

На правах рукописи

БОЯРИНОВА Наталья Владимировна

**ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ
И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРИ СИНДРОМЕ
ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА**

14.01.04 – внутренние болезни

03.01.04 – биохимия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители: доктор медицинских наук
Давыдович Михаил Григорьевич,
доктор биологических наук, профессор
Цейликман Вадим Эдуардович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Исхаков Эдуард Робертович,
доктор медицинских наук, профессор
Никоноров Александр Александрович

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита состоится «08» октября 2010 г. в 12-00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.03 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3).

Автореферат разослан « 6 » сентября 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Мирсаева Г.Х.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Психосоматические аспекты переживания травматического стресса и его последствий изучаются, как правило, в контексте общих проблем деятельности человека в экстремальных условиях, исследований адаптационных возможностей человека и его стресс-толерантности (Kinize J.D., 1989; Тарабрина Н.В. и соавт., 1994–2004; Lagana S. et al., 2010). Комплекс симптомов, наблюдавшихся у тех, кто пережил травматический стресс, получил название «посттравматическое стрессовое расстройство» (ПТСР), или Post-traumatic Stress Disorder (PTSD). Критерии диагностики этого расстройства были включены в американский национальный диагностический психиатрический стандарт (Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders) и сохраняются в нем до сих пор (Тарабрина Н.В., 1994). В МКБ-10 (F43.1) понятие посттравматические стрессовые расстройства объединяет расстройства, развивающиеся не сразу после воздействия психотравмирующего фактора (отставлено) и продолжающиеся неделями, а в отдельных случаях несколько месяцев. Клиника этих расстройств определяется широким спектром состояний измененного сознания и самосознания (психическое оцепенение или эмоциональная анестезия, чувство отстраненности, деперсонализационно-дереализационные явления, амнезия). Указанные явления обычно сочетаются с интрузивной (т. е. вторгающейся в сознание) симптоматикой в виде повторяющихся мыслей, образов, снов, иллюзий, переживаний и овладевающих представлений. Сюда же относятся признаки повышенной психической чувствительности и избегания стимулов, напоминающих о перенесенном стрессе. Еще один признак стрессового расстройства заключается в стойком повышении возбудимости, что выражается в трудностях засыпания и прерывистом сне, раздражительности, вспышках гнева, нарушениях концентрации, колебаниях настроения. Кроме того, наблюдаются общие изменения реактивности организма. Для посттравматического стрессового расстройства характерно появление стойких вегетативных сдвигов в виде термоневрозов, психогенной одышки, «стрессовых» гастритов, синдрома раздраженного толстого кишечника, идиопатической крапивницы, а также сексуальных нарушений и бессонницы неорганической природы. Длительное пребывание в состоянии ПТСР приводит к развитию соматических заболеваний, среди которых наиболее распространёнными являются ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, гипертоническая болезнь, нарушения углеводного обме-

на, инсульт (Hagengimana R., 2003; Spindler R., Pedersen S., 2005; Roberg M. et al., 2010). Их развитие сопряжено с типичными для ПТСР изменениями нейроэндокринного статуса, а также с усилением процесса свободнорадикального окисления (СРО). Следует обратить внимание на противоречивость данных, касающихся состояния гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) в условиях ПТСР. Одни авторы (Wheler G., 2006; Vithhilligam M. et al., 2010) сообщают о повышенном, а другие (Yehuda R., 2000) о сниженном уровне кортизола при ПТСР. Причём одновременно с гипокортизолемией развивается повышенная чувствительность к глюкокортикоидам (De Cloet C., 2006). Глюкокортикоиды (ГК) оказывают неоднозначное влияние на СРО. За счёт усиления экспрессии антиоксидантных ферментов и угнетения активности ферментов, генерирующих активные формы кислорода (АФК), ГК подавляют, а за счёт снижения активности антиоксидантных ферментов и повышения экспрессии ферментов, генерирующих АФК, усиливают СРО (Djordjievich J. Et al., 2010). На данный момент в современной литературе сведения, касающиеся состояния СРО при ПТСР достаточно противоречивы (Pall M. et al., 2001). Скорее всего, рассмотренные противоречия по эндокринному статусу и особенностям СРО при ПТСР обязаны своим существованием игнорированию факта гетерогенности ПТСР. Кроме того, описаны случаи, в которых развитию онкопатологии предшествовал ПТСР. В настоящее время на основании соотношения коморбидных и осевых симптомов выделяют четыре основных типа ПТСР: тревожный, дисфорический, астенический и соматоформный (Волошин В.М., 2001). Среди них первые два являются наиболее распространёнными. Тревожный тип ПТСР характеризуется высоким уровнем соматической и психической немотивированной тревоги. Дисфорический тип ПТСР характеризуется постоянным внутренним недовольством, раздражением, вплоть до вспышек злобы и ярости на фоне угнетенно-мрачного настроения (Волошин В.М., 2007). Вполне возможно, что с ними ассоциируются различные варианты соматической патологии, различные паттерны эндокринного статуса и различный характер свободнорадикального окисления. Однако в доступной литературе отсутствуют подобные сведения. Кроме того, для доказательства глюкокортикоидзависимого характера изменения СРО у лиц с ПТСР целесообразно сопоставить данные клинических обследований, касающихся уровня липопероксидации и окисления белков с экспериментальными данными моделирования стрессорных воздействий с повышенной чувствительностью к глюкокортикоидам, а также

с введением экзогенного глюкокортикоида. Важно отметить, что среди экспериментальных моделей стресса повышенная чувствительность к глюкокортикоидам характерна, прежде всего, для гипокинетического стресса (Филимонова Т.А. и соавт., 2008).

Цель исследования. Охарактеризовать особенности соматической патологии, эндокринного статуса и свободнорадикального окисления у лиц с тревожным и дисфорическим типами посттравматического стрессового расстройства.

Задачи исследования:

1. Дать характеристику соматической патологии у лиц с тревожным и дисфорическим типами посттравматического стрессового расстройства.

2. Изучить состояние осей гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа у лиц с тревожным и дисфорическим типами посттравматического стрессового расстройства.

3. Исследовать особенности иммунного статуса у лиц с тревожным и дисфорическим типами посттравматического стрессового расстройства.

4. Выявить особенности свободнорадикального окисления у лиц с тревожным и дисфорическим типами посттравматического стрессового расстройства.

5. Определить влияние экспериментального стресса на уровень свободнорадикального окисления в сыворотке крови, в иммунных органах и различных отделах головного мозга.

Научная новизна. Установлено, что характер соматической патологии у лиц с синдромом посттравматических стрессовых расстройств ассоциируется с типом доминирующего депрессивного аффекта. Гипертоническая болезнь, метаболический синдром, хронический панкреатит преимущественно связаны с тревожным типом, а ишемическая болезнь сердца и функциональные нарушения печени с дисфорическим. Впервые установлено, что дисфорический тип ПТСР характеризуется более высоким уровнем кортизола и сниженным содержанием дегидроэпиандростерона, а также сниженным содержанием молекулярных продуктов перекисного окисления липидов и окислительно-модифицированных белков. На фоне более высокого содержания кортизола и низкого содержания дегидроэпиандростерона при дисфорическом типе реакции по сравнению с тревожным типом обнаружено более низкое содержание циркулирующих иммунных комплексов, а также IgA. Несмотря на это, для лиц с дисфорическим типом характерен более высокий уровень циркулирующих В-лимфоцитов и лимфоцитов в целом.

Обнаружено, что гипоплазирующее действие триамцинолона ацетонида на иммунные органы сопряжено с угнетением в них процесса свободно-радикального окисления.

Впервые при гипокинетическом стрессе изучено соотношение между уровнем липопероксидации и окислительной деструкции белков в различных отделах головного мозга и иммунных органах.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные результаты позволяют детализировать современные представления о механизме развития алло-статической нагрузки при ПТСР. Обосновано представление о сенситизации иммунных органов к гипоплазирующему действию глюкокортикоидов как механизму иммуносупрессии при гипокинетическом стрессе. Результаты исследования могут быть использованы для разработки новых подходов к коррекции соматических расстройств у лиц с посттравматическим синдромом.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные положения и выводы диссертационной работы внедрены в практику работы Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, Муниципального учреждения поликлиники № 33 г. Уфы, в учебный процесс кафедры поликлинической медицины Института последипломного образования Башкирского государственного медицинского университета, кафедры биохимии Челябинской государственной медицинской академии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Характер соматической патологии и выраженность свободнорадикального окисления ассоциируются с типом доминирующего депрессивного аффекта при синдроме посттравматического стрессового расстройства.

2. Дисфункция оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников сопряжена со снижением уровня свободнорадикального окисления при синдроме посттравматического стрессового расстройства.

3. Экспериментальный (гипокинетический) стресс и введение экзогенного глюкокортикоида приводят к снижению уровня липопероксидации и окисления белков.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на: научно-практической конференции «Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины» (Астрахань, 2008); научно-практической конференции молодых ученых «Научный прорыв–2008 (Уфа, 2008); 9-м съезде иммунологов Урала (Сыктывкар, 2010); 7 World Congress on Stress, Anxiety and

Depression (Leiden The Netherlands, 2010); межкафедральном заседании Башкирского государственного медицинского университета (Уфа, 2010).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных Минобрнауки РФ для публикации материалов диссертаций, 1 монография.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 130 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 185 источников, из которых 100 опубликовано в отечественных и 85 в зарубежных изданиях. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 7 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общая характеристика обследованных больных. Объектом исследования выбраны участники ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС Республики Башкортостан с проявлениями хронического стресса (96 человек), которые проходят ежегодное диспансерное обследование на базе Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (РКБ). Контрольную группу (45 человек) составляли лица, сопоставимого возраста, обратившиеся по поводу плановых профилактических осмотров в поликлинику РКБ. Пациенты были включены в исследование с их письменного согласия.

Критерии включения в исследование: лица мужского пола в возрасте 45–67 лет с синдромом посттравматического стрессового расстройства (участники ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС).

Критерии исключения из исследования: наличие тяжелой соматической патологии (онкология, острый инфаркт миокарда, циррозы печени, вирусные гепатиты, почечная недостаточность, алкоголизм, коллагенозы в период обострения, выраженная патология опорно-двигательного аппарата, зрения и слуха).

При диагностике ПТСР использовались: Миннесотский многофакторный личностный опросник ММРІ; структурированное клиническое интервью СКІД; опросник депрессивности Бека, опросник SCL-90-R Дерогатиса; Миссисипская шкала для оценки посттравматических личностных нарушений; шкала оценки влияния травматического события ІОЕС; опросник для оценки личностной и ситуативной тревожности Спилбергера-Ханина; опросник для оценки восприятия радиационной опасности (Тарабрина Н.В., 1994).

На основании жалоб, психологического тестирования, консультаций психолога, психотерапевта и клинического наблюдения в реабилитационном отделении РПБ№1 диагноз ПТСР установлен у 96 человек. Из них лица с дисфорическим типом (ДТ) ПТСР составили 46 человек (47,92%), с тревожным типом (ТТ) – 40 человек (41,67%), соматоформным типом (СТ) – 6 (6,25%) и астеническим типом (АТ) – (4,16%) 4 человека. Поскольку ДТ ПТСР и ТТ составили 86 человек из 96 (89,6%), дальнейшие углубленные исследования проводились именно в этих 2-х группах ПТСР.

Характеристика экспериментальной модели

Экспериментальная часть работы выполнена на 220 беспородных половозрелых крысах-самцах массой 210–240 г. Гипокинетический стресс (ГК) моделировали путём помещения крыс в специальные клетки – пеналы, ограничивающие подвижность животных при свободном доступе к пище и воде. Применялись 1-, 3-, 7-, 10-, 30-суточные модели гипокинетического стресса. Для фармакологического моделирования стрессорной активации ГГАС применялся глюкокортикоидный препарат триамцинолона ацетонид (кеналог; Veb Verline Chemie) в соответствии с методикой И.А. Волчегорского и соавт. (2000). Суспензию препарата разводили до концентрации 0,8 мг/мл и вводили крысам подкожно в объёме 2,5 мл/кг (доза – 2 мг/кг).

Животных иммунизировали тимусзависимым антигеном – аллогенными эритроцитами барана (ЭБ). Выраженность реакции ГЗТ оценивали волюмометрически через 24 часа после разрешающей иммунизации антигена (Волчегорский И.А. и соавт., 2000). Выделение различных отделов головного мозга крыс проводилось в соответствии с рекомендациями, изложенными в работе Glowinski J., Iversen L.L. (1968).

Клинико-лабораторные исследования. Для решения поставленных задач у больных: 1) исследовали общепринятые биохимические константы с использованием анализатора 912 Automatic analyser (Hitachi) согласно прилагаемым инструкциям к стандартным наборам: общий белок, мочевины, креатинин, общий билирубин, общий холестерин, триглицериды, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, АлТ, АсТ, ГГТ, α -амилазы, липазы, ионов К, Na, Ca, Cl, Mg; 2) радиоиммунологическими методами исследования определяли содержание АКТГ (A ВЕСМАН СОУЛТЕР СОМПАНИ, Франция), кортизола с помощью набора реактивов УП-ХОП ИБОХ НАН Беларуси, Республика Беларусь) и дигидроэпиандростерона (IMMUNOTECH, A ВЕСМАН СОУЛТЕР СОМПАНИ, Франция) в сыворотке кро-

ви; 3) определяли содержание тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св. Т3), свободного тироксина (св. Т4), наличие антител к ТПО в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (Multiscan Plus Labsystems) с помощью набора реактивов фирмы ЗАО «Алкор Био» (Россия); 4) исследование иммунограммы у пациентов проводили с использованием проточного цитофлуориметра «Cytomics FC 500»; 5) оценивали содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) спектрофотометрически в липидном экстракте исследуемых тканей по методике Волчегорского И.А. и др. (1989); содержание молекулярных продуктов ПОЛ в липопротеидных фракциях определяли по методике И.А. Волчегорского и Н.В. Харченковой (2004); по методике Е.И. Львовской (1998) определяли уровень Fe⁺²/аскорбат индуцированного ПОЛ; б) окислительную модификацию белков оценивали по уровню образования динитрофенилгидразонов по методу Е.Е. Дубининой (1995).

Статистическая обработка результатов. Данные обрабатывались методами вариационной статистики и выражались в виде среднеарифметической (M) и её стандартной ошибки (m). О достоверности различий средних величин судили по критериям непараметрической статистики (Гублер Е.В., Генкин А.А., 1969): Манна-Уитни (U). О различиях в распределении судили по критериям Колмогорова-Смирнова (λ) и Вальда-Вольфовица (WW). Статистические взаимосвязи изучали при помощи непараметрического корреляционного анализа, выполняя расчёт коэффициентов корреляции рангов по Спирмену (r_s) и Кенделлу (r_k). Для обработки результатов исследований использовали пакет прикладных программ «Statistica 6,0 for Windows».

Результаты исследований. Установлено, что в структуре соматической патологии ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с проявлениями ПТСР на 1-м месте – болезни системы кровообращения, на 2-м – болезни нервной системы, на 3-м – болезни органов пищеварения, на 4-м месте – болезни органов дыхания. Среди болезней системы кровообращения на 1-м месте гипертоническая болезнь (I11.0), на 2-м месте – ИБС (I25.0), которая чаще была представлена стенокардией разных функциональных классов, на 3-м месте – цереброваскулярная патология, включая церебральный атеросклероз (I67.2), гипертоническую энцефалопатию (I67.4), дисциркуляторную энцефалопатию (I67.8) (рис. 1).

В структуре заболеваний нервной системы наибольшее распространение получили: расстройство вегетативной нервной системы (G90.8) (68,9%), энцефалопатия сочетанного генеза (G93.4) (73,6%), а также цефалгический синдром

(61,0%), синдром судорожной готовности (9,3%), расстройства чувствительности (82,6%), нарушение функции черепно-мозговых нервов(12,3%).

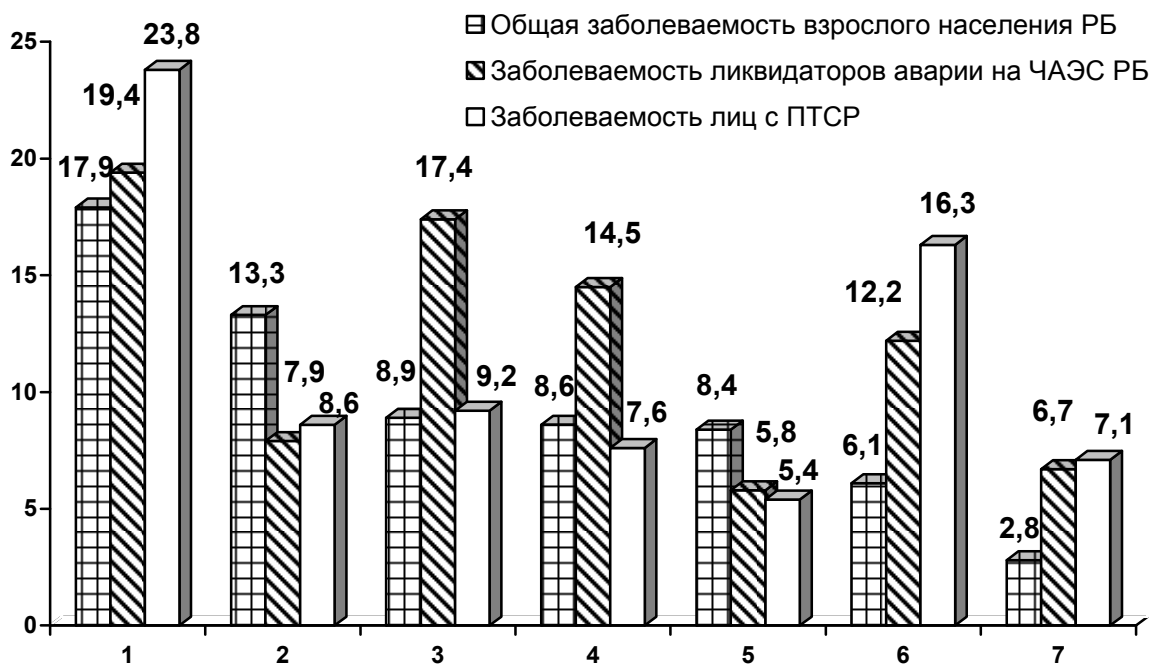


Рис. 1. Ранжирование по нозологии в зависимости от доли в общей

заболеваемости населения по РБ, ликвидаторов аварии на ЧАЭС и лиц с ПТСР:

- 1 – болезни системы кровообращения; 2 – болезни органов дыхания;
- 3 – болезни органов пищеварения; 4 – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани; 5 – болезни мочеполовой системы;
- 6 – болезни нервной системы; 7 – болезни эндокринной системы.

Патология нервной системы у лиц с ПТСР занимает 2 место после болезни сердечно-сосудистой системы, конкурируя с ней по значимости.

Болезни органов дыхания в основном представлены ХОБЛ (J44.0) (28,1%) и ОРВИ (J06.9) (25,0%). Среди болезней костно-мышечной системы преобладают остеохондроз позвоночника (M42.1) (71,8%) и полиостеоартроз (M15) (37,4%).

В структуре заболеваний органов пищеварения наиболее распространённым является хронический панкреатит (K86.1) (40,6%), развитие которого сопровождается повышением активности альфа-амилазы и липазы крови (рис. 4.5), а также хронический холецистит (K81.1) (29,2%), язвенная болезнь желудка (K25.7) и 12-перстной кишки (K26.7) (8,3%), а также хронические гастриты (K29.4, K29.6) (37,5%).

Кроме того, у лиц с диагнозом ПТСР обнаружены функциональные нарушения печени, проявляющиеся в увеличении значения тимоловой пробы

и активности трансаминаз (табл. 1). По данным УЗИ у 43,5% обследованных лиц с ДТ ПТСР отмечено увеличение размеров печени с диффузными изменениями. Полученные данные свидетельствуют о наличии у лиц с ДТ ПТСР печёночной дисфункции, соответствующей неспецифическому реактивному гепатиту (K75.2), отражающей вторичную реакцию печени на вызванное различными патогенами нарушение гомеостаза и структурно-функциональной целостности других внутренних органов (Подымова С.Д., 1989).

Таблица 1

Некоторые биохимические показатели лиц с дисфорическим и тревожным типами ПТСР ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=45)	Дисфорический тип (n=46)	Тревожный тип (n=40)
Тимоловая проба, Ед	2,81±0,38	5,27±0,62 P _{1,2} =0,042U	1,73±0,49 P _{2,3} =0,034 U
Глюкоза, ммоль/л	4,93±0,32	5,08±0,41	6,37±0,40 P _{1,3} =0,019U P _{2,3} =0,027 U
Общий билирубин, мкмоль/л	11,30±0,78	13,94±0,96	10,53±0,23 P _{2,3} =0,027 U
АлАТ, МЕ/л	28,90±1,87	85,10±2,99 P _{1,2} =0,012U	29,13±1,62 P _{2,3} =0,027 U
АсАТ, МЕ/л	12,40±2,76	18,34±0,81 P _{1,2} =0,028U	11,70±3,78 P _{2,3} =0,027 U

Примечание. P_{1,2} P_{1,3} – статистически значимые отличия от показателей контрольной группы; P_{2,3} – статистически значимые различия между показателями 2 и 3 групп (статистическая обработка произведена с использованием критерия Манна-Уитни(U)).

Характерные для ПТСР провоспалительные изменения поджелудочной железы могут быть обусловлены аутоиммунными факторами. В пользу этого предположения косвенно свидетельствует факт увеличения содержания иммунных комплексов у пациентов с ПТСР.

У пациентов с диагнозом ПТСР присутствуют признаки метаболического синдрома: ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия на-

тошак, гиперхолестеринемия с повышенным содержанием общего холестерина при увеличении содержания холестерина в проатерогенных фракциях (ЛПОНП +ЛПНП) и снижении в антиатерогенных фракциях (ЛПВП). Эти изменения повлекли за собой рост значения атерогенного индекса (табл. 2).

Таблица 2

Показатели липидограммы и индекс массы тела при ПТСР

Показатели	Контроль (n=45)	ПТСР (n=96)	Дисфориче- ский тип (n=46)	Тревожный тип (n=40)
Триглицериды	0,97±0,14	1,91±0,22 P _{1,2} =0,021U	1,18±0,21	2,13±0,24 P _{1,3} =0,014U
Общий холестерин	5,11±0,48	6,83±0,27 P _{1,2} =0,021U	7,68±0,17 P _{1,4} =0,028U P _{2,3} =0,014U	6,21±0,33 P _{1,3} =0,034U
Холестерин ЛПВП	1,33±0,31	1,14±0,18	1,48±0,36	1,29±0,48
Холестерин ЛПОНП+ ЛПНП	3,78±0,31	5,69±0,25 P _{1,2} =0,026U	5,2±0,41 P _{1,4} =0,017U	4,92±0,86 P _{1,3} =0,04U
Атерогенный индекс	2,84±0,45	4,99±0,67 P _{1,2} =0,011U	4,18±0,84 P _{1,4} =0,013U	3,81±0,37 P _{1,3} =0,024U
Индекс массы тела	22,40±2,45	32,50±5,11 P _{1,2} =0,023U	28,20±3,48 P _{1,4} =0,019U	35,10±4,32 P _{1,3} =0,014U

Примечание. P_{1,2} P_{1,3} P_{1,4} – статистически значимые отличия от показателей контрольной группы; P_{2,3} – статистически значимые различия между показателями 2 и 3 групп (статистическая обработка произведена с использованием критерия Манна-Уитни(U)).

Проведенные исследования показали, что структура и частота соматической патологии лиц с тревожным и дисфорическим типами ПТСР не отличались в группе болезней нервной системы, костно-мышечной системы, органов дыхания.

В структуре патологии у лиц с ДТ ПТСР преобладают ИБС (39,1%), гиперхолестеринемия (47,8%) с увеличением содержание холестерина в проате-

рогенных и снижением в антиатерогенных фракциях, функциональные нарушения печени (21,7%).

Установлено, что при ДТ ПТСП характерны признаки ремоделирования миокарда, типичные для ИБС: гипертрофия левого желудочка, изменения сегмента ST и межжелудочковой перегородки, увеличение полости левого предсердия.

В структуре заболеваемости лиц с ТТ ПТСП преобладает гипертоническая болезнь (62,5%), метаболический синдром (32,5%) и хронический панкреатит (60,0%).

У ликвидаторов аварии с диагнозом ПТСП наблюдается стимуляция гуморального иммунитета, проявляющаяся увеличением содержания IgA. Однако при этом обнаружено снижение содержания В-лимфоцитов, что может быть связано с их миграцией во вторичные иммунные органы.

Важно отметить, что у пациентов с ТТ ПТСП по сравнению с дисформическим типом в 2,5 раза увеличилось содержание иммунных комплексов и в 2 раза содержание IgA и IgM. По результатам исследования можно предположить о том, что ТТ ПТСП способствует предрасположенности к развитию аутоиммунной патологии. Безусловно, для проверки этой гипотезы необходимо проведение отдельных исследований.

При ПТСП отличия в характере соматической патологии при ТТ и ДТ могут быть связаны с различиями эндокринного статуса. В наших исследованиях установлено, что у лиц с ПТСП по сравнению с контролем отсутствуют статистически значимые изменения уровня ТТГ (ПТСП: $2,46 \pm 0,48$ нмоль/л; $n=96$; контроль: $2,38 \pm 0,77$ нмоль/л; $n=45$), T_3 (ПТСП: $1,8 \pm 0,62$ нмоль/л; $n=96$; контроль: $1,74 \pm 0,94$ нмоль/л; $n=45$); T_4 (ПТСП: $15,9 \pm 5,34$ нмоль/л; $n=96$ контроль: $14,21 \pm 5,47$ нмоль/л; $n=45$; ($p > 0,05$), что соответствует данным Хребтовой Н.Л. (2003).

Кроме того, при ПТСП отмечен прирост содержания АКТГ, однозначно свидетельствующий об активации ГГАС. Одновременно снижено содержание кортизола, что свидетельствует о снижении чувствительности коры надпочечников к стимулирующим сигналам со стороны АКТГ (табл. 3).

**Содержание адренокортикотропного гормона, кортизола
и дегидроэпиандростерона сульфата у лиц с дисфорическим
и тревожным типами ПТСР (M±m)**

Показатель	Контроль (n=45)	ПТСР (n=96)	Дисфорический тип (n=46)	Тревожный тип (n=40)
АКТГ	20,10±1,12	25,50±1,25 ¹ P=0,032U	22,30±3,89	26,20±1,24 ¹ P=0,028U
Кортизол, нмоль/л	479,8±43,7	383,8±35,7 ¹ P=0,044WW	395,64±89,60	222,40±26,95 ¹ P=0,018U ² P=0,024U
Дегидроэпи- андростерон, моль/л	17,2±2,1	2,05±0,11 ¹ P=0,034U	0,88±0,11 ¹ P=0,014U	1,73±0,36 ¹ P=0,032WW ² P=0,036U

Примечания. Статистическая обработка произведена с использованием критериев Манна-Уитни (U) и Вальда-Вольфовица(WW); ¹ – соотношение исследованных групп с контролем и ПТСР; ² – соотношение между дисфорическим и тревожным типами ПТСР.

При этом отмечено увеличение уровня Fe⁺²/H₂O₂ индуцированных карбонилированных белков, с одновременным снижением соотношения базального уровня окислительно-модифицированных белков к индуцированному, что свидетельствует о наличии у исследованного контингента эффективной антиоксидантной белковой защиты. Также установлено, что эти сдвиги полностью воспроизводились у лиц с ДТ, у которых также отмечалось снижение по сравнению с контролем содержания гептанрастворимых шиффовых оснований и карбонилированных белков основного характера. Однако у лиц с ТТ не наблюдались статистически значимые различия с контролем по показателям СРО. Между тем у лиц с ДТ отмечено низкое содержание гептанрастворимых диеновых конъюгатов в сыворотке крови по сравнению с лицами с ТТ (табл. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у лиц с ТТ ПТСР отсутствуют статистически значимые изменения СРО. Однако у лиц с ДТ ПТСР отмечено угнетение как липопероксидации, так и окислительной деструкции

белков. Это обстоятельство ставит перед практической медициной вопросы, связанные с использованием антиоксидантной терапии. Действительно, в структуре соматической патологии при ПТСР присутствуют нейродегенеративные, сосудистые и другие заболевания, при лечении которых назначаются антиоксидантные препараты. Данные проведенного исследования объясняют, почему применение антиоксидантов не всегда оказывается эффективным.

Таблица 4

Показатели свободнорадикального окисления у лиц с ПТСР (M±m)

Показатель	Контроль (n=45)	ПТСР (n=96)	Дисфорический тип (n=46)	Тревожный тип (n=40)
ДКГ	0,81±0,04	0,86±0,01	0,83±0,02	0,86±0,05 **
ШОг	0,07±0,01	0,046±0,002*	0,046±0,003*	0,05±0,01
КБо	32,59±3,65	23,91±0,82*	24,19±1,10*	24,45±2,73
КБо инд	46,73±4,24	73,17±4,99*	77,51±6,21	69,10±16,81
КБ/КБн инд	0,50±0,07	0,54±0,03*	0,59±0,05	0,50±0,11
КБо/КБо инд.	0,74±0,07	0,39±0,03*	0,35±0,03	0,48±0,14

Примечания. ДКГ – диеновые конъюгаты в гептановой (изопропанольной) фазе (первичные продукты ПОЛ. ШОг (и) – шиффовы основания в гептановой (изопропанольной) фазе (конечные продукты ПОЛ). КБ – карбонилированные белки. * – статистически значимые отличия от показателей контрольной группы. ** – статистически значимые различия между группами обследованных с различными типами фрустрационной устойчивости.

К сожалению, клинические исследования не позволяют понять причину снижения уровня СРО у лиц с ДТ ПТСР. Для объяснения этого парадокса требуются экспериментальные исследования. Согласно представлениям R. Yehuda (2007) и R. de Cloet (2006), существенной чертой ПТСР является повышенная чувствительность к ГК. Они могут снижать уровень СРО за счёт снижения активности ферментов генерирующих активные формы кислорода, например моноаминоксидазы (Волчегорский И.А. и соавт., 2003). Ранее было показано, что при разной продолжительности ГС наблюдалась повышенная чувствительность к ГК (Цейликман В.Э. и соавт., 2003). Поэтому в работе были сопоставлены из-

менения уровня липопероксидации и окисления белков в сыворотке крови при ДТ ПТСР у людей и ГС у экспериментальных животных.

Прежде всего, воспроизводилась способность ГС повышать чувствительность к глюкокортикоидам. С этой целью использовался тест чувствительности лимфоидной ткани к гипоплазирующему действию глюкокортикоидного препарата ТА. Установлено, что на различных интервалах ГС от 1 до 30 дней повышается чувствительность вилочковой железы и костного мозга к гипоплазирующему действию глюкокортикоидного препарата ТА. Это проявлялось в том, что дополнительное введение ТА стрессированным животным привело к более выраженному снижению количества тимоцитов как при односуточной, так и при 7-, 10- и 30-суточной гипокинезии. Следовательно, моделирование ГС позволяет воспроизвести такой атрибутивный признак ПТСР, как повышенная чувствительность к ГК. В дальнейших исследованиях оказалось целесообразным ограничиться начальным этапом гипокинезии, так как при длительном ГС усугубляются дистрофические процессы в мышцах экспериментальных животных, что может существенно повлиять на лабораторные показатели.

Через 96 часов после завершения односуточного ГС зарегистрировано снижение уровня СРО в сыворотке крови, а также в вилочковой железе и селезёнке крыс. В сыворотке крови на 20% снижено содержание гептанрастворимых шиффовых оснований ($p=0,045U$), при одновременном снижении на 42% ($p=0,035U$) содержания карбонилированных белков. Полученные результаты идентичны изменениям показателей СРО, наблюдаемым при ПТСР. Тенденция к снижению уровня СРО наблюдалась и по отношению к иммунным органам. В тимусе уменьшено содержание изопропанол растворимых кетодиенов и сопряжённых триенов ($p=0,028U$) на 22%. В селезёнке на 54% ($p=0,032U$) уменьшено содержание окислительно-модифицированных белков, а также на 34% снижено содержание гептанрастворимых диеновых конъюгатов ($p=0,047U$). Базальный уровень показателей СРО в костном мозге статистически значимо не отличался от контрольных значений. Однако отмечено статистически значимое возрастание уровня Fe^{+2} /аскорбат индуцированного ПОЛ ($p=0,044WW$), что свидетельствует о росте окисляемости полярных липидов благодаря повышению эффективности антиоксидантной защиты. Характерные для ГС изменения СРО в иммунных органах сопоставимы по направленности с изменениями, наблюдаемыми после введения экзогенного ГК. Установлено, что ГС сопровождался угнетением СРО во всех отделах головного мозга. В коре на 11% снизилось со-

держание изопропанолрастворимых диеновых конъюгатов ($p=0,036U$) и на 45% шиффовых оснований ($p=0,044WW$). В гиппокампе на 29% снизилось содержание карбонилированных белков ($p=0,047U$) и на 45% гептанрастворимых диеновых конъюгатов. В среднем мозге наблюдалось снижение на 30% изопропанолрастворимых шиффовых оснований ($p=0,044WW$), а для продолговатого мозга характерно снижение на 28% содержания гептанрастворимых шиффовых оснований ($p=0,016U$). В мозжечке на 16% снизилось содержание карбонилированных белков ($p=0,044WW$). Полученные результаты свидетельствуют, что в различных отделах головного мозга, так же как и в иммунных органах, наблюдается снижение липопероксидации и окисления белков. Характерные для ГС изменения СРО в некоторых отделах головного мозга сопоставимы по направленности с изменениями, наблюдаемыми после введения экзогенного ГК. Введение ТА нестрессированным животным привело к двукратному снижению содержания шиффовых оснований ($p=0,044WW$) в коре головного мозга и гептанрастворимых шиффовых оснований ($p=0,044WW$) в гиппокампе, а также к снижению на 58% содержания карбонилированных белков в среднем мозге. Сопоставление полученных результатов с клиническими выявило гомологию между снижением уровня СРО при ДТ ПТСР и при экспериментальном ГС (табл. 5).

Таблица 5

Показатели уровня свободнорадикального окисления при ПТСР и экспериментальном (гипокинетическом) стрессе

Показатели	Группы				
	гипокинетический стресс	триамцинолон ацетонид	ПТСР	дисфорический тип	тревожный тип
Продукты ПОЛ	↓	↓	↓	↓	↑
Карбонилированные белки	↓	↓	↓	↓	±

Примечание. ↓ – снижение содержания показателей; ↑ – увеличение значения показателей; ± – отсутствие статистически значимых изменений.

В целом полученные экспериментальные данные по уровню СРО полностью согласуются только с данными, касающимися ДТ ПТСР. Напротив, у лиц с тревожным типом ПТСР наблюдалось усиление СРО на фоне пониженного

содержания кортизола. Данные различия важно учитывать в случае использования антиоксидантных препаратов для терапии лиц с ПТСР.

ВЫВОДЫ

1. Гипертоническая болезнь (62,5%), метаболический синдром (32,5%), а также хронический панкреатит (60,0%) чаще встречаются у лиц с тревожным типом, а ишемическая болезнь сердца (39,1%) и функциональные нарушения печени (21,7%) чаще ассоциируются с дисфорическим типом посттравматического стрессового расстройства.

2. Синдром посттравматических стрессовых расстройств приводит к дисфункции надпочечников, не затрагивая при этом ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. В надпочечниках соотношение между кортизолом и дигидроэпиандростероном зависит от типа доминирующего депрессивного аффекта. Дисфорический тип синдрома посттравматических стрессовых расстройств характеризуется более высоким уровнем кортизола, а тревожный – более низким содержанием этого гормона и более высоким уровнем дегидроэпиандростерона.

3. Для лиц с дисфорическим типом синдрома посттравматического стрессового расстройства характерен более низкий уровень гуморального иммунитета по сравнению с тревожным типом.

4. Для дисфорического синдрома посттравматических стрессовых расстройств характерно снижение содержания циркулирующих молекулярных продуктов перекисного окисления липидов и карбонилированных белков.

5. Экспериментальный (гипокинетический) стресс вызывает изменения уровня свободнорадикального окисления, гомологичные дисфорическому типу посттравматического стрессового расстройства, проявляющиеся в снижении содержания в сыворотке крови молекулярных продуктов перекисного окисления липидов и карбонилированных белков.

6. Экспериментальный (гипокинетический) стресс и введение экзогенного глюкокортикоида триамцинолона ацетонида сопровождаются снижением уров-

ня свободнорадикального окисления в вилочковой железе, селезёнке и различных отделах головного мозга.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении лечебно-реабилитационных мероприятий у лиц с синдромом посттравматического стрессового расстройства необходимо учитывать характер нарушений психосоматического статуса.

2. В связи с высокой частотой дисфункции коры надпочечников, нарушений перекисного окисления липидов, окисления белков и иммунного статуса целесообразно включить в медико-экономические стандарты по оказанию медицинской помощи лицам с синдромом посттравматического стрессового расстройства определение гормонов коры надпочечников, содержания молекулярных продуктов перекисного окисления липидов, окислительной деструкции белков и иммунограмму.

3. Назначение препаратов группы антиоксидантов у лиц с дисфорическим типом посттравматического стрессового расстройства в связи с низким базальным уровнем свободнорадикального окисления должно проводиться только после контроля содержания молекулярных продуктов перекисного окисления липидов и окисления белков.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сенситизация вилочковой железы к гипоплазирующему действию глюкокортикоидов после длительного гипокинетического стресса / В.Э. Цейликман, Т.А. Филимонова, Н.В. Бояринова [и др.] // **Бюл. эксперим. биологии и медицины.** – 2008. – № 7. – С. 40–41.

2. Влияние непродолжительной гипокинезии на глюкокортикоидзависимые изменения уровня тревожности и окислительно-модифицированных белков в среднем мозге / Т.А. Филимонова, Н.В. Бояринова, В.Э. Цейликман // **Вестн. Южно-уральского гос. университета.** – 2009. – № 7. – С. 92–94.

3. Угнетение иммунной реактивности и повышенная чувствительность иммунных органов к гипоплазирующему действию глюкокортикоидов при

кратковременном гипокинетическом стрессе / Д.А. Губкин, О.Б. Цейликман, Н.В. Бояринова [и др.] // **Вестн. Уральской мед. академ. науки.** – 2010. – № 2/1. – С. 120–121.

4. Особенности иммунно–эндокринного статуса и состояние свободно-радикального окисления при синдроме посттравматического стрессового расстройства / Н.В.Бояринова, М.Г. Давыдович, В.Э.Цейликман [и др.] // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2010. – № 4.– С. 131–135.

5. Сенситизация к глюкокортикоидам в условиях гипокинезии / В.Э. Цейликман, Т.А. Филимонова, Н.В. Бояринова [и др.] // Астраханский мед. журнал. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 281–283.

6. Психотропные эффекты глюкокортикоидного препарата триамцинолона ацетонида на фоне непродолжительного гипокинетического стресса / Н.В. Бояринова, Т.А. Филимонова, М.Г. Давыдович, В.Э. Цейликман // Научный прорыв – 2008. – Уфа, 2008. – С. 10–13.

7. Давыдович, М.Г. Недостаточность коры надпочечников / М.Г. Давыдович, Н.В. Бояринова. – Уфа: ПринтПлюс, 2009. – 104 с.

8. Артериальная гипертония у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС / Н.Н. Шагиахметова, Н.В. Бояринова, В.Л. Шарипова [и др.] // Организация медицинской помощи лицам, подвергшимся воздействию радиации: сб. науч. работ, посвящ. 10-летию работы Респ. консультативно-координационного центра ликвидаторов аварии на ЧАЭС. – Уфа, 2010. – С. 44–48.

9. Изучение психо-эмоционального статуса у лиц с посттравматическим стрессовым расстройством (на примере ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС) / Н.В. Бояринова, М.Г. Давыдович, А.Х. Турьянов [и др.] // Организация мед. помощи лицам, подвергшимся воздействию радиации: сб. науч. работ, посвящ. 10-летию работы Респ. консультативно-координационного центра ликвидаторов аварии на ЧАЭС. – Уфа, 2010. – С. 40–43.

10. Нарушение функционирования оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / Н.В. Бояринова, М.Г. Давыдович, В.Э. Цейликман [и др.] // Организация мед. помощи лицам, подвергшимся воздействию радиации: сб. науч. работ, посвящ. 10-летию

работы Респ. консультативно-координационного центра ликвидаторов аварии на ЧАЭС. – Уфа, 2010. – С. 56–61.

11. Изучение состояния оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники у лиц с посттравматическим стрессовым расстройством (на примере ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС) / Н.В. Бояринова, М.Г. Давыдович, Н.Т. Корягина [и др.] // Организация медицинской помощи лицам, подвергшимся воздействию радиации: сб. науч. работ, посвящ. 10-летию работы Респ. консультативно-координационного центра ликв. аварии на ЧАЭС. – Уфа, 2010. – С. 49–51.

12. Психосоциальная реабилитация лиц с посттравматическим стрессовым расстройством / И.Р. Кузеева, Н.В. Бояринова // Организация медицинской помощи лицам, подвергшимся воздействию радиации: сб. науч. работ, посвящ. 10-летию работы Респ. консультативно-координационного центра ликв. аварии на ЧАЭС. – Уфа, 2010. – С. 31–39.

13. Hypothalamic-pituitary-adrenal system status and free radical oxidation in patients with posttraumatic syndrome / N.V. Boyarinova, M.G. Davidovich, V.E. Tseilikman [et al.] // 7th World Congress on Stress. – Leiden, 25–27 August 2010. – P. 28–29.

СПИСОК НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АФК – активные формы кислорода

АКТГ – адренкортикотропный гормон

ГБ – гипертоническая болезнь

ГГАС – гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система

ДТ – дисфорический тип

ДЭАС – дегидроэпиандростерон

ГК – глюкокортикоид

ГС – гипокинетический стресс

ИБС – ишемическая болезнь сердца

МЭС – медико-экономические стандарты

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПТСР – синдром посттравматического стрессового расстройства

СРО – свободнорадикальное окисление

ТА – триамцинолона ацетонид

ТТГ – тиреотропный гормон

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТТ – тревожный тип

ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

БОЯРИНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА

**ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ
И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРИ СИНДРОМЕ
ПОСТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.
ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»
450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293, тел.: (347) 250-81-20; тел./факс: (347) 250-13-82.

Подписано в печать 02.09.2010 г.
Формат 60x84/16. Гарнитура. Times New Roman.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.
Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,0.
Тираж 100. Заказ № 549.

