

УДК 616.895.8-08-092:615.256.51

РОЛЬ ЭСТРОГЕНА В ПАТОФИЗИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ

Касимова Р.М., Гуляева И.Л.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: dinara-kasimova@bk.ru

Теория о том, что многие серьезные психические заболевания, в частности шизофрения, могут обладать значительной гормональной этиологической составляющей, быстро набирает популярность и подкрепляется научными доказательствами. Эпидемиологические данные и данные о жизненном цикле указывают на значительные различия в заболеваемости и течении шизофрении между мужчинами и женщинами, что свидетельствует о защитной роли эстрогена. Результаты доклинических исследований подтверждают взаимодействие эстрогена с центральными нейромедиаторными системами. Учитывая, что шизофрения и связанные с ней психозы являются широко распространенными, а лечение зачастую является лишь частично эффективным и сопряжено с высоким риском серьезных побочных эффектов, необходимы новые терапевтические стратегии. В данной статье рассмотрена литература, предполагающая, что эстроген может быть целесообразным вариантом для применения в клинической практике.

Ключевые слова: шизофрения, патофизиология, эстроген.

THE ROLE OF OESTROGEN IN THE PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

Kasimova R.M., Gulyaeva I.L.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Perm, e-mail: dinara-kasimova@bk.ru

The theory that many serious mental illnesses, such as schizophrenia, may have a significant hormonal aetiological component is gaining popularity fast and it is supported by scientific evidence. Epidemiological and life-cycle data point to significant differences in the incidence and course of schizophrenia between men and women, which suggests a protective role of oestrogen. The results of preclinical research confirm oestrogen's interactions with central neurotransmitter systems. Given that schizophrenia and related psychoses are pervasive, but treatments are often only partially effective and entail a high risk of serious side-effects, novel therapeutic strategies are needed. The literature reviewed in this paper suggests that oestrogen could be an appropriate option to be using in clinical practice.

Keywords: schizophrenia, pathophysiology, oestrogen.

Изучение взаимосвязи эндокринных нарушений и психических заболеваний имеет достаточно давние традиции как в отечественной, так и в зарубежной психиатрии. Впервые данные о наличии дефектов эндокринных желез у психически больных появились в 80-90 годах XIX столетия. Так, В. Гризингером было отмечено, что беременность, послеродовое состояние и кормление часто способствуют развитию «сумасшествия» [1].

Шизофрения – это психическое расстройство с до конца не установленной этиологией, характеризующееся позитивными, негативными и когнитивными симптомами, началом в молодом возрасте и тенденцией к хроническому течению. Теории патогенеза шизофрении включают концепцию нейрогуморальных сдвигов. Существует взаимообусловленность нейромедиаторных систем, участвующих в развитии шизофрении, и гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, в частности, эстрогена [4].

В настоящее время существует две гипотезы, связанные с влиянием перифери-

ческих женских половых гормонов на патогенез шизофрении: эстрогенпротективная гипотеза и гипотеза «гипоэстрогенизма» [7].

Эстрогенпротективная гипотеза была предложена после проведения эпидемиологических исследований шизофрении еще в начале XX века. Так, Э. Крепелин установил, что данное заболевание имеет большую распространенность и более раннее начало у пациентов мужского пола. Несмотря на то, что современные статистические данные подтверждают о примерно равной заболеваемости шизофренией среди мужчин и женщин, в первой половине жизни женщины заболевают вдвое реже мужчин, а равновесие достигается в более позднем возрасте. По разным данным, средний возраст начала шизофрении у мужчин составляет 18-25 лет, у женщин – 23-35. У женщин наблюдается второй пик заболеваемости после 40 лет, что многие авторы связывают со снижением выработки половых гормонов. Данные факты позволили сделать предположение о протективной роли женских половых гормонов относительно развития шизофрении, по крайней мере, у женщин [4].

В подтверждение протективной функции эстрогенов можно привести также клинические проявления шизофрении у разных полов: большая выраженность негативных симптомов у мужчин и аффективных – у женщин, более высокий уровень когнитивного и социального функционирования у женщин. А. Хофф и соавторами обнаружили положительную корреляционную связь между уровнем эстрогенов в крови и уровнем познавательной деятельности женщин с шизофренией. Они, в частности, отмечают лучшие показатели концентрации внимания, вербальной и пространственной памяти у пациенток с более высоким уровнем эстрогенов [6].

Гипотеза «гипоэстрогенизма» основывается на клинических наблюдениях, которые подтверждают недостаточность половых гормонов у женщин уже до появления типичной симптоматики шизофрении, проявляющуюся нарушениями менструального цикла. Также в пользу данной гипотезы свидетельствует обострение симптоматики заболевания после родов и аборт, а также в те фазы менструального цикла, когда уровень эстрогенов снижен [2]. Подобное состояние формируется при отмене оральных контрацептивов, назначении кломифена или тамоксифена (антагонистов рецепторов эстрогена), или агониста гонадолиберина [8].

Эстроген обладает множеством нейропротекторных свойств, изменение которых может сыграть большую роль в генезе и течении невропатологии при шизофрении. Так, наиболее активный природный эстроген 17-β-эстрадиол способствует нейрогенезу и миелинизации, повышает синаптическую плотность и пластичность, способствует формированию нейронных связей, действует как антиоксидант, а также ингибирует гибель нервных клеток и способствует улучшению мозгового кровообращения и метаболизма глюкозы [8].

Циркулирующие эстрогены модулируют дофаминергические и другие нейромедиаторы системы, участвующие в патогенезе шизофрении, например, серотонинергические, глутаматергические, норадренергические и холинергические. Большинство антипсихотических препаратов являются блокаторами **D2-дофаминовых рецепторов**, в то время как антипсихотики второго поколения также способны блокировать серотониновые 5-HT_{2A} и 5-HT_{1A} рецепторы, поэтому эстроген может иметь свойства, аналогичные атипичным антипсихотикам [3].

Влияние эстрогена на дофаминергическую систему считается весьма сложным

и недостаточно изученным, при этом различные исследования свидетельствуют об обширных вариациях в объеме и специфике взаимодействия эстроген-дофамин. Ряд исследований с участием овариэктомизированных крыс выявили связанное с лечением увеличение плотности дофаминовых рецепторов D₂ в стриатуме. Было предположено, что это может быть компенсаторной реакцией на эстроген-индуцированное снижение уровня дофамина, возможно, за счет усиления действия транспортера дофамина. Недавние исследования ряда авторов показали, что у крыс, подвергнутых овариэктомии, значительно уменьшался транспортер дофамина в прилежащем ядре по сравнению с интактными животными, плотность которого затем значительно возросла после лечения эстрадиолом [5].

Также было установлено, что эстроген оказывает значительное влияние на серотонинергическую систему на нескольких уровнях. Исследования, проведенные на грызунах и приматах, позволили сделать вывод о том, что эстрадиол понижает активность моноаминоксидазы, повышает активность триптофан-гидроксилазы, регулирует выработку серотонинового транспортера, понижает уровень рецепторов 5-HT_{1A}, а также повышает уровень рецепторов 5-HT_{2A} [5].

Гипоглутаматергическая нейротрансдукция также имеет место в развитии шизофрении. Так, **антагонисты NMDA-рецепторов**, такие как фенциклидин, вызывают психотические состояния у животных и человека. Эстрадиол, в свою очередь, модифицирует структуру **NMDA-рецепторов, активируя их** в мозге крыс, что может препятствовать снижению глутаматергической передачи при шизофрении [5].

Последние исследования подтвердили участие эстрогена в центральных механизмах нейротрансдукции и, как результат, его антипсихотическую активность. Гогос и соавторы воспроизвели психоз у овариэктомизированных крыс путем введения агонистов D₂ и 5-HT_{1A} рецепторов и антагонистов NMDA рецепторов. Постоянное лечение эстрадиолом позволило реверсировать психотический эндофенотип, полагая, что антипсихотические свойства эстрогена являются следствием его взаимодействия с дофамином, серотонином и глутаматом. Другие ученые дополнили их выводы, изучая использование антипсихотического потенциала эстрадиола. Было обнаружено, что эстрадиол способен улучшить вызванное амфетамином психотическое состояние

у оперированных и интактных крыс также эффективно, как клозапин и галоперидол, однако крысам в первом случае требуются более высокие дозы каждого соединения для достижения этого эффекта. Помимо этого, низкие неэффективные дозы клозапина и галоперидола восстановили антипсихотическую эффективность в сочетании с низкой дозой эстрадиола, которая может иметь важные последствия для увеличения эффективности антипсихотических препаратов у женщин, страдающих шизофренией [5].

Некоторые авторы предполагают, что 17- β -эстрадиол в головном мозге должен быть рассмотрен в качестве нейромедиатора [8].

Кроме того, действие эстрогенов опосредовано внутриклеточными рецепторами. Существуют два типа эстрогеновых рецепторов – α и β . Эти рецепторы выражены в нескольких областях человеческого мозга, которые связаны с нейроэндокринной функцией и эмоциями, памятью и обучением. Изменения в α -рецепторе эстрогена ассоциированы с шизофренией [8].

Таким образом, эстроген, помимо своего первичного влияния на эндокринную и репродуктивную функции, действительно оказывает большое влияние на центральную нервную систему, что бесспорно делает его «природным психопротектором». Через геномные и негеномные взаимодействия с рецепторами эстрогена, располагающимися во многих структурах головного мозга, данный гормон функционирует как «нейроактивный стероид», влияя на сигнальные пути и нейродегенеративные процессы в ЦНС [5].

Эстрадиол как терапевтический препарат

Доказательств того, что эстрадиол может быть использован в качестве дополнения к антипсихотическим препаратам даже без дефицита эстрогенов, растет. В срочном порядке ожидается увеличение контролируемых исследований различными группами.

У женщин снижается производство эстрогенов в перименопаузе и постменопаузе, поэтому заместительная гормональная терапия представляется перспективной. Это может усилить действие антипсихотиков и тем самым свести к минимуму их дозировку и одновременно уменьшить перименопаузальные жалобы, тем самым способствуя общему благополучию и, возможно, профилактике психотических рецидивов. Кроме того, другие положительные эффекты эстрогенов, такие как положительное влияние на когнитивные функции и на минеральную плотность костей могут быть особенно полезны у пациентов с психозом этой возрастной группы. Но несмотря на эти потенциаль-

но полезные аспекты, имеется риск развития тромбоза, инсульта и ишемической болезни сердца, карциномы матки [8].

Важным аргументом в споре о преимуществах и недостатках применения эстрогена является то, что следует отличать профилактическое применение от терапевтического использования. У женщин с психозом, эстрадиол будет использоваться терапевтически. Потенциальные побочные эффекты должны быть перевешены преимуществами и сравнены с побочными эффектами антипсихотиков и других вспомогательных лекарств. Плюсы и минусы должны быть оценены для каждой женщины индивидуально, а окончательное решение принято хорошо информированной женщиной в тесном сотрудничестве с гинекологом и при тщательном обследовании [8].

Для достижения эффекта психиатры должны владеть знаниями о методах заместительной гормональной терапии. Так, 17- β -эстрадиол имеет не только лучший профиль безопасности, но и высшую активность в мозге. Использование трансдермальных терапевтических систем имеет меньше побочных эффектов, чем при пероральном применении. Так же должны быть включены прогестогены для защиты эндометрия. Исходя из результатов клинических исследований, данные, что 17- β -эстрадиол может быть эффективным в качестве дополнительной терапии, находят подтверждение. Дальнейшие исследования его потенциала для улучшения когнитивного статуса больных будут иметь очень важное значение, так как современная медицина до сих пор не имеет мощных препаратов для лечения шизофрении [8].

Список литературы

1. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2005. Т.1. С. 1-11.
2. Минутко В.Л. Шизофрения: Монография / В.Л. Минутко. – Курск: ОАО «ИПП «Курск», 2009. С.688.
3. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. Экспериментальные модели в патологии: учебник // Пермь: Перм. гос. ун-т. 2011. 267 с.
4. Янковская А.Г. Гормональные нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у женщин с шизофренией (обзор литературы) // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. №4. С. 5-9.
5. Hayes E., Gavrilidis E., Kulkarni J. The Role of Oestrogen and Other Hormones in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia // Schizophr Res Treatment. 2012. Vol.2012. P. 1-26.
6. Hoff A.L. Association of estrogen levels with neuropsychological performance in women with schizophrenia // Am J Psychiatry. 2001. Vol.158, №7. P. 1134-1139.
7. Riecher-Rössler A. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? // Schizophrenia Bulletin. 1994. Vol. 20, №1. P. 203-214.
8. Riecher-Rössler A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses // The Lancet psychiatry. 2017. Vol. 4, №1. P. 63-72.