

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ШИЗОФРЕНИИ:
ФОКУС НА ПСИХОЭНДОКРИНОЛОГИЮ*Наталья Николаевна Петрова¹, Анастасия Игоревна Васильева^{2,3}*¹Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра психиатрии и наркологии,
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9,e-mail: petrova_nn@mail.ru, ²Психиатрическая больница Калининградской области №1,
236008, Калининградская обл., г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 78А,³Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, кафедра терапии,
236016, г. Калининград, ул. А. Невского, д.14, e-mail: vasiljeva_anastasija@mail.ru

Реферат. Приведены данные о влиянии половых особенностей на течение болезни и терапию при шизофрении. Обсуждается «эстрогеновая гипотеза защиты», в том числе роль эстрогенов у мужчин, уязвимых в отношении шизофрении. Описаны нейропротекторные свойства эстрогена. Рассматриваются нейроактивные стероиды тестостерон и его предшественники в аспекте гендерных отличий на различных этапах течения шизофрении. Освещены связанные с полом особенности побочных эффектов антипсихотической терапии, в том числе в зависимости от ее вида.

Ключевые слова: шизофрения, течение, терапия, половые особенности.

SEXUAL FEATURES OF SCHIZOPHRENIA:
FOCUS ON PSYCHOENDOCRINOLOGYNatalia N. Petrova¹, Anastasia I. Vasilyeva^{2,3}

¹Saint Petersburg State University, Department of Psychiatry and Addictions, University Embankment, 7/9, St. Petersburg, 199034, e-mail: petrova_nn@mail.ru, ²Psychiatric Hospital of Kaliningrad region №1, Alexander Nevsky street, 78A, Kaliningrad, Kaliningrad region, 236008, ³Immanuel Kant Baltic Federal University, Therapy Department, 236016, Kaliningrad, Alexander Nevsky street, 14, e-mail: vasiljeva_anastasija@mail.ru

The data on the effect of sexual characteristics on the course of the disease and therapy for schizophrenia are presented. The “estrogen protection hypothesis” is being discussed, including the role of estrogens in men vulnerable to schizophrenia. The neuroprotective properties of estrogen are described. Neuroactive steroids testosterone and its predecessors are considered in terms of gender differences at different stages of the course of schizophrenia. Gender-related side effects of antipsychotic therapy, including depending on its type, are highlighted.

Key words: schizophrenia, course, therapy, sexual characteristics.

В настоящее время признано, что шизофрения является заболеванием с половым диморфизмом. Несмотря на мнения, что риск развития шизофрении [3, 44] и ее заболеваемость на протяжении жизни [19] сопоставимы у мужчин и женщин, выделяют половые различия возраста

начала [19, 44], течения [19], клинической [40] и морфологической картины [42], эффективности [44] и переносимости терапии [16]. Есть данные, что заболеваемость шизофренией у мужчин в 1,5 раза выше, чем у женщин [35]. Мужчинам свойственны более частые острые психотические эпизоды, в то время как женщины демонстрируют более высокий уровень преморбидного функционирования, большую выраженность продуктивной и меньшую – первичной негативной симптоматики, лучший ответ на антипсихотики [49, 52]. Существуют значительные половые различия в возрастном распределении заболевания: у мужчин болезнь проявляется, в среднем, на четыре года раньше, чем у женщин; наблюдается преобладание болезни у мужчин в юношеском возрасте (около двадцати лет), у женщин – в среднем возрасте [5]. Есть мнение, что у женщин заболеваемость возрастает в возрасте от 45 до 54 лет [19].

В рамках изучения влияния половых гормонов на центральную нервную систему и психическое здоровье человека [19, 46] исследовалась роль эстрогена в патогенезе психозов, что привело к возникновению «гипотезы эстрогеновой защиты», или «гипотезы гипоэстрогении», как возможных объяснений гендерных различий при шизофрении [10, 18]. Так, женщины имеют двадцатикратное увеличение риска возникновения первого эпизода или рецидива психоза в послеродовой период, когда уровень эстрогена резко падает [13], в то время, как течение хронических психозов имеет тенденцию к улучшению во время беременности, когда уровень эстрогена повышен [46]. Кроме того, у женщин с шизофренией, психотические симптомы колеблются в течение менструаль-

ного цикла. Эту тенденцию впервые отметил еще G. Krafft-Ebing (1896), описав так называемый «менструальный психоз». Современные исследования показывают, что в течение менструального цикла у пациенток с шизофренией высокий уровень эстрогена в лютеиновой фазе связан со значительными улучшениями психического состояния и функционирования по сравнению с периодом низкого содержания эстрогена в фолликулярной фазе [11, 15, 25, 48]. Женщины до менопаузы, как правило, имеют более благоприятное течение болезни, чем мужчины, обнаруживая меньшую выраженность психопатологической симптоматики и нейрокогнитивного дефицита, более низкий уровень инвалидности, лучший ответ на антипсихотические препараты [17, 41]. Однако в возрасте после 45 лет у женщин наблюдается нарастание случаев с выраженной симптоматикой и необходимостью применения высоких доз антипсихотиков [46]. Эти наблюдения дают основания полагать, что эстроген «защищает» женщин от тяжелого психоза в репродуктивный период, а его недостаток является фактором риска возникновения психоза у женщин с уязвимостью в отношении шизофрении [31, 39].

Рецепторы эстрогена можно найти в лимбической системе, базальных ганглиях, мозжечке, многих областях коры головного мозга [23, 57]. Посредством этих рецепторов, эстроген функционирует как «нейроактивный стероид», влияя на сигнальные пути и нейродегенеративные процессы в ЦНС [37]. Ряд исследований говорит о влиянии эстрогена на нейротрансмиттерную модуляцию. Ранние гипотезы дофаминергической гиперреактивности шизофрении все еще обсуждаются, но в настоящее время признается, что и другие системы нейромедиаторов, такие как серотонин и глутамат, участвуют в патофизиологии этого расстройства [50]. Большинство антипсихотических препаратов воздействуют на D2 рецепторы, при этом антипсихотики второго поколения также взаимодействуют с серотониновыми 5-HT_{2A} и 5-HT_{1A} рецепторами [21]. Установлено, что эстрадиол оказывает определенное влияние на дофаминергические, серотонинергические и глутаматергические системы [56]. Исследования, проводимые на животных, показали, что эстрадиол снижает активность моноаминоксидазы, повышает активность гидроксилазы триптофана, управляет экспрессией переносчика серотонина, подавляется рецепторами 5-HT_{1A}, и

активируется 5-HT_{2A}-рецепторами [29], усиливает NMDA-рецепторы, изменяет конфигурацию их субъединиц, а также увеличивает связывания агониста NMDA в мозге крыс [6].

В головном мозге больных шизофренией были зарегистрированы многочисленные анатомические аномалии, в том числе уменьшение объема серого и белого вещества в нескольких областях мозга, увеличение желудочков и нарушение медиальных отделов височных долей, префронтальной коры и мозжечка. Аномалия в цитоархитектонике связана с нерегулярной синаптической организацией, эктопической организацией нейронов и снижением экспрессии нейротрофических факторов. Эстрогенные соединения могут защитить клетки мозга от повреждений, окислительного стресса, воспаления, ишемии и апоптоза [7, 8, 14, 19]. Они также могут усиливать нейрогенез, ангиогенез, синаптическую плотность, пластичность и связи, аксоны и ремиелинизацию и экспрессию нейротрофических факторов [19, 27, 28, 58]. Психопротекторные свойства эстрогена могут быть связаны с их сохранением и укреплением нейронных функций митохондриями, так как митохондрии отвечают за регулирование жизнеспособности и гибель нейронов [53] и могут быть повреждены в мозге больных шизофренией [43].

Эти данные о психопротекторных свойствах эстрогена согласуются с представлением о том, что риск развития шизофрении у женщин связан со сниженным уровнем эстрадиола [33].

Данные о роли эстрадиола в развитии психоза у мужчин недостаточны и противоречивы. T.J. Huber et al. [22] исследовали гонадную функцию у мужчин с острыми психозами и с первым эпизодом шизофрении и выявили более низкие сывороточные уровни эстрадиола, эстрогена, тестостерона и свободного тестостерона по сравнению с контролем. По мнению авторов, эстрогеновая гипотеза, постулирующая протективную роль эстрогенов в развитии шизофрении только для женщин, по-видимому, правомерна для обоих полов. Вместе с тем, в исследовании M. Segal et al. [51] не было найдено существенных различий уровней эстрадиола у мужчин с первым эпизодом шизофрении и здоровыми пробами. У пациентов мужского пола отмечено значительное уменьшение концентрации циркулирующего эстрадиола в остром психотическом состоянии по сравнению с контрольной группой, а также обратная корреляция между уровнем эстрогена и

негативными симптомами [22, 24]. Тем не менее, не ясно, является ли эта половая дисфункция причиной или следствием психоза.

В настоящее время растет интерес и к другим нейроактивным стероидам с нейромодуляторными свойствами [36, 55]. Большинство исследований андрогенов и психического состояния было сосредоточено на предшественниках тестостерона – дегидроэпиандростероне (ДГЭА) и ДГЭА-сульфате (ДГЭАС), который является нейропротектором [32]. Нейроактивные стероиды играют важную роль в развитии головного мозга, опосредуя синаптические связи и дифференцировку нейронов, влияют на дофаминергические, глутаматергические и ГАМКергические нейромедиаторные системы, которые, как предполагается, участвуют в патофизиологии шизофрении. ДГЭА также действует как важный компонент стрессорного ответа, проявляя мощное антиглюкокортикоидное действие, которое защищает клетки гиппокампа от нейротоксических эффектов кортизола. В исследовании N.L. Hayes et al. было выявлено повышение уровня тестостерона в цереброспинальной жидкости у пациентов с первым психическим эпизодом шизофрении, а также у лиц с повышенным риском развития психоза [20].

В систематическом обзоре, опубликованном в журнале *Psychoneuroendocrinology*, анализировались 34 исследования (1742 человека с шизофренией и 1604 – из контрольной группы), в которых оценивался уровень тестостерона, ДГЭА и ДГЭАС. У всех пациентов с шизофренией отмечался повышенный уровень ДГЭАС по сравнению с контрольной группой. У пациентов с первым эпизодом были повышены уровни свободного тестостерона. Обострение шизофрении также ассоциировалось с повышенным уровнем тестостерона. У пациентов, перенесших несколько эпизодов шизофрении и находившихся на момент исследования в ремиссии, отмечались определённые половые различия в уровне свободного тестостерона: у женщин он был повышен, в то время как у мужчин, наоборот, снижен. Авторы также отметили, что такая разница между мужчинами и женщинами может быть связана с приёмом определённых антипсихотиков, повышающих уровень пролактина, что может оказывать противоположное действие на синтез тестостерона. Результаты данного исследования являются важными в свете физического здоровья пациентов с шизофренией, например, развития сексуальной дисфункции или снижения плотности костной

ткани. Таким образом, по мнению авторов, изменение уровня тестостерона у пациентов с шизофренией, проходящих длительное антипсихотическое лечение, может иметь клиническое значение [38].

Нейростероид прегненолон и его метаболиты также обладают нейромодуляторными и нейропротекторными свойствами, оказывают положительный эффект на когнитивные функции и течение психоза в эксперименте [34]. Сывороточные уровни прегненолона ниже у пациентов с шизофренией, чем у здоровых людей, а антипсихотическая терапия ведет к увеличению количества прегненолона в головном мозге [47]. Обнаружен более низкий плазменный уровень прогестерона у больных шизофренией по сравнению со здоровыми [53], в то время как другие исследователи сообщают об антипсихотических свойствах прогестерона в поведенческой парадигме психоза [26, 30]. Отмечено, что более высокие уровни окситоцина в периферийных тканях были связаны со снижением тяжести симптомов у женщин с хронической шизофренией [48].

Различия в чувствительности к антипсихотикам, связанные с полом, обусловлены гендерными различиями в гипоталамо-гипофизарной регуляции выработки пролактина. В исследовании S. Szymanski et al. высокий уровень пролактина был обнаружен у страдающих психозами женщин, что, в отличие от мужчин, коррелировало с большей эффективностью и переносимостью терапии [54].

В популяции уровень пролактина в крови не имеет значимых гендерных различий, но в ответ на антипсихотическую терапию женщины обнаруживают более выраженное, чем мужчины, повышение его уровня. Поскольку выработка пролактина подавляется дофамином, особенно выраженное повышение гормона у женщин предполагает большую чувствительность к блокаде дофаминовых рецепторов антипсихотиками, что, возможно, связано с антидофаминергическим эффектом эстрогена.

Имеются данные, что частота формирования нейроэндокринных дисфункций (НЭД) при длительной (18 месяцев) монотерапии антипсихотиками второй генерации (оланзапин, рисперидон, клозапин, кветиапин, амисульприд) у женщин значительно превышала таковую у мужчин (43,6 против 18,2%). У женщин НЭД формируются достоверно чаще при монотерапии всеми указанными препаратами, за исключением кветиапина.

Формирование НЭД у мужчин происходит практически с равной частотой при терапии рисперидоном, клозапином и кветиапином. При терапии оланзапином НЭД у мужчин формируются чаще, однако различия не достигают степени значимости, а при терапии амисульпридом – значимо реже по сравнению с пациентами, находящимися на терапии клозапином, рисперидоном и кветиапином. В процессе лечения антипсихотиками уровень пролактина может повышаться более чем в 10 раз по сравнению с нормой. Отмечено, что 48–93% женщин обнаруживают нарушения менструального цикла с сопутствующей галактореей или без нее и снижение либидо. У мужчин повышение пролактина ассоциируется с ослаблением либидо, импотенцией и стерильностью. При купирующей антипсихотической терапии нарушения менструального цикла у женщин часто формируются при терапии рисперидоном и амисульпридом (65 и 61%, соответственно). Женщины часто обнаруживают снижение либидо при терапии рисперидоном, оланзапином, клозапином и галоперидолом (56, 56, 52 и 72%, соответственно), галакторею – при терапии рисперидоном, амисульпридом, галоперидолом и оланзапином (70, 57, 72 и 46%, соответственно). У мужчин купирующая нейролептическая терапия не оказывает заметного влияния на сексуальные функции и на развитие галактореи [2].

Однако В.Р. Basson et al. [9], напротив, продемонстрировали, что мужчины в большей степени подвержены нейроэндокринным нарушениям на фоне терапии антипсихотиками, в частности гиперпролактинемии и сексуальным дисфункциям. Авторами проводилось сравнение оланзапина с галоперидолом и оланзапина с рисперидоном в двух контролируемых двойных слепых исследованиях. Показано, что пол оказывал значимое влияние на прибавку веса, но только при терапии оланзапином, причем она была больше выражена у мужчин, чем у женщин, и не носила дозозависимого характера.

В работе J. Bobes [12] было показано, что пол, исходная масса тела и длительность лечения служат факторами, влияющими на повышение индекса массы тела (ИМТ), причем риск повышения ИМТ при приеме атипичных антипсихотиков больше для женщин, чем для мужчин.

По нашим данным, у женщин с первым эпизодом шизофрении вне зависимости от приема антипсихотиков первого или второго поколения частота побочных эффектов больше по сравнению

с пациентами мужского пола. Увеличение массы тела среди мужчин наблюдалось только в случаях приема антипсихотиков второй генерации (10% случаев), в то время как у женщин прибавка веса отмечалась как на фоне терапии антипсихотиками первого (11%), так и второго поколения [4].

Усиление влияния гендерного фактора можно рассматривать как один из признаков современного патоморфоза шизофрении. Эффективность традиционных антипсихотиков за прошедшие 30 лет существенно снизилась у мужчин, но осталась без изменения у женщин. Если в 1968–1970 гг. при использовании традиционных антипсихотиков число респондентов среди мужчин достигало 33,3%, то в настоящее время – лишь 6,9%. В 1998–2000 гг. степень влияния гендерного фактора на результативность лечения возросла почти в 3 раза. Применение антипсихотиков второй генерации позволяет предполагать снижение влияния пола на эффективность терапии шизофрении, однако механизмы этого явления до конца не раскрыты [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Вильянов В.Б. Гендерный фактор и эффективность современных антипсихотиков при лечении больных шизофренией // *Обзор психиатрии и клинической психологии им. В.М. Бехтерева*. 2004. № 2. С. 18–19.
2. Горобец Л.Н. Эндокринологические аспекты проблемы переносимости нейролептической терапии у больных шизофренией (возрастные и гендерные факторы) // *Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина*. 2012. №14(1). С. 41–47.
3. Матросова М. И., Горобец Л. Н. Роль половых гормонов в патофизиологии первого эпизода шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2011. Т. 21, вып. 4. С. 31–33.
4. Петрова Н.Н., Воинкова Е.Е., Дорофейкова М.В. Половые особенности первого эпизода шизофрении // *Психическое здоровье*. 2018. №5. С. 43–51.
5. Abel K.M., Drake R., Goldstein J.M. Sex differences in schizophrenia // *International Review of Psychiatry*. 2010. Vol. 22, №5. P. 417–428.
6. Adams M.M., Fink S.E., Janssen W.G. et al. Estrogen modulates synaptic N-methyl-D-aspartate receptor subunit distribution in the aged hippocampus // *Journal of Comparative Neurology*. 2004. Vol. 474, №3. P. 419–426.
7. Arevalo M.A., Santos-Galindo M., Bellini M.J. et al. Actions of estrogens on glial cells: implications for neuroprotection // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2010. №1800 (10). P. 1106–1112.
8. Arevalo M.A., Santos-Galindo M., Lagunas N. et al. Selective estrogen receptor modulators as brain therapeutic agents // *Journal of Molecular Endocrinology*. 2011. № 46(1). R1–R9.
9. Basson B.R., Kinon B.J., Taylor C.C. et al. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone // *J. Clin. Psychiatry*. 2001. № 62. P. 231–238.

10. Behl C. Estrogen can protect neurons: modes of action // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2002. №83(1–5). P. 195–197.
11. Bergemann N., Parzer P., Runnebaum B. et al. Estrogen, menstrual cycle phases, and psychopathology in women suffering from schizophrenia // *Psychological Medicine*. 2007. №37(10). P. 1427–1436.
12. Bobes J., Rejas J., Garcia-Garcia M. et al. EIRE Study Group. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study // *Schizophr. Res.* 2003. №62. P. 77–88.
13. Boyce P., Barriball E. Puerperal psychosis // *Archives of Women's Mental Health*. 2010. №13(1). P. 45–47.
14. Bryant D.N., Dorsa D.M. Roles of estrogen receptors alpha and beta in sexually dimorphic neuroprotection against glutamate toxicity // *Neuroscience*. 2010. №170(4). P. 1261–1269.
15. Choi S.H., Kang S.B., Joe S.H. Changes in premenstrual symptoms in women with schizophrenia: a prospective study // *Psychosomatic Medicine*. 2001. № 63(5). P. 822–829.
16. Compton M.T., Miller A.H. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction // *Psychopharmacology*. 2002. №36. P. 143.
17. Cotton S.M., Lambert M., Schimmelmann B.G. et al. Gender differences in premorbid, entry, treatment, and outcome characteristics in a treated epidemiological sample of 661 patients with first episode psychosis // *Schizophrenia Research*. 2009. № 114(1–3). P. 17–24.
18. Garcia-Segura L.M., Azcoitia I., DonCarlos L.L. Neuroprotection by estradiol // *Progress in Neurobiology*. 2001. № 63(1). P. 29–60.
19. Hafner H. Gender differences in schizophrenia // *Psychoneuroendocrinology*. 2003. № 28(supplement 2). P. 17–54.
20. Hayes N.L. et al. Inflammatory molecular signature associated with infectious agents in psychosis // *Schizophrenia bulletin*. 2014. № 40(5). P. 963–972
21. Horacek J., Bubenikova-Valesova V., Kopecek M. et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia // *CNS Drugs*. 2006. №20(5). P. 389–409.
22. Huber T.J., Tettenborn C., Leifke E., Emrich H.M. Sex hormones in psychotic men // *Psychoneuroendocrinology*. 2005. № 30(1). P. 111–114.
23. Hughes Z.A., Liu F., Marquis K. et al. Estrogen receptor neurobiology and its potential for translation into broad spectrum therapeutics for CNS disorders // *Current Molecular Pharmacology*. 2009. № 2(3). P. 215–236.
24. Kaneda Y., Ohmori T. Relation between estradiol and negative symptoms in men with schizophrenia // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2005. № 17(2). P. 239–242.
25. Ko Y.H., Joe S.H., Cho W. et al. Estrogen, cognitive function and negative symptoms in female schizophrenia // *Neuropsychobiology*. 2006. № 53(4). P. 169–175.
26. Kumari V., Konstantinou J., Papadopoulos A. et al. Evidence for a role of progesterone in menstrual cycle-related variability in prepulse inhibition in healthy young women // *Neuropsychopharmacology*. 2010. № 35(4). P. 929–937.
27. Li J., Siegel M., Yuan M. et al. Estrogen enhances neurogenesis and behavioral recovery after stroke // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2011. № 31(2). P. 413–425.
28. Liu M., Kelley M.H., Herson P.S., Hurn P.D. Neuroprotection of sex steroids // *Minerva Endocrinologica*. 2010. № 35(2). P. 127–143.
29. Lokuge S., Frey B.N., Foster J.A. et al. The rapid effects of estrogen: a mini-review // *Behavioural Pharmacology*. 2010. № 21(5-6). P. 465–472.
30. MacKenzie E.M., Odontiadis J., Le Mellédo J.M. et al. The relevance of neuroactive steroids in schizophrenia, depression, and anxiety disorders // *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2007. № 27(5). P. 541–574.
31. Mahe V., Dumaine A. Oestrogen withdrawal associated psychoses // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2001. № 104(5). P. 323–331.
32. Maninger N., Wolkowitz O.M., Reus V.I. et al. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS) // *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2009. № 30(1). P. 65–91.
33. Markham J.A. Sex steroids and schizophrenia // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2012. № 13 (3). P. 187–207.
34. Marx C.E., Bradford D.W., Hamer R.M. et al. Pregnenolone as a novel therapeutic candidate in schizophrenia: emerging preclinical and clinical evidence // *Neuroscience*. 2011. № 191. P. 78–90.
35. McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality // *Epidemiologic Reviews*. 2008. № 30(1). P. 67–76.
36. Melcangi R.C., Panzica G., Garcia-Segura L.M. Neuroactive steroids: focus on human brain // *Neuroscience*. 2011. №191. P. 1–5.
37. Melcangi C.R., Garcia-Segura L.M. Sex-specific therapeutic strategies based on neuroactive steroids: in search for innovative tools for neuroprotection // *Hormones and Behavior*. 2010. № 57(1). P. 2–11.
38. Misiak B., Frydecka D., Loska O. et al. Testosterone, DHEA and DHEA-S in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Psychoneuroendocrinology*. 2018. №89. P. 92–102.
39. Morgan V.A., Castle D.J., Jablensky A.V. Do women express and experience psychosis differently from men? Epidemiological evidence from the Australian national study of low prevalence (Psychotic) disorders // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2008. № 42(1). P. 74–82.
40. Moriarty P.J., Lieber D., Bennett A. et al. Gender differences in poor outcome patients with lifelong schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2001. № 27. P. 103–113.
41. Rao M.L., Kolsch H. Effects of estrogen on brain development and neuroprotection – implications for negative symptoms in schizophrenia // *Psychoneuroendocrinology*. 2003. № 28(supplement 2). P. 83–96.
42. Rao M.L., Kolsch H. Neuroprotective effects of estradiol-17 beta: implications for psychiatric disorders // *Arch. Women's Ment. Health*. 2002. № 5(3). P. 105–110.
43. Rezin G.T., Amboni G., Zugno A.I. et al. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders // *Neurochemical Research*. 2009. № 34(6). P. 1021–1029.
44. Riecher-Rossler A., Hafner H. Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry // *Acta Psychiatr. Scand.* 2000. № 102, Suppl. P. 58–62.
45. Riecher-Rossler A., Kulkarni J. Estrogens and gonadal function in schizophrenia and related psychoses // *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2011. № 8. P. 155–171.
46. Riecher-Rossler A. Oestrogen effects in schizophrenia and their potential therapeutic implications—review // *Archives of Women's Mental Health*. 2002. № 5(3). P. 111–118.

47. Ritsner M.S. The clinical and therapeutic potentials of dehydroepiandrosterone and pregnenolone in schizophrenia // *Neuroscience*. 2011. № 191(1). P. 91–100.
48. Rubin L.H., Carter C.S., Drogos L. et al. Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia // *Schizophrenia Research*. 2010. № 124(1–3). P. 13–21.
49. Rubin L.H., Haas G.L., Keshavan M.S. et al. Sex difference in cognitive response to antipsychotic treatment in first episode schizophrenia // *Neuropsychopharmacol Off Publ American College Of Neuropsychopharmacology*. 2008. № 33. P. 290–297.
50. Sanchez M.G., Bourque M., Morissette M., Di Paolo T. Steroids-dopamine interactions in the pathophysiology and treatment of CNS disorders // *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2010. № 16 (3). P. 43–71.
51. Segal M., Avital A., Berstein S. et al. Prolactin and estradiol serum levels in unmedicated male paranoid schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2007. № 2. P. 378–382.
52. Shipman S.L., Baker E.K., Pearlson G., Astur R.S. Absence of established sex differences in patients with schizophrenia on a two-dimensional object array task // *Psychiatry Res*. 2009. № 166. P. 158–165.
53. Simpkins J.W., Yi K.D., Yang S.H., Dykens J.A. Mitochondrial mechanisms of estrogen neuroprotection // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2010. № 1800(10). P. 1113–1120.
54. Szymanski S., Lieberman J.A., Alvir J.M. et al. Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biological indexes in first-episode schizophrenia patients // *Am. J. Psychiatry*. 1995. № 152. P. 698–703.
55. Taherianfard M., Shariaty M. Evaluation of serum steroid hormones in schizophrenic patients // *Indian Journal of Medical Sciences*. 2004. № 58(1). P. 3–9.
56. Taylor G.T., Maloney S., Dearborn J., Weiss J. Hormones in the mentally disturbed brain: steroids and peptides in the development and treatment of psychopathology // *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. 2009. № 9(4). P. 331–360.
57. Ter Horst G.J. Estrogen in the limbic system // *Vitamins and hormones*. 2010. № 82. P. 319–338.
58. Yang L.C., Zhang Q.G., Zhou C.F. et al. Extranuclear estrogen receptors mediate the neuroprotective effects of estrogen in the rat hippocampus // *Plos One*. 2010. № 5(5). e9851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009851>

REFERENCES

1. Vil'yanov V.B. *Obozrenie psikiatrii i klinicheskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2004. № 2. pp. 18–19. (in Russian)
2. Gorobets L.N. *Zhurnal im. P.B. Gannushkina*. 2012. № 14(1). pp. 41–47. (in Russian)
3. Matrosova M. I., Gorobets L. N. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2011. Vol. 21, № 4. pp. 31–33. (in Russian)
4. Petrova N.N., Voinkova E.E., Dorofeikova M.V. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2018. № 5. pp. 43–51. (in Russian)

Поступила 31.01.19.