijevic, 1998; Cizza , 2010; Rubin, 2002], а в других исследованиях с понижением его уровня [Jow, 2006, Kraus, 2001]. В крупном популяционном исследовании Häfner и коллег (2012) было обнаружено, что у женщин с нормальным весом, страдающих как депрессивным настроением, так и нарушениями сна, был значительно повышен уровень лептина по сравнению с женщинами без депрессии, у которых нет нарушений сна. Интересно, что у женщин с ожирением с уже повышенными уровнями лептина комбинация депрессивного настроения и нарушений сна не была связана с дальнейшим повышением уровня лептина. У мужчин не наблюдали никакой связи.

### **Факторный анализ Шкалы оценки депрессии Калгари.**

При анализе результатов шкалы оценки депрессии Калгари можно выделить 3 фактора. Фактор 1 включает в себя пункты «депрессия», «безнадежность», «самоуничужение», «суицид» и «наблюдаемая депрессия». Фактор 2 – «самоуничужение», «идеи обвинения», «патологическое чувство вины». Фактор 3 – «утренняя депрессия» и «раннее пробуждение» [Schennach R., 2012].

**Таблица 6. Корреляционный анализ до лечения**

	<b>Фактор 1</b>	<b>Фактор 2</b>	<b>Фактор 3</b>
ДГЭА	-0,106938	-0,085551	0,075644
Кортизол	0,095624	0,056367	0,074291
Пролактин	0,079404	0,263133	0,185057
ТТГ	-0,091385	0,136914	-0,130000
Т3	0,001773	-0,075154	0,047312
Т4	0,267960	<b>0,348719*</b>	0,125773
Эстрадиол	0,166371	0,235446	0,069972
Тестостерон свободный	-0,024337	-0,008528	0,104506
Инсулин	0,127403	0,205305	0,200136
Лептин	0,198619	0,206736	0,068303

\*- результат достоверный,  $p < 0,05$

**Таблица 7. Корреляционный анализ после лечения**

	<b>Фактор 1</b>	<b>Фактор 2</b>	<b>Фактор 3</b>
ДГЭА	-0,080425	-0,291592	-0,300306
Кортизол	-0,020071	0,156196	0,102222
Пролактин	0,198962	0,020561	-0,046123
ТТГ	-0,009069	0,248063	-0,002415
Т3	0,058671	0,175145	<b>0,379471*</b>
Т4	0,181804	0,193132	0,248374
Эстрадиол	-0,066755	0,005626	-0,223616
Тестостерон свободный	0,135317	<b>0,385094*</b>	<b>0,401693*</b>
Инсулин	0,122932	0,084411	0,027364
Лептин	<b>0,681181*</b>	<b>0,368707*</b>	0,115147

\*- результат достоверный,  $p < 0,05$

В результате факторного анализа была выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем Т4 до лечения и Фактором 2, который включает в себя «самоуничижение», «идеи обвинения», «патологическое чувство вины», а так же положительная корреляция между уровнем Т3 и Фактором 3, включающим в себя «утренняя депрессия» и «раннее пробуждение». Таким образом снова обращает на себя внимание вовлеченность тиреоидной оси в присутствие депрессии при шизофрении.

Кроме того после лечения отмечена положительная корреляция уровня тестостерона с Факторами 2 и 3, а так же положительная корреляция уровня лептина с Факторами 1 и 2.

### Корреляционный анализ показателей гормонов и пунктов шкалы Калгари.

Таблица 8. Корреляционный анализ до лечения

	Депрессия	Безнадежность	Самоуничижение	Идеи обвинения	Вина	Утренняя депрессия	Раннее пробуждение	Суицид	Наблюдаемая депрессия	Сумма
ДГЭА	- 0,075 857	- 0,13 9933	- 0,05 0906	- 0,01 9983	- 0,150 950	0,21 8722	- 0,13 8938	- 0,095 296	- 0,121 015	- 0,09 3779
Кортизол	- 0,007 629	0,15 9353	- 0,06 7263	- 0,04 7369	0,243 920	- 0,00 6990	0,12 3527	0,226 429	0,084 662	0,10 1767
Прола	-	0,07	0,10	0,01	<b>0,208</b>	-	-	-	-	0,14

КТИН	0,033 512	0409	8674	7712	<b>950*</b>	0,03 0658	0,01 5131	0,065 863	0,097 466	4538
ТТГ	0,089 008	- 0,09 7154	0,05 4843	0,21 9714	0,140 626	0,04 0411	- 0,20 8313	- 0,081 454	- <b>0,268</b> <b>985*</b>	- 0,07 6130
ТЗ	0,144 732	- 0,10 2895	- 0,06 6434	0,05 8037	- 0,096 209	0,05 6882	0,07 0043	- 0,014 403	0,002 362	- 0,00 9783
Т4	<b>0,328</b> <b>054*</b>	0,14 5709	0,29 7514	0,15 9208	<b>0,363</b> <b>103*</b>	0,11 5621	0,15 8254	<b>0,316</b> <b>850*</b>	- 0,005 518	0,26 4277
Эстрад иол	0,216 108	0,12 9017	0,17 8063	0,05 1599	0,257 745	0,05 5267	0,05 9036	0,027 438	0,036 693	0,17 1888
Тестос терон свобод ный	0,071 372	0,06 3192	- 0,04 9357	0,12 5106	- 0,053 867	0,22 6579	- 0,09 1697	- 0,118 010	- 0,117 115	0,01 0879
Инсул ин	0,141 731	0,08 6621	0,11 8169	0,03 3797	0,277 136	0,21 0680	0,10 4204	0,004 488	0,087 291	0,17 0425
Лепти н	0,164 110	0,08 4619	0,25 1126	- 0,08 2971	0,210 739	0,16 4329	- 0,06 0541	- 0,038 039	0,261 327	0,17 0589

\*- результат достоверный,  $p < 0,05$

До лечения обнаружена положительная корреляция между уровнем Т4 и пунктами «Депрессия», «Вина» и «Суицид» шкалы Калгари. Так же обнаружена положительная корреляция между уровнем ТТГ и пунктом «Наблюдаемая депрессия». Уровень пролактина положительно коррелирует с пунктом «Вина».

Таблица 9. Корреляционный анализ после лечения

	Депрессия	Безнадежность	Самоуничтожение	Идеи обвинения	Вина	Утренняя депрессия	Раннее пробуждение	Суицид	Наблюдаемая депрессия	Сумма
ДГЭА	- 0,049 646	- 0,117 321	- 0,160 520	- 0,208 045	- 0,221 693	- 0,24 9596	- 0,235 993	- 0,198 665	0,160 720	- 0,200 569
Кортизол	- 0,028 905	- 0,160 626	0,258 966	0,018 140	0,015 267	- 0,03 6876	0,251 826	- 0,092 962	- 0,114 527	0,048 837
Пролактин	0,086 813	0,082 487	0,062 835	- 0,192 871	0,123 829	- 0,04 0474	- 0,030 918	<b>0,335</b> <b>100*</b>	0,283 281	0,123 975
ТТГ	- 0,149 068	0,258 013	0,142 639	0,145 326	0,199 118	0,00 4754	- 0,011 572	0,052 655	- 0,273 665	0,078 144
ТЗ	0,146 863	0,231 258	- 0,029 368	<b>0,398</b> <b>445*</b>	0,041 197	0,26 5706	<b>0,351</b> <b>824*</b>	- 0,024 059	- 0,167 072	0,144 614
Т4	0,057 372	<b>0,366</b> <b>014*</b>	0,022 094	0,171 457	0,197 768	0,20 0967	0,191 099	0,120 752	0,112 751	0,289 428
Эстрадиол	- 0,247 858	0,020 027	0,115 639	- 0,103 522	- 0,016 280	- 0,13 1663	- 0,249 369	- 0,014 005	- 0,055 526	- 0,116 489
Тестостерон свободный	0,252 752	0,116 681	0,121 069	<b>0,724</b> <b>272</b>	0,184 533	<b>0,42</b> <b>9595</b>	0,111 962	- 0,062 368	- 0,023 276	0,334 307

дний										
Инсул ин	0,169 405	0,040 897	0,029 880	0,140 915	0,016 879	0,11 1657	- 0,112 367	0,008 261	0,151 694	0,132 611
Лепти н	<b>0,529</b> <b>080*</b>	<b>0,659</b> <b>960*</b>	<b>0,384</b> <b>609*</b>	- 0,074 980	<b>0,378</b> <b>108*</b>	0,22 9757	- 0,150 114	<b>0,660</b> <b>804*</b>	<b>0,519</b> <b>261*</b>	<b>0,540</b> <b>718*</b>

\*- результат достоверный,  $p < 0,05$

В результате корреляционного анализа после лечения была выявлена положительная корреляция между уровнем лептина и всеми пунктами шкалы Калгари, кроме «Идеи обвинения» и «Утренняя депрессия», которые с свою очередь положительно коррелируют с уровнем свободного тестостерона. Обнаружена положительная корреляция между уровнями пролактина и пунктом «Суицид», Т4 и пунктом «Безнадежность» и Т3 с пунктами «Идеи обвинения» и «Раннее пробуждение».

### Изучение роли BDNF.

В анализ включено 25 пациентов (мужчин - 13; женщин - 12).

В таблице №10 приведены основные характеристики изучаемых пациентов.

**Таблица 10. Характеристики изучаемой группы пациентов**

	Мужчины	Женщины	Всего
Количество пациентов	13	12	25
Возраст на момент обследования, лет	25,54 ± 7,32	33,67 ± 11,21	29,44 ± 10,08

Длительность заболевания, лет	3,22 ± 3,14	9,35 ± 9,9	6,16 ± 7,72
Количество перенесенных приступов	1,23 ± 0,83	3,0 ± 1,6	2,08 ± 1,53
Возраст манифеста заболевания, лет	22,08 ± 6,78	24,25 ± 8,29	23,12 ± 7,46

В процессе терапии в изучаемой выборке не произошло существенного изменения уровня BDNF. До проведения терапии этот показатель составил  $21,3 \pm 7,9$  нг/мл, через 6 недель терапии  $23,2 \pm 8,8$  нг/мл. Уровни кортизола сыворотки так же значимо не различались (до лечения  $406,54 \pm 113,58$  нмоль/л, через 6 недель терапии  $411,4 \pm 118,26$  нмоль/л).

Проведен анализ влияния длительности заболевания и количества перенесенных приступов на уровень изучаемых показателей. Данные корреляционного анализа демонстрируют наличие положительной корреляции между уровнем BDNF до лечения и длительностью заболевания и отрицательной корреляции между уровнем кортизола и длительностью заболевания.

**Таблица 11. Зависимость уровня BDNF и кортизола от длительности заболевания**

<b>Выделенные корреляции значимы при <math>p &lt; 0,05000</math> N=25</b>				
	<b>BDNF до лечения</b>	<b>BDNF после лечения</b>	<b>Кортизол до лечения</b>	<b>Кортизол после лечения</b>
<b>Длительность заболевания</b>	<b>0,41</b>	-0,23	<b>-0,55</b>	-0,39

Проведенный анализ уровней изучаемых показателей в зависимости от пола (Таблица №12) показал тенденцию к более высокому уровню BDNF до лечения у женщин.

**Таблица 12. Показатели BDNF и кортизола в зависимости от пола**



	Среднее значение у мужчин	Среднее значение у женщин	p
<b>BDNF до лечения, нг/мл</b>	18,4064 ± 7,6405	24,4292 ± 7,2486	0,0554 12
<b>BDNF после лечения, нг/мл</b>	22,5620 ± 8,3312	23,8277 ± 9,5963	0,7273 70
<b>Кортизол до лечения, нмоль/л</b>	<b>468,2462 ± 85,1249</b>	<b>339,7000 ± 104,2566</b>	<b>0,0025</b> 27
<b>Кортизол после лечения, нмоль/л</b>	<b>461,5638 ± 113,5151</b>	<b>357,0650 ± 101,2905</b>	<b>0,0237</b> 97

Возможно, это определяется тем, что в изучаемой выборке у пациентов мужчин определялся более высокий уровень кортизола. В процессе терапии у мужчин отмечено повышение уровня BDNF при незначительном снижении кортизола в сыворотке крови. У женщин отмечается незначительное снижение уровня BDNF при минимальном повышении кортизола.

На основании шкалы CDSS были сделаны две выборки - 15 пациентов на момент первого обследования имели депрессивную симптоматику в структуре шизофренического приступа и 10 пациентов без признаков депрессии. Группы были сопоставимы по возрасту (24,87 ± 8,87 лет, и 20,5 ± 3,66 лет, p = 0,16). Значимые различия выявлены при сравнении группы пациентов с наличием депрессивной симптоматики в клинической картине и с ее отсутствием при первом обследовании (Таблица 13).

**Таблица 13. Сравнение пациентов с наличием и отсутствием депрессии по уровням BDNF и кортизола**

	N – с депрессией	N – без депрессии	С депрессией	Без депрессии	p
<b>BDNF, нг/мл</b>	15	10	18,562 ± 8,2730	25,401 ± 5,4370	0,031118

<b>Кортизол,</b> нмоль/л	15	10	459,377 ± 66,1541	327,294 ± 126,3523	0,002301
-----------------------------	----	----	----------------------	-----------------------	----------

Уровень BDNF у пациентов с депрессивной симптоматикой значимо ниже, чем у пациентов без депрессии ( $p=0,031118$ ). В свою очередь, уровень кортизола у пациентов с депрессией значимо выше ( $p=0,002301$ ).

Проведен анализ половых различий в уровне BDNF в зависимости от присутствия депрессии в структуре шизофренического приступа. Полученные данные (таблица № 14) свидетельствуют о статистически значимых различиях уровня BDNF у женщин. При регистрации депрессии в структуре приступа уровень BDNF был меньше при повышении уровня кортизола. У мужчин этой тенденции выявлено не было. Однако, учитывая малые выборки, включенные в анализ, полученные результаты требуют дополнительного уточнения.

**Таблица 14. Половые различия в уровне BDNF в зависимости от присутствия и отсутствия депрессии**

Мужчины	N – с депрессией	N – без депрессии	С депрессией	Без депрессии	p
<b>BDNF до лечения,</b> нг/мл	10	3	17,85 ± 8,59	20,27 ± 3,42	0,6507 42
<b>Кортизол до лечения,</b> нмоль/л	10	3	483,9 ± 59,87	416,08 ± 148,47	0,2419 81

Женщины	N – с депрессией	N – без депрессии	С депрессией	Без депрессии	p
<b>BDNF до лечения,</b> нг/мл	5	7	19,9900 ± 8,36	27,6000 ± 4,65	0,069 566
<b>Кортизол до лечения,</b> нмоль/л	5	7	410,3400 ± 52,39	289,2429 ± 104,73	0,039 951

### **Анализ результатов шкалы PANSS**

Был проведен корреляционный анализ между уровнями гормонов и суммами

баллов по разделу продуктивных, негативных и общих симптомов, а так же общей суммой баллов, связи обнаружено не было.

### Сравнение групп пациентов с депрессией при шизофрении и рекуррентным депрессивным расстройством

**Таблица 15. Сравнение уровней BDNF у пациентов с Рекуррентным депрессивным расстройством и депрессией при шизофрении**

	Пациенты с рекуррентным депрессивным расстройством	Пациенты с шизофренией	p	Valid N - F33	Valid N - F20
<b>BDNF до лечения*</b>	24,21391±6,235854	19,95909±7,542801	0,044863	23	22
<b>BDNF после лечения</b>	26,23636±6,789586	22,52389±7,209757	0,102475	22	18

\*- результат достоверный,  $p < 0,05$

Обнаружено, что у пациентов с депрессией при шизофрении значимо ниже уровень BDNF до лечения по сравнению с пациентами с рекуррентным депрессивным расстройством.

**Таблица 16. Сравнение уровней гормонов у мужчин с рекуррентным депрессивным расстройством и депрессией при шизофрении**

	Пациенты с рекуррентным депрессивным расстройством	Пациенты с шизофренией	p
<b>ТТГ до лечения</b>	1,3363±0,4968	1,4447±0,7644	0,629409
<b>ТТГ после лечения</b>	1,4688±0,5633	1,5331±0,8650	0,804708
<b>Т4 до лечения</b>	11,5706±2,3048	10,9668±2,4590	0,461849
<b>Т4 после лечения</b>	10,9844±3,0267	10,2625±1,9833	0,431163
<b>Т3 до лечения</b>	4,6519±1,1035	4,9316±0,5937	0,346731

<b>ТЗ после лечения</b>	4,5263±1,0317	5,1531±1,0954	0,10 604 4
<b>кортизол до лечения</b>	493,2813±171,5476	465,3878±164,3031	0,63 169 5
<b>Кортизол после лечения</b>	475,8687±103,9705	443,2488±137,4368	0,45 487 3
<b>Пролактин до лечения</b>	360,3562±471,6610	460,1789±358,5760	0,48 213 6
<b>Пролактин после лечения</b>	453,4187±512,8059	584,4500±392,5126	0,42 340 8
<b>Тестостерон общ до лечения</b>	24,0434±24,1640	21,3917±20,6737	0,81 481 9
<b>Тестостерон общ после лечения</b>	25,9552±22,6081	18,3283±22,4081	0,49 240 5
<b>Эстрадиол до лечения</b>	177,6569±108,4111	173,8912±65,6259	0,90 403 2
<b>Эстрадиол после лечения</b>	203,8013±114,0091	170,2944±53,5951	0,29 586 5
<b>ДГЭАС до лечения*</b>	<b>7,1119±3,1946</b>	<b>9,8406±3,5876</b>	<b>0,02 629 8</b>
<b>ДГЭАС после лечения</b>	7,2913±4,0082	9,9256±4,5891	0,09 401 2

\*- результат достоверный,  $p < 0,05$

**Таблица 17. Сравнение уровней гормонов у женщин с рекуррентным депрессивным расстройством**

	Пациенты с рекуррентным депрессивным расстройством	Пациенты с шизофренией	р
<b>ТТГ до лечения</b>	1,9694±1,1044	2,286±2,080	0,51 564 3
<b>ТТГ после лечения</b>	2,3172±1,3532	2,328±1,939	0,98 355

			7
<b>Т4 до лечения</b>	12,3856±4,0484	10,848±1,901	0,21 553 5
<b>Т4 после лечения</b>	10,5712±3,1383	9,902±2,526	0,52 679 7
<b>Т3 до лечения</b>	4,1766±1,0907	3,927±0,756	0,47 058 0
<b>Т3 после лечения</b>	4,0556±0,9108	4,483±0,667	0,16 179 7
<b>кортизол до лечения</b>	486,4366±179,4722	469,258±125,953	0,76 288 5
<b>Кортизол после лечения</b>	466,3359±222,7652	460,655±279,883	0,94 587 1
<b>Пролактин до лечения*</b>	437,6531±663,3563	1571,817±1042,359	0,00 010 2
<b>Пролактин после лечения*</b>	484,4313±625,5350	1133,300±1002,676	0,01 557 5
<b>Тестостерон общ до лечения</b>	2,5375±4,6413	5,700±9,890	0,17 244 4
<b>Тестостерон общ после лечения</b>	3,3253±4,8083	6,722±11,265	0,22 868 1
<b>Эстрадиол до лечения</b>	215,7612±196,7562	348,210±372,086	0,13 187 0
<b>Эстрадиол после лечения</b>	334,3272±413,0851	281,587±233,408	0,70 377 7
<b>ДГЭАС до лечения</b>	4,6609±4,5774	5,871±2,400	0,42 977 7
<b>ДГЭАС после лечения</b>	4,6619±4,6152	5,903±2,582	0,44 717 4

\*- результат достоверный,  $p < 0,05$

## Обсуждение и выводы

Нами было получено, что уровень BDNF у пациентов с шизофренией с депрессивной симптоматикой значимо ниже, чем у пациентов без депрессии, при этом, уровень кортизола у пациентов с депрессией значимо выше. Эти результаты укладываются в общепринятую точку зрения о связи депрессии с гиперкортизолемией и ее влиянии на нейропластичность [Angelucci F., 2003]. BDNF играет очень важную роль как в развитии так и в пластичности взрослого мозга. Было показано, что воздействие стресса и глюкокортикоидов уменьшает экспрессию BDNF в нескольких областях мозга, включая префронтальную кору у крыс [Fumagalli F., 2004, Smith M., 1995]. Так же, исследования указывают на повышение уровня кортикотропин-рилизинг фактора (CRF) (и уровня кортизола) у пациентов с депрессией [Karege F., 2002]. Таким образом, наличие депрессии при шизофрении способствует большей нейродегенерации, что может быть связано с нейротоксическим действием кортизола, который значимо выше у пациентов с депрессией в структуре шизофрении.

Полученные данные о значимом снижении уровня BDNF в сыворотке при присутствии депрессии у больных шизофренией свидетельствует о выраженности нейродегенеративных процессов у данной категории пациентов.

Но полученные в нашем исследовании результаты противоречат данным о повышении уровня BDNF при регистрации депрессивной симптоматики у больных шизофренией [Nakata K., 2003]. При обследовании 39 пациентов авторы выявили положительную корреляцию уровня BDNF и тяжести депрессивной симптоматики, оцениваемой по шкале CDSS. Противоречивость результатов может определяться различиями в этапах обследования пациентов. В нашем исследовании обследование пациентов проводилось в период обострения шизофрении, в то время как в исследовании Noto C.S с соавторами включались амбулаторные пациенты после купирования острой симптоматики. Эти данные еще раз подтверждают положение о клинических, и возможно патофизиологических различиях при

депрессии в структуре приступа шизофрении и депрессией, развивающейся в период стабилизации процесса.

Интерес представляют полученные данные о половых различиях в уровне BDNF. В обзоре Wuet Y. Cal. (2013) [Wuet Y., 2013] отмечается недостаточное количество данных о половых различиях в уровне BDNF у больных шизофренией. Основные предположения получены в эксперименте на моделях шизофрении. Вместе с тем, имеется большой пласт литературы, свидетельствующей о существовании половых различий в течении шизофрении. Эпидемиологические исследования показали, что заболевание манифестирует у мужчин в более раннем возрасте (15 – 24 года), чем у женщин (20 – 29 лет) [Hambrecht M., 1992, Castle D., 1998]. При этом у женщин зарегистрирован второй пик манифеста шизофрении (45 лет), который совпадает с периодом менопаузального перехода [Riecher-Rossler A., 1997]. Выявлены половые различия в течение шизофренического процесса. Так у женщин заболевание протекает более мягко и отмечается лучшая чувствительность к антипсихотической терапии [Seeman M., 1990]. Но это не относится к женщинам старшего возраста. После 45 лет отмечается ухудшение в течении болезненного процесса [Koster A., 2008]. Эти данные дают возможность предположить протективное влияние эстрогена у молодых женщин, страдающих шизофренией [Kulkarni J, ., 2008, Wuet Y., 2013]. Возможно, BDNF у женщин, зарегистрированный в нашем исследовании связан с тем, что в исследовании преобладали пациенты молодого возраста, т.е. определяется влиянием половых стероидов (эстрогена) на нейродегенеративные процессы. С другой стороны – присутствие депрессии в большей степени влияло на снижение уровня BDNF именно у женщин. Возможно, это связано с задействованностью гипоталамо–гипофизарно-половой оси в формировании депрессивной симптоматики. Вместе с тем, этот вопрос требует дополнительного изучения, т.к. изменение уровня BDNF может определяться и особенностями проводимой терапии.

Нами была обнаружена вовлеченность тиреоидной оси в развитии депрессии

при шизофрении. Так у мужчин с депрессией уровень ТТГ ниже, чем у пациентов без депрессии. При этом при факторном анализе шкалы Калгари выявлена положительная корреляция между уровнем Т4 и Фактором 2 (включает «самоуничижение», «идеи обвинения», «патологическое чувство вины»). Уже давно признано, что гормоны щитовидной железы играют важную роль в нейропсихиатрических проявлениях, таких как нарушения настроения, когнитивные нарушения и другие психические симптомы [Baueer 2008]. Так в исследовании Роса и его коллег [Rosa 1990] показало, что 49% психиатрических пациентов в своей популяции демонстрировали значительные изменения в одном или нескольких уровнях гормонов щитовидной железы со значимой положительной корреляцией между тяжестью заболевания и уровнями тиреоидных гормонов. Кроме того, в клинических случаях сообщается, что люди с гипертиреозом могут проявлять психоз [Marian 2009, Snabboom 2009], характерный для положительных симптомов, наблюдаемых у пациентов с шизофренией [MacDonald 2009], и что у индивидуумов с гипотиреозом наблюдается ухудшение настроения, такое как снижение мотивации и повышение депрессивных симптомов, подобное отрицательным симптомам у индивидуумов с шизофренией [MacDonald 2009].

Несмотря на трудности интерпретации, методологические ограничения и гетерогенность групп пациентов, в том числе сложную историю антипсихотических препаратов, общие наблюдения указывают на то, что флуктуации уровней тиреоидных гормонов могут иметь клинический смысл. Такие наблюдения уместны, учитывая, что взаимодействие между гипоталамическо-тиреоидной осью и допаминергическими, серотонинергическими, глутаматергическими и ГАМКергическими системами, вместе с любой корреляцией с миелинизацией и провоспалительным ответом, имеют значение у пациентов с шизофренией в свете их последствий в этиологии заболевания [Santos 2012].

Данные полученные в нашем исследовании свидетельствуют в пользу



гиперфункции щитовидной железы у мужчин с депрессией в структуре шизофрении.

При сравнении групп пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и с депрессией при шизофрении значимых различий по уровням лабораторных показателей не было обнаружено, кроме более высокого уровня ДГЭАС у пациентов мужского пола с шизофренией после лечения. У мужчин с депрессией в структуре шизофрении после 6 недель терапии так же отмечался более высокий уровень тестостерона.

Таким образом были сформулированы следующие выводы:

1. Депрессия при первичном обследовании у пациентов с шизофренией встречается со значительной частотой (62,7%). На фоне проведения антипсихотической терапии отмечается значительное снижение частоты депрессии (до 15,7%).
2. Клиническая структура депрессии была представлена в наибольшей степени высказываемой депрессией, наблюдаемой депрессией и безнадежностью.
3. Риск развития депрессии у пациентов с шизофренией был сопряжен со сниженными показателями BDNF, а также со снижением показателей ТТГ у мужчин. При этом пол, возраст пациентов, возраст дебюта и длительность заболевания не оказывали значимого влияния на риск развития депрессии.

## **Список использованной литературы**

- Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. М.: Издательство ИКАР, 2011.
- Гусева О.В. Депрессивные состояния на поздних этапах приступов шизофрении (клинико-психологическое исследование). Автореф. дис.... канд. мед. наук. Л., 1989; 26 с.
- Кинкулькина М.А. Депрессии при различных психических заболеваниях клиника и лечение. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2007, 46 стр.
- Мазо Г.Э. Депрессивные нарушения в клинике эндогенных психозов (клинико-фармакотерапевтическое исследование) Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктор медицинских наук. – СПб., 2005, 44с.
- Мазо Г.Э., Горбачев С.Е. Депрессия при шизофрении: опыт и подходы практических врачей к диагностике и терапии. Ж. Социальная и клиническая психиатрия. 2009 Т. 19, выпуск 4, стр. 5–15
- Морковкин В.М., Каплан Г.П., Ромель Т.Э. и др. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова, 1972; 72: 1841–7.
- Психонейроэндокринология. Ред. П.Д. Шабанов и Н.С. Сапронов. СПб.: Информа-Навигатор, 2010. С. 216.
- Смулевич А.Б. Депрессия при соматических и психических заболеваниях. М. 2003
- Янковская А.Г. Гормональные нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у женщин с шизофренией. 2015. Журнал Гродненского государственного медицинского университета No 4, стр 5-9.
- Abbasi S.H, Behpournia H., Ghoreishi A. et al. The effect of mirtazapine add on therapy to risperidone in the treatment of schizophrenia: A double-blind randomized placebo-controlled trial. Schizophrenia Research 116, 2010, pp. 101–106
- Addington D, Addington J, Atkinson M. A psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. Schizophr. Res 1996;19:205–12.
- Addington D, Addington J, Patten S. Depression in people with first-episode schizophrenia. Br J Psychiatry 1998;172:90–92.
- Addington D. et al., 1993. Calgary Depression Scale for Schizophrenia

- Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schizophrenia Research* 11, 1994. 239–244.
- Addington D.D., Azorin J.M., Falloon I.R. et al. A Clinical issues related to depression in schizophrenia: an international survey of psychiatrists. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;105:189–195
- Addington, D., Addington, J., Schissel, B., 1990. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr. Res.* 3, 247 – 251.
- Alkemade, A., Unmehopa, U.A., Brouwer, J.P., Hoogendijk, W.J., Wiersinga, W.M., Swaab, D.F., Fliers, E., 2003. Decreased thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus of patients with major depression. *Molecular Psychiatry* 8, 838–839.
- American Psychiatric Association. In: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia 2nd ed, United States of America: Arlington; 2004.
- Amin Z, Canli T, Epperson CN. Effect of estrogen–serotonin interactions on mood and cognition. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2005;4:43–58.
- An der Heiden W, Konnecke R, Maurer K, Ropeter D, Häfner H. Depression in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255:174 –84.
- Anderson G., Berk M., Dodd, S., Bechter, K., Altamura A. C., Dell’Osso B., Maes M. Immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and neuroprogressive pathways in the etiology, course and treatment of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2013; 42: 1–4. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.10.008
- Anderson G., Maes M., Berk M.. Schizophrenia is primed for an increased expression of depression through activation of immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and tryptophan catabolite pathways. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 42 (2013) 101–114.
- Arnsten A.F.T. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10(6): 410–422. doi:10.1038/nrn2648
- Avenoso A., Spina E., Campo G. et al. Interaction between fluoxetine and haloperidol: pharmacokinetic and clinical implications. *Pharmacol Res.* 1997 Apr;35(4):335-9

- Aydemir, O., Deveci, A., & Taneli, F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 261–265.
- Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol.* 2008;20:1101-1114.
- Bauer, S., Kerr, B.J., Patterson, P.H., 2007. The neuropoietic cytokine family in development, plasticity, disease and injury. *Nat. Rev. Neurosci.* 8 (3), 221–232.
- Bellino S, Rocca P, Patria L, Marchiaro L, Rasetti R, Di Lorenzo R, et al. Relationships of age at onset with clinical features and cognitive functions in a sample of schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65:908–14.
- Belsky J., Pluess M. Beyond diathesis stress: Differential susceptibility to environmental influences. *Psychological Bulletin.* 2009; 135(6): 885–908. doi:10.1037/a0017376
- Berman KF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Danaceau MA, Van Horn JD, Esposito G, et al. Modulation of cognition-specific cortical activity by gonadal steroids: a positronemission tomography study in women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 8836–41.
- Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG US Seroquel Study Group. ICI 204, 636, an atypical anti-psychotic: efficacy and safety in a multi centre trial, placebo controlled trial in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(2):158–69.
- Bottlender, R., Straub, A., Moller, H.J., 2000. Prevalence and background factors of depression in first admitted schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 101, 153–160.
- Bressan R.A., Costa D.C., Jones H.M. et al. Typical antipsychotic drugs — D2 receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2002.56, 31–36
- Bressan, R.A., Chaves, A.C., Shirakawa, I., de Mari, J., 1998. Validity study of the Brazilian version of the Calgary depression scale for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 32, 41–49.
- Brito V, Beyer C, Kupperts E. BDNF-dependent stimulation of dopamine D5

- receptor expression in developing striatal astrocytes involves PI3-kinase signaling. *Glia* 2004;46(3):284-295.
- Brown CM, Suzuki S, Jelks KA, Wise PM. Estradiol is a potent protective, restorative, and trophic factor after brain injury. *Semin Reprod Med* 2009;27:240–9.
  - Buckman MT, Kellner R: Reduction of distress in hyperprolactinemia with bromocriptine. *Am J Psychiatry* 1985, 142:242–244
  - Castle D, Sham P, Murray R. Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophr Res.* 1998, 33:179–183.
  - Chaichan W. Olanzapine plus fluvoxamine and olanzapine alone for the treatment of an acute exacerbation of schizophrenia. [Psychiatry Clin Neurosci.](#) 2004 Aug;58(4):364-8.
  - Cheah S-Y, Lawford B.R., Young R., Morris C.P., Voisey J. Association of NOS1AP variants and depression phenotypes in schizophrenia *Journal of Affective Disorders* 188 (2015) 263–269
  - Cheng T.M.K., Lu Y-E, Guest P.C, Rahmoune H., Harris L.W., Wang L., et al. Identification of Targeted Analyte Clusters for Studies of Schizophrenia. *Molecular & Cellular Proteomics.* 2009; 9(3): 510–522. doi:/10.1074/mcp.m900372-mcp200
  - Chittiprol, S., Venkatasubramanian, G., Neelakantachar, N., Babu, S.V., Reddy, N.A., Shetty, K.T., Gangadhar, B.N., 2010. Oxidative stress and neopterin abnormalities in schizophrenia: a longitudinal study. *J. Psychiatr. Res.* 44 (5), 310—313.
  - Chouinard G, Jones B, Remington G et al. *J Clin Psychopharmacol* 1993, 13: 25–40.
  - Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44:21-28.
  - Claus A, Bollen J, De Cuyper H, et al. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:295–305.
  - Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations, 1998. Atypical antipsychotics for treatment of depression in schizophrenia and affective disorders. *J. Clin. Psychia- try* 59 (Suppl. 12), 41–45.

- Collins AA, Remington G, Coulter K, et al. Depression in schizophrenia: a comparison of
- Cotton, S.M., Lambert, M., Schimmelmann, B.G., Foley, D.L., Morley, K.I., McGorry, P.D., Conus, P., 2009. Gender differences in premorbid, entry, treatment, and outcome characteristics in a treated epidemiological sample of 661 patients with first episode psychosis. *Schizophr. Res.* 114, 17–24.
- Crawford AM, Beasley CM, Tollefson GD. The acute and long term effects of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. New York: American Psychiatric Association Annual Meeting, 1996.
- Czéh B., Perez-Cruz C., Fuchs E., Flügge G. Chronic stress-induced cellular changes in the medial prefrontal cortex and their potential clinical implications: Does hemisphere location matter? *Behavioural Brain Research.* 2008; 190(1): 1–13. doi:10.1016/j.bbr.2008.02.031
- De Alarcon, R. & Carney, M. W. P. (1969) Severe depressive mood changes following slow-release intra-muscular fluphenazine injection. *British Medical Journal*, iii, 564–567
- Docherty N. M. Affective reactivity of symptoms as a process discriminator in schizophrenia // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1996. Vol. 184, № 9. — P.53–54.
- Duman RS: Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med* 2004;5:11-25.
- Duval, F., Mokrani, M.C., Lopera, F.G., Diep, T.S., Rabia, H., Fattah, S., 2010. Thyroid axis activity and suicidal behavior in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology* 35, 1045–1054.
- Dwivedi, Y., Rizavi, H. S., Conley, R. R., Roberts, R. C., Tamminga, C. A., & Pandey, G. N. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 804–815.
- En-Liang Wu, I-Chia Chien, Ching-Heng Lin, Yiing-Jenq Chou, Pesus Chou. Increased risk of hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with major depressive disorder: A population-based study. *Journal of Psychosomatic Research* 74 (2013) 233–237.

- Endicott J, Tracy K, Burt D, et al. A novel approach to assess inter-rater reliability in the use of the Overt Aggression Scale-Modified. *Psychiatry Res* 2002;112(2):153–9.
- Engler, H., Doenlen, R., Riether, C., Engler, A., Niemi, M.B., Besedovsky, H.O., del Rey, A., Pacheco-Lopez, G., Feldon, J., Schedlowski, M., 2009. Time-dependent alterations of peripheral immune parameters after nigrostriatal dopamine depletion in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Behav. Immun.* 23, 518–526.
- Angelucci F., L. Aloe, P.J. Vasquez, A.A. Mathe, Electroconvulsive stimuli alter nerve growth factor but not brain-derived neurotrophic factor concentrations in brains of a rat model of depression, *Neuropeptides* 37 (2003) 51–56.
- Farmer A, Korszun A, Owen MJ, Craddock N, Jones L, Jones I, et al. Medical disorders in people with recurrent depression. *The British Journal of Psychiatry* 2008;192:351–5.
- Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* 2009;35:528–48.
- Fava M, Fava GA, Kellner R, Buckman MT, Lisansky J, Serafini E, Debesi L, Mastrogiacomo I: Psychosomatic aspects of hyperprolactinemia. *Psychother Psychosom* 1983, 40:257–262.
- Favalli G, Li J., Belmonte-de-Abreu P., Wong A.H.C., Daskalakis Z.J. The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research.* 2012; 46: 1-11.
- Federico, A., Cardaioli, E., Da Pozzo, P., Formichi, P., Gallus, G.N., Radi, E., 2012. Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *J. Neurol. Sci.* 322 (1–2), 254–262.
- Freudenberg, F., Althoff, A., Reif, A., 2015. Neuronal nitric oxide synthase (NOS1) and its adaptor, NOS1AP, as a genetic risk factors for psychiatric disorders. *Genes Brain Behav.* 14, 46–63.
- Fumagalli, F., Bedogni, F., Perez, J., Racagni, G., Riva, M.A. Corticostriatal brain-derived neurotrophic factor dysregulation in adult rats following prenatal stress. *Eur. J. NeuroSci.* 2004, 20, 348–354.
- Galdi J. The causality of depression in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry.* V. 11, 1983, pp. 621-625
- Garcia-Rizo Clemente, Fernandez-Egera Emilio, Cristina Oliveira, Azucena Justicia,

- Eduard Parellada, Miguel Bernardo, Brian Kirkpatrick, 2012. Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophrenia Research* 134, 16-19.
- Gervasoni, N., Aubry, J. M., Bondolfi, G., Osiek, C., Schwald, M., Bertschy, G., et al. Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. *Neuropsychobiology* 2005; 51: 234–238.
  - Goldman RS, Tandon R, Liberzon I, Greden JF: Measurement of depression and negative symptoms in schizophrenia. *Psychopathology* 1992; 25:49–56
  - Goldstein, J.M., Tsuang, M.T., 1990. Gender and schizophrenia: an introduction and synthesis of findings. *Schizophr. Bull.* 16, 179– 183.
  - Gonul, A. S., Akdeniz, F., Taneli, F., Donat, O., Eker, C., & Vahip, S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 381–386.
  - Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Molecular Psychiatry* 2011; 16(9):960-972.
  - Häfner, H.,Maurer, K.,Trendler, G.,anderHeiden,W.,Schmidt,M.,Könnecke,R.,2005. Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases—a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophr.Res.*77,11–24.
  - Häfner H., an der Heiden W., Maurer K. Evidence for separate diseases: stages of one disease or different combinations of symptom dimensions? *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 258 (Suppl. 2), 2008, pp.85–96.
  - Häfner, H. 2003. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 28 (S2), 17-54
  - Häfner, H., 2003. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 28, 17–54.
  - Halbreich U., Kinon B.J., Gilmore J.A., Kahn L.S., 2003. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 28, 53–67.
  - Hambrecht M, Maurer K. Gender differences in schizophrenia in three cultures. Results of the WHO collaborative study on psychiatric disability. *Soc Psychiatry PsychiatrEpidemiol.* 1992, 27:117–121.



- Hartley S., Haddock G., Barrowclough C., 2012. Anxiety and depression and their links with delusions and hallucinations in people with a dual diagnosis of psychosis and substance misuse: A study using data from a randomised controlled trial. *Behaviour Research and Therapy* 50, 65-71.
- Harvey, P.D., 2011. Mood symptoms, cognition, and everyday functioning: in major de- pression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Innov. Clin. Neurosci.* 8, 14–18.
- He, T., Katusic, Z.S., 2012. Brain-derived neurotrophic factor increases expression of MnSOD in human circulating angiogenic cells. *Microvasc. Res.* 83 (3), 366—371.
- Heinrich K., 1969 Heinrich K., 1969yi A, Norman T, Hopwood M, Burrows G (1998) Negative symptoms, depression, and parkinsonian symptoms in chronic, hospitalised schizophrenic patients. *J Affect Disord* 48:163–169
- Hennessey JV, Jackson IM. The interface between thyroid hormones and psychiatry. *Endocrinologist.* 1996;6:214-223
- Hirsch , S. R., Jolley, A. G., Barnes, T. R. E., et al (1989) Dysphoric and depressive symptoms in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2, 259–264.
- Hirsch, S. R., Gajnd, R., Rohde, P. D., et al (1973) Outpatient maintenance of chronic schizophrenic patients with longterm fluphenazine: double-blind placebo trial. *British Medical Journal*, i, 633–637.
- Höglinger GU, Sautter J, Meyer M, Spenger C, Seiler RW, Oertel WH, et al. Rat fetal ventral mesencephalon grown as solid tissue cultures: influence of culture time and BDNF treatment on dopamine neuron survival and function. *Brain Research* 1998;813(2):313-322.
- Honea R. A., Cruchaga C., Perea R. D., Saykin A. J., Burns J. M., Weinberger D. R., Goate A. M. Characterizing the Role of Brain Derived Neurotrophic Factor Genetic Variation in Alzheimer’s Disease Neurodegeneration. *PLoS ONE.* 2013; 8(9): e76001. doi:10.1371/journal.pone.0076001
- Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual Review of Neuroscience* 2001;24:677-736.
- Joffe G., Terevnikov V., Joffe M. et al. Add-on mirtazapine enhances antipsychotic effect of first generation antipsychotics in schizophrenia: A double-blind,

- randomized, placebocontrolled trial. *Schizophrenia Research* 108, 2009, 245–251
- Joffe RT, Pearce EN, Hennessey JV, et al. Subclinical hypothyroidism, mood, and cognition in older adults: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28:111-118.
- Johnson DAW: The significance of depression in the prediction of relapse in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1988; 152:320–323
- Johnson, D. A. W. (1981a) Studies of depressive symptoms in schizophrenia: I. The prevalence of depression and its possible causes; II. A two-year longitudinal study of symptoms; III. A double-blind trial of orphenadrine against placebo; IV. A double-blind trial of nortriptyline for depression in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 139, 89–101
- Johnson, D. A. W. (1981b) Depressions in schizophrenia: Some observations on prevalence, aetiology and treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 63 (suppl 291), 137–144
- Jung-Ah Min , Jung Jin Kim , Chi-Un Pae, Kyung Hee Kim, Chang-Uk Lee, Chul Lee, In-Ho Paik. 2012. Association of estrogen receptor genes and schizophrenia: A preliminary study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 36. 1–4.
- K. Nakata, H. Ujike, A. Sakai, N. Uchida, A. Nomura, T. Imamura, T. Katsu, Y. Tanaka, T. Hamamura, S. Kuroda, Association study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with bipolar disorder, *Neurosci. Lett.* 337 (2003) 17–20.
- Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience Letters* 2002; 328(3):261-264.
- Karege, F., Bondolfi, G., Gervasoni, N., Schwald, M., Aubry, J. M., & Bertschy, G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1068–1072.
- Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G., & Aubry, J. M. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2002; 109: 143–148.
- Karssen A.M., Her S., Li J.Z., Patel P.D., Meng F., Bunney W.E., et al. Stress-

- induced changes in primate prefrontal profiles of gene expression. *Mol Psychiatry*. 2007; 12(12): 1089–1102. doi:10.1038/sj.mp.4002095
- Kell R., Buckman M.T., Fava M. et al. Prolactin, aggression and hostility: a discussion of recent studies. *Psychiatr Dev* 1984, 2: 131-138.
  - Kendler, K.S., Hays, P., 1983. Schizophrenia subdivided by the family history of affective disorder. A comparison of symptomatology and course of illness. *Arch. Gen. Psychiatry* 40, 951–955.
  - Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III--R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*. 1994;51:8–19.
  - Knorr U., Vinberg M., Kessing L.V., Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2010; 35: 1275–1286. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.08.006
  - Ko G, Goff D, Herz L, et al. 2000. Status report: ziprasidone. *Schizophr Res* 15 (1/2) 154
  - Kocabas N. A., Antonijevic I., Faghel C., Forray C., Kasper S., Lecrubier Y., Souery D. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms. *International Clinical Psychopharmacology*. 2011; 26(1): 1–10. doi:10.1097/yic.0b013e32833d18f8
  - Kontaxakis V, Havaki-Kontaxaki B, Margariti M, Stamouli S, Kollias C, Christodoulou G. Suicidal ideation in inpatients with acute schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2004; 49:476 –9.
  - Koreen, A., Siris, S., Chakos, M., Alvir, J., Mayerhoff, D., Lieberman, J., 1993. Depression in first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 150, 11.
  - Koster A, Lajer M, Lindhardt A, Rosenbaum B. Genderdifferences in first episode psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2008, 43:940–946.
  - Koster A, Lajer M, Lindhardt A, Rosenbaum B. Genderdifferences in first episode psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2008, 43:940–946.
  - Kozisek M.E., Middlemas D., Bylund D.B. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies. *Pharmacology & Therapeutics* 2008; 117: 30–51.

- Kristi R. Estabrook, Thomas W. Heinrich. Hypothyroidism: An Important Diagnostic Consideration. Published on Psychiatric Times. <http://www.psychiatrictimes.com>. News, July 11, 2013.
- Kulhara P, Avasthi A, Chadda R, et al. Negative and depressive symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1989;154:207–211
- Kulkarni J, de Castella A, Fitzgerald PB, Gurvich CT, Bailey M, Bartholomeusz C, Burger H (2008) Estrogen in severe mental illness: a potential new treatment approach. *Arch Gen Psychiatry* 65:955–960.
- Kulkarni, J., Hayes, E., Gavrilidis, E., 2012. Hormones and schizophrenia. *Curr. Opin. Psychiatry* 25, 89–95.
- Lako I.M., Taxis K., Bruggeman R., Knegtering H., Burger H., Wiersma D., Slooff C.J., 2012. The course of depressive symptoms and prescribing patterns of antidepressants in schizophrenia in a one-year follow-up study. *European Psychiatry* 27, 240–244.
- Lancon, C., Auquier, P., Reine, G., Bernard, D., Toumi, M., 2000. Study of the concurrent validity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenics (CDSS). *J. Affect. Disord.* 58, 107–115.
- Leonard B., Maes, M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012; 36(2): 764–785. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.12.005
- Levinson D.F., Umopathy C., Musthaq M. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms. *Am J Psychiatry*. 1999 Aug;156(8):1138-48.
- Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. *Annual Review of Neuroscience* 1996;19:289-317.
- Lindenmayer J, Kay S. Depression, affect and negative symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1989;7:108–114.
- Lobo Escolar A, Saz P, Marcos G, Quintanilla MA, Campayo A, Lobo A, et al. Somatic and psychiatric comorbidity in the general elderly population: results from the ZARADEMP Project. *Journal of Psychosomatic Research* 2008;65:347–55.
- Lohr, J.B., Browning, J.A., 1995. Free radical involvement in neuropsychiatric

- illnesses. *Psychopharmacol. Bull.* 31, 159—165.
- Lysaker P, Bell M, Bioty S, et al. The frequency of associations between positive and negative symptoms and dysphoria in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1995;36:113–117.
  - Maes M, Bosmans E, Suy E, Vandervorst C, De Jonckheere C, Raus J. Immune disturbances during major depression: upregulated expression of interleukin-2 receptors. *Neuropsychobiology* 1990;24(3):115–20.
  - Maes M, Kubera M, Obuchowiczwa E, Goehler L, Brzeszcz J. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro) inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuro Endocrinol Lett* 2011b; 32(1):7-24.
  - Maes, M., Song, C., Yirmiya, R., 2012b. Targeting IL-1 in depression. *Expert Opin. Ther. Targets* 16 (11), 1097–1112.
  - Maggini C., Raballo A., 2006. Exploring depression in schizophrenia. *European Psychiatry* 21 (2006) 227–232
  - Maisonpierre PC, Belluscio L, Friedman B, Alderson RF, Wiegand SJ, Furth ME, et al. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron* 1990;5(4):501-509.
  - Maj M., Ariano G., Arena F., Kemali D. Plasma Cortisol, Catecholamine and Cyclic AMP Levels, Response to Dexamethasone Suppression Test and Platelet MAO Activity in Manic-Depressive Patients. *Neuropsychobiology*. 2008; 11(3): 168–173. doi:10.1159/000118071
  - Marengo J, Harrow M, Herbener E, et al. A prospective longitudinal 10-year study of schizophrenia's three major factors and depression. *Psychiatry Res* 2000;97:61–77.
  - Matthias J Müller, MD, Kay-Maria Müller, Andreas Fellgiebel, MD, 2006. Detection of Depression in Acute Schizophrenia: Sensitivity and Specificity of 2 Standard Observer Rating Scales *The Canadian Journal of Psychiatry—Brief Communication* Vol 51, No 6, p. 387-392
  - Mauri MC, Bitetto A, Fabiano L, et al. Depressive symptoms and schizophrenic relapses: the effect of four neuroleptic drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23:43–54.

- McGrath, J. Sasha, S., Chant, D. Welham, J., 2008. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol. Rev.* 30, 67-76.
- Micallef J, Fakra E, Blin O. Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression. *Encephale* 2006;32:263–9.
- Miller, B.J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., Kirkpatrick, B., 2011. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol. Psychiatry* 70 (7), 663–671.
- Morgan, V.A., Castle, D.J., Jablensky, A.V., 2008. Do women express and experience psychosis differently from men? Epidemiological evidence from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 42, 74–82.
- Morgan, V.A., Castle, D.J., Jablensky, A.V., 2008. Do women express and experience psychosis differently from men? Epidemiological evidence from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 42, 74–82.
- Mulholland C, Cooper SJ, Baynes D, et al. Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: prevalence and relationship to psychopathology and treatment. *Schizophr Res* 2000;45:47–56.
- Müller P. Depressive syndrome in Verlauf schizophrener psychosen. - Stuttgart: F. Enwe Verlag., 1981. — 81p.
- Müller, M.J., 2002. Overlap between emotional blunting, depression, and extrapyramidal symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 57, 307–309.
- Myles-Worsley, M., Weaver, S., Blailes, F., 2007. Comorbid depression symptoms in the developmental course of adolescent-onset psychosis. *Early Interv. Psychiatry* 1, 183–190.
- N. Bergemann, P. Parzer, B. Runnebaum, F. Resch, and C. Mundt, “Estrogen, menstrual cycle phases, and psychopathology in women suffering from schizophrenia,” *Psychological Medicine*, vol. 37, no. 10, pp. 1427–1436, 2007.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). National clinical practice guideline for schizophrenia. United Kingdom; 2008.
- Norman R, Malla A. Correlations over time between dysphoric mood and symptomatology in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1994;35:34–38.
- Noto C., Kiyomi Ota V., Santoro M.L. Ortiz B.B., Rizzo L.B., Higuchi C.H., Cordeiro Q., Belangero S.I., Bressan R.A., Gadelha A., Maes M., Brietzke E. 2015.

- Effects of depression on the cytokine profile in drug naïve first-episode psychosis. *Schizophrenia Research* 164, 53–58
- Noto C., Ota V. K., Gouvea E. S., Rizzo L. B., Spindola L. M. N., Honda P. H. S., Brietzke E. Effects of Risperidone on Cytokine Profile in Drug-Naive First-Episode Psychosis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014; 18(4): doi:10.1093/ijnp/pyu042
  - Noto C., Ota V. K., Santoro M. L., Ortiz B. B., Rizzo L. B., Higuchi C. H., Brietzke E. Effects of depression on the cytokine profile in drug naïve first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*. 2015; 164(1-3): 53–58. doi:10.1016/j.schres.2015.01.026
  - Noto C., Ota V. K., Santoro M. L., Ortiz B. B., Rizzo L. B., Higuchi C. H., Brietzke E. Effects of depression on the cytokine profile in drug naïve first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*. 2015; 164(1-3): 53–58. doi:10.1016/j.schres.2015.01.026
  - of mood disorders. *Neuromolecular Med*. 2004; 5: 11–25.
  - of mood disorders. *Neuromolecular Med*. 2004; 5: 11–25.
  - Oldehinkel A. J., Bouma E. M. C. Sensitivity to the depressogenic effect of stress and HPA-axis reactivity in adolescence: A review of gender differences. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011; 35(8): 1757–1770. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.10.013
  - Oosthuizen P., Emsley R.A., Roberts M.C. et al. Depressive symptoms at admission predict fewer negative symptoms at follow-up in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 58, 2001. 247–252.
  - Oosthuizen, P., Emsley, R., Niehaus, D., Koen, L., Chiliza, B., 2006. The relationship between depression and remission in first- episode psychosis. *World Psychiatry* 5, 3.
  - Padurariu, M., Ciobica, A., Dobrin, I., Stefanescu, C., 2010. Evaluation of antioxidant enzymes activities and lipid peroxidation in schizophrenic patients treated with typical and atypical antipsychotics. *Neurosci. Lett.* 479 (3), 317–320.
  - Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998;

- 37(12):1553-1561.
- Patil CY, Jadhav SA, Doifode SM, Baig MS. Neuroactive steroids and their role in epilepsy. *Basic Clin Pharmacol* 2012;1(3):150-9
  - Paulsen JS, Romero R, Chan A, Davis AV, Heaton RK, Jeste DV. Impairment of the semantic network in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 1996;63:109–121.
  - Perkins, D.O., Gu, H., Weiden, P.J., McEvoy, J.P., Hamer, R.M., Lieberman, J.A., 2008. Comparison of Atypicals in First Episode study Group, 2008. Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. *J. Clin. Psychiatry* 69 (1), 106–113.
  - Perkins, D.O., Gu, H., Weiden, P.J., McEvoy, J.P., Hamer, R.M., Lieberman, J.A., 2008. Comparison of Atypicals in First Episode study Group, 2008. Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. *J. Clin. Psychiatry* 69 (1), 106–113.
  - Peters A., Conrad M., Hubold C., Schweiger U., Fische B., Fehm H. L. The principle of homeostasis in the hypothalamus-pituitary-adrenal system: new insight from positive feedback. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007; 293(1): R83–R98. doi:10.1152/ajpregu.00907.2006
  - Peuskens J. Prolactin elevation and sexual dysfunction. In: Peuskens J, editor. A literature review of "prolactin in schizophrenia". *Clear perspectives: management issues in schizophrenia*. 1997;1(3):17-27.
  - Pies RW. Women, mood, and the thyroid. *Women Psychiatr Health*. 1995;4:4-10.
  - Pompili M, Gibiino S, Innamorati M, Serafini G, Del Casale A, De Risio L, Palermo M, Montebovi F, Campi S, De Luca V, Sher L, Tatarelli R, Biondi M, Duval F, Serretti A, Girardi P. 2012. Prolactin and thyroid hormone levels are associated with suicide attempts in psychiatric patients. *Psychiatry Research* 200. P. 389–394.



- Potkin S.G., Thyrum P.T., Alva G. et al. Pharmacokinetic Study Group. Effect of fluoxetine and imipramine on the pharmacokinetics and tolerability of the antipsychotic quetiapine. *J Clin Psychopharmacol.* 2002 Apr; 22(2):174-82.
- Radak, Z., Kumagai, S., Taylor, A.W., Naito, H., Goto, S., 2007. Effects of exercise on brain function: role of free radicals. *Appl.Physiol. Nutr. Metab.* 32 (5), 942—946.
- Reavley, A., Fisher, A. D.,Owen, D., et al (1997) Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia. *Clinical Endocrinology*, 47, 343^347.
- Reine G., Lancon C., Di Tucci S. et al. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108(4):297–303.
- Riecher-Roessler and J. Kulkarni, “Estrogens and gonadal function in schizophrenia and related psychoses,” in *Biological Basis of Sex Differences in Psychopharmacology*, vol. 8 of *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, pp. 155–171 Springer, Berlin, Germany, 2011.
- Riecher-Roessler, “Psychotic disorders and menopause: the untold story,” in *The Menopausal Transition: Interface between Gynecology and Psychiatry*, C. N. Soares and M. Warren, Eds., vol. 175 of *Key Issues in Mental Health*, pp. 115–126, Karger, Basel, Switzerland, 2009
- Riecher-Rossler A, Loffler W, Munk-Jorgensen P. What do we really know about late-onset schizophrenia? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1997; 247:195–208.
- Riecher-Rössler, A. Oestrogen effects in schizophrenia and their potential therapeutic implications—review / A. Riecher- Rössler // *Archives of Women's Mental Health.* – 2002. – Vol. 5, No3. – P. 111–118.
- Roberto Brugnoni, Diego Novick, Josep Maria Haro, Andrea Rossi, Marco Bortolomasi5, Sonia Frediani, Giuseppe Borgherin, 2012. Risk factors for suicide behaviors in the observational schizophrenia outpatient health outcomes (SOHO) study. *BMC Psychiatry* 12:83.
- Roceri M., Cirulli F., Pessina C., Peretto P., Racagni G., Riva M. A. Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. *Biological Psychiatry.* 2004; 55(7): 708–714. doi:10.1016/j.biopsych.2003.12.011
- Romm, K., Rossberg, J., Berg, A., Barrett, E., Faerden, A., Agartz, I., Andreassen,

- A., Melle, I., 2010. Depression and depressive symptoms in first episode psychosis. *J. Nerv. Ment. Dis.* 198, 67–71.
- Rund BR. Is there a degenerative process going on in the brain of people with Schizophrenia? *Front Hum Neurosci* 2009;3:36.
  - Sanchez-Gistau, V., Baeza, I., Arango, C., González-Pinto, A., de la Serna, E., Parellada, M., Graell, M., Paya, B., Llorente, C., Castro-Fornieles, J., 2013. Predictors of suicide attempt in early-onset, first-episode psychoses: a longitudinal 24-month follow-up study. *J. Clin. Psychiatry* 74 (1), 59–66.
  - Sandi C., Woodson J. C., Haynes V. F., Park C. R., Touyarot K., Lopez-Fernandez M. A., Diamond D. M. Acute stress-induced impairment of spatial memory is associated with decreased expression of neural cell adhesion molecule in the hippocampus and prefrontal cortex. *Biological Psychiatry.* 2005; 57(8): 856–864. doi:10.1016/j.biopsych.2004.12.034
  - Sands J, Harrow M. Depression during the longitudinal course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:157–171.
  - Sands J.R., Harrow M. Depression During the Longitudinal Course of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25(1), 1999, pp.157-171
  - Santos N.C., Costa P., Ruano D., Macedo A., Soares M.J., Valente J., Pereira A.T., Azevedo M.H., Palha J.A. “Revisiting Thyroid Hormones in Schizophrenia”. *Journal of Thyroid Research* Volume 2012, Article ID 569147, 15 pages
  - Sarro, S., Duenas, R.M., Ramirez, N., Arranz, B., Martinez, R., Sanchez, J.M., Gonzalez, J.M., Salo, L., Miralles, L., San, L., 2004. Cross-cultural adaptation and validation of the Spanish version of the Calgary depression scale for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 68, 349–355.
  - Sarro, S., Duenas, R.M., Ramirez, N., Arranz, B., Martinez, R., Sanchez, J.M., Gonzalez, J.M., Salo, L., Miralles, L., San, L., 2004. Cross-cultural adaptation and validation of the Spanish version of the calgary depression scale for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 68, 349–355.
  - Sauer H, Fischer W, Nikkhah G, Wiegand SJ, Brundin P, Lindsay RM, et al. Brain-derived neurotrophic factor enhances function rather than survival of intrastriatal dopamine cell-rich grafts. *Brain Research* 1993;626(1-2):37-44.
  - Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Pickar, H., Graf Von Reventlow, H., Brockhaus-

- Dumke, A., Klosterkötter, J., 2007. Basic symptoms in early psychotic and depressive disorder. *Br. J. Psychiatry* 191, 31–37.
- Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull.* 1990; 16:185–194.
  - Sheline, Y. I., Gado, M. H., & Kraemer, H. C. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1516–1518.
  - Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, N., Kumakiri, C., et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 70–75.
  - Siris S, Adan F, Cohen M, et al. Postpsychotic depression and negative symptoms: an investigation of syndromal overlap. *Am J Psychiatry* 1988;145:1532–1537.
  - Siris S, Harmon G, Endicott J. Postpsychotic depressive symptoms in hospitalized schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:1122–1123.
  - Siris S. Depression in schizophrenia: perspective in the era of “Atypical” antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2000 (2);157:1379–1389.
  - Siris S. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophrenia Research*, 2001, Volume 47, Issue 2-3, Pages 185-197.
  - Siris S., Pollack S., Bermanzohn P., Stronger R. Adjunctive imipramine for a broader group of post-psychotic depressions in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2000 Sep 1;44(3):187-92.
  - Smith RS, Maes M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. *Med Hypotheses* 1995;45:135–41
  - Smith, M.A., Makino, S., Kvetnanský, R., Post, R.M. Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995, 771, 234–239.
  - Sobrinho, L.G.,1993. The psychogenic effects of prolactin. *Acta Endocrinologica*, 129 (suppl.1), 38-40.
  - Sommers A. “Negative symptoms”: conceptual and methodological problems. *Schizophr Bull* 1985;11:364–379
  - Song L., Che W., Min-wei W., Murakami Y., Matsumoto K. Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2006; 83(2): 186–193.

doi:10.1016/j.pbb.2006.01.004

- Spenger C, Hyman C, Studer L, Egli M, Evtouchenko L, Jackson C, et al. Effects of BDNF on dopaminergic, serotonergic, and GABAergic neurons in cultures of human fetal ventral mesencephalon. *Experimental Neurology* 1995;133(1): 50-63.
- Spina MB, Squinto SP, Miller J, Lindsay RM, Hyman C. Brain-derived neurotrophic factor protects dopamine neurons against 6-hydroxydopamine and N-methyl-4-phenylpyridinium ion toxicity: involvement of the glutathione system. *Journal of Neurochemistry* 1992;59(1): 99-106.
- Stenberg J.H., Terevnikov V., Joffe M. et al. Predictors and mediators of add-on mirtazapine-induced cognitive enhancement in schizophrenia e A path model investigation. *Neuropharmacology* (2012) in press. Available online June 2012
- Stowell CP, Barnhill JW. Acute mania in the setting of severe hypothyroidism. *Psychosomatics*. 2005;46:259-261.
- Straussa G.P., Sandtb A.R., Catalano L.T. Negative symptoms and depression predict lower psychological well-being in individuals with schizophrenia *Comprehensive Psychiatry* (2012) in press.
- Subotnik, K.L., Nuechterli, K.H., Asarnow, R.F., Fogelson, D.L., Golstein, M.J., Talovic, S.A., 1997. Depressive symptoms in the early course of schizophrenia: relationship to familial psychiatric illness. *Am. J. Psychiatry* 154, 1551–1556.
- Susana Ochoa, Judith Usall, Jesús Cobo, Xavier Labad, and Jayashri Kulkarni, “Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review,” *Schizophrenia Research and Treatment*, vol. 2012, Article ID 916198, 9 pages, 2012. doi:10.1155/2012/916198
- Swann A. C., Stokes P. E., Casper R., Secunda S. K., Bowden C. L., Berman N., Robins E. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in mixed and pure mania. *Acta Psychiatr Scand*. 1992; 85(4): 270–274. doi:10.1111/j.1600-0447.1992.tb01468.x
- Tandon R; Halbreich U., 2003. The second-generation 'atypical' antipsychotics: similar improved efficacy but different neuroendocrine side effects. *J. Psychoneuroendocrinology*. 28 suppl 1: 1-7
- Tapp A, Kilzieh N, Wood AE, Raskind M, Tandon R. Depression in patients with schizophrenia during an acute psychotic episode. *Compr Psychiatry* 2001; 42 (4):

314-8. three measures. *Schizophr Res* 1996;20:205–9. Trimbos-Institute.

Multidisciplinary Guideline on Schizophrenia. Utrecht, The Netherlands; 2010

- Upthegrove, R., Birchwood, R., Ross, M., Brunett, K., Mccollum, R., Jones, L., 2010. The evolution of depression and suicidality in first episode psychosis. *Acta Psychiatria Scand.* 122, 211–218.
- Van Putten T., May P.R.A., 1978. “Akinetic depression” in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 43, pp. 1015–1016.
- Wei J., Sun G., Zhao L., Yang X., Liu X., Lin D., Ma X. Analysis of hair cortisol level in first-episodic and recurrent female patients with depression compared to healthy controls. *Journal of Affective Disorders.* 2015; 175: 299–302. doi:10.1016/j.jad.2015.01.023
- Weinstein A. A., Deuster P. A., Francis J. L., Bonsall R. W., Tracy R. P., Kop W. J. Neurohormonal and inflammatory hyper-responsiveness to acute mental stress in depression. *Biological Psychology.* 2010; 84(2): 228–234. doi:10.1016/j.biopsycho.2010.01.016
- Whitehead C., Moss S., Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2(CD002305): 1469–93
- Wuet Y. C al. Sex differences and the role of estrogen in animal models of schizophrenia: interaction with bdnf / *Neuroscience.* 2013, 239, 67–83
- Yao, J.K., Keshavan, M.S., 2011. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view. *Antioxid. Redox Signal.* 15 (7), 2011—2035.
- Zai C. C., Tiwari A. K., De Luca V, Müller D.J., Bulgin N, Hwang R., et al. Genetic study of BDNF, DRD3, and their interaction in tardive dyskinesia. *European Neuropsychopharmacology* 2009;19(5):317-328.
- Zhang X.Y. , Chen D-C. , Tan Y-L., Tan S-P., Wang Z-R., Yang F-D., Okusaga O.O., Zunta-Soares G.B., Soares J.C. 2015. The interplay between BDNF and oxidative stress in chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* (2015) 51, 201—208
- Zhang, X.Y., Chen, D.C., Xiu, M.H., Yang, F.D., Haile, C.N., Kosten, T.A., Kosten, T.R., 2012. Gender differences in never-medicated first-episode

schizophrenia and medicated chronic schizophrenia patients. *J. Clin. Psychiatry* 73, 1025–1033.

- Zhang, X.Y., Zhou, D.F., Cao, L.Y., Zhang, P.Y., Wu, G.Y., 2003. Elevated blood superoxide dismutase in neuroleptic-free schizophrenia: association with positive symptoms. *Psychiatry Res.* 117, 85—88.
- Zisook, S., McAdams, L.A., Kuck, J., Harris, M.J., Bailey, A., Patterson, T.L., Judd, L.L., Jeste, D.V., 1999. Depressive symptoms in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 156, 1736–1743.
- Zisook, S., Nyer, M., Kasckow, J., Golshan, S., Lehman, D., Montross, L., 2006. Depressive symptom patterns in patients with chronic schizophrenia and subsyndromal depression. *Schizophrenia Research* 86 (1–3), 226–233.