

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ФГАО УВО «Южно-Уральский государственный университет  
(национальный исследовательский университет)»  
Министерства образования и науки Российской Федерации  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»  
Министерства обороны Российской Федерации

**Т.Р. Гизатуллин, В.Э. Цейликман, В.Н. Цыган,  
В.А. Катаев, М. Г. Давыдович**

## **КЛИНИКА И БИОХИМИЯ БОЕВОГО СТРЕССА**

Уфа - Челябинск – Санкт- Петербург  
2018

УДК 616.8-008.615-057.36-092

ББК 52.52+56.145.7

К 49

ISBN 978-5-8258-0328-9

**Рецензенты:**

**Э.Р.Исхаков** – доктор медицинских наук, профессор кафедры педагогики и психологии Уфимского юридического института МВД России

**Э.Ф.Аглетдинов** - доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии Башкирского государственного медицинского университета

**К 49** Клиника и биохимия боевого стресса / Т.Р. Гизатуллин, В.Э. Цейликман, В.Н. Цыган, В.А. Катаев, М. Г. Давыдович. – Уфа-Челябинск-СПб., 2018. - 213 с.

В монографии на примере изучения боевого стресса у сотрудников спецподразделений приведены современные данные о клинико-биохимических проявлениях боевого стресса и посттравматических стрессовых расстройств.

Особое внимание уделено моделированию этих состояний в эксперименте, которое позволило не только понять некоторые особенности формирования стресса и постстрессового синдрома, но и предложить пути их медикаментозной коррекции.

Книга предназначена для патофизиологов, военных врачей и всех специалистов, интересующихся фундаментальными вопросами стресса.

В представленных материалах присутствуют результаты, полученные при поддержке Российского Научного фонда (Грант № 17-15-013418).

Табл. 28. Рис. 40. Библиогр. 276 источников.

УДК 616.8-008.615-057.36-092

ББК 52.52+56.145.7

ISBN 978-5-8258-0328-9

© ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», 2018

© ФГАО УВО «Южно-Уральский государственный университет», 2018

© ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», 2018

© Т.Р.Гизатуллин, В.Э.Цейликман, В.Н.Цыган, В.А.Катаев, М. Г.Давыдович, 2018

## **Авторский коллектив**

**Гизатуллин Тагир Рафаилович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья Института дополнительного и последипломного образования ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Отличник здравоохранения Республики Башкортостан.

**Цейликман Вадим Эдуардович** - профессор, доктор биологических наук, директор Высшей Медико-Биологической Школы ФГАО УВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Цыган Василий Николаевич** - профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, заслуженный деятель науки Российской Федерации.

**Катаев Валерий Алексеевич** - профессор, доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования Института дополнительного и последипломного образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отличник образования Республики Башкортостан.

**Давыдович Михаил Григорьевич** - доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО, руководитель Центра эндокринологии и директор межрегионального Центра по установке инсулиновых помп ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации и Республики Башкортостан.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- АОА–антиокислительная активность
- АКМ – активированные метаболиты кислорода
- АКТГ – адренкортикотропный гормон
- АОЗ - антиоксидантная защита
- АОРР - продукты окисления белков
- АФК – активные формы кислорода
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГГАС – гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система
- ГК – гипокинетический стресс
- ГК1 – суточная гипокинезия
- ГК3 – трехсуточная гипокинезия
- ГР - глюкокортикоидные рецепторы
- ГКГ – глюкокортикоидный гормон
- ДТ – дисфорический тип
- ДК – диеновые конъюгаты
- ДТ – дисфорический тип
- ДЭАС – дигидроэпиандростерон
- ИБС – ишемическая болезнь сердца КБТ – комбатанты, сотрудники органов внутренних дел, подвергающиеся в ходе служебно-боевых командировок воздействиям «боевого стресса»
- КДиСТ – кетодиены и сопряженные триены
- КБ – карбонилированные белки
- КР - карбонилированные белки
- МАО – моноаминооксидаза
- МВД – министерство внутренних дел
- Мф – макрофаг
- ЛЗХЛ - люминолзависимая хемилюминесценция
- НПН – нервно-психическое напряжение
- Нф – нейтрофил

ОВД – органы внутренних дел  
ОМБ – окислительная модификация белков  
ПБИМ – производные бензимидазола  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПТСР – синдром посттравматического стрессового расстройства  
САС – симпатoadреналовая система  
СРО – свободно-радикальное окисления  
СТГ – соматотропный гормон  
ТА – триамцинолона ацетонид  
ТТГ – тиреотропный гормон  
Т3 – трийодтиронин  
Т4 – тироксин  
ТТ – тревожный тип  
УЛПА – участники ликвидации последствий аварии  
ФН – физическая нагрузка  
ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких  
ХНПН – хроническое нервно-психическое напряжение  
ХЛ – хемилюминисценция  
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат  
ЦНС – центральная нервная система  
ЧАЭС – Чернобыльская атомная электростанция  
ШО – шиффовы основания  
ЩЖ – щитовидная железа  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭхоКГ – эхокардиография  
LPO - гидроперекиси липидов,

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ</b> .....	3
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b> .....	6
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	8
<b>ГЛАВА 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ БОЕВОГО СТРЕССА</b> .....	13
1.1. Современные представления о боевом стрессе.....	13
1.2. Патолофизиологические последствия боевого стресса и пути их коррекции.....	15
1.3. Соматическая патология у лиц с отсроченными проявлениями ПТСР.....	26
1.4. Синдром ПТСР и повышенная чувствительность к стрессорным воздействиям.....	37
1.5. Аллостатическая перегрузка при стрессе с ограниченной двигательной активностью.....	41
1.6. Перекисное окисление липидов и окислительная модификация белков как ключевые звенья процесса свободнорадикального окисления.....	48
1.7. Вопросы патогенетической коррекции проявлений боевого стресса.....	54
<b>ГЛАВА 2. ОЦЕНКА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ДО И ПОСЛЕ БОЕВОГО СТРЕССА</b> .....	60
2.1. Физиологическое состояние группы военнослужащих до боевого стресса.....	60
2.2. Физиологическое состояние контингента после боевого стресса по данным клинико-лабораторных анализов.....	71
2.3. Оценка диагностической и прогностической значимости уровней маркеров окислительного стресса и функции ГГАС при формировании ПТСР после боевого стресса.....	90
<b>Глава 3. ОТСРОЧЕННЫЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПТСР У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ БОЕВОЙ СТРЕСС</b> .....	106
3.1. Заболеваемость лиц с ПТСР, перенесших боевой стресс.....	106
3.1.1. Особенности эндокринного статуса у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с синдромом ПТСР.....	115
3.2. Состояние свободнорадикального окисления у лиц с ПТСР, перенесших боевой стресс.....	121
3.2.1. Соотношение между уровнем кортизола и уровнем свободнорадикального окисления при ПТСР.....	126
<b>Глава 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЕВОГО СТРЕССА И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЙ</b> .....	128
4.1. Патолофизиологическая характеристика посттравматического стрессового расстройства на экспериментальной модели у животных..	128

4.1.1. Дисфункция ГГАС при экспериментальном моделировании ПТСР.....	129
4.2. Проявления окислительного стресса при моделировании ПТСР...	133
4.3. Исследование анксиолитического действия калиевой соли (1,1 – диоксотетанил – 3) бензимидазолил-2-тио] Уксусной кислоты...	148
4.3.1. Изучение влияния калиевой соли 2-[1-(1,1–диоксотетанил–3) бензимидазолил-2-тио] уксусной кислоты на поведение крыс в конфликтной ситуации.....	149
4.3.2. Изучение влияния калиевой соли 2-[1-(1,1–диоксотетанил–3) бензимидазолил-2-тио] уксусной кислоты на поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте.....	150
4.3.3. Изучение влияния калиевой соли 2-[1-(1,1–диоксотетанил–3) бензимидазолил-2-тио] уксусной кислоты на процессы свободно-радикального окисления и нейроэтологические показатели при экспериментальном моделировании ПТСР.....	153
4.3.4. Постстрессорные поведенческие расстройства и дисфункция ГГАС при экспериментальном моделировании ПТСР на фоне введения ПБИМ.....	153
4.3.5. Проявления оксидативного стресса при экспериментальном моделировании ПТСР на фоне введения ПБИМ.....	156
4.3.6. Состояние свободно-радикального окисления в иммунных органах при экзогенном введении введения глюкокортикоида и при гипокинетическом стрессе.....	161
4.3.7. Состояние свободно-радикального окисления в различных отделах головного мозга при гипокинетическом стрессе.....	169
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	172
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	180

## ВВЕДЕНИЕ

Выяснение закономерностей проявлений «боевого стресса», изучение его последствий, способов адаптации и восстановления – одна из актуальных проблем современной биологии и медицины.

До настоящего времени научные исследования боевого стресса чаще были связаны лишь с изучением клинических, психологических и социальных аспектов проблемы в отдельности, в то же время в недостаточном объеме изучены и отражены комплексно патофизиологические ранние и поздние последствия воздействия экстремальных ситуаций и условий у лиц, подвергающихся воздействию боевой обстановки.

Психосоматические аспекты переживания травматического стресса и его последствия изучаются, как правило, в контексте общих проблем деятельности человека в экстремальных условиях, исследований адаптационных возможностей человека и его стресс-толерантности [Н.В. Тарабрина и соавт., 1994–2004; Kinize J.D., 1989; Lagana S et al., 2010].

Стресс оказывает значительное влияние на соматический статус. В ответ на экстремальное воздействие возникают неспецифические реакции напряжения, которые приводят к изменениям в органах и системах, что сопровождается многочисленными физиологическими, патофизиологическими реакциями и нарушениями метаболизма.

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 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) и сохраняются в нем до сих пор [Н.В.Тарабрина, 1994].

Понятие посттравматические стрессовые расстройства объединяет расстройства, развивающиеся не сразу после воздействия

психотравмирующего фактора (отставлено) и продолжающиеся неделями, а в отдельных случаях несколько месяцев и даже лет.

Психосоматические аспекты переживания травматического стресса и его последствия изучаются, как правило, в контексте общих проблем деятельности человека в экстремальных условиях, исследований адаптационных возможностей человека и его стресс-толерантности [Kinize J.D., 1989; Н.В. Тарабрина 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 Mannual 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. Это выражается в трудностях засыпания и прерывистом сне, пугливости, 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 крапивниц, а также расстройств приема пищи, 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 обмена, 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).

Особое внимание, по нашему мнению, следует обратить на противоречивость данных, касающихся состояния гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в условиях ПТСР. Одни авторы [Wheler G., 2006; Vithhilligam M. et al., 2010] сообщают о повышенном, а другие - о сниженном [Yehuda R., 2000] уровне кортизола при ПТСР. Причём одновременно с гипокортизолемией развивается повышенная чувствительность к глюкокортикоидам [De Cloet C., 2006].

Глюкокортикоиды оказывают неоднозначное влияние на СРО. За счёт усиления экспрессии антиоксидантных и угнетения активности ферментов генерирующих активные формы кислорода (АФК) они подавляют, а за счёт снижения активности антиоксидантных ферментов и повышения экспрессии ферментов генерирующих АФК - усиливают СРО [Djordjievich J. et al., 2010].

В современной литературе сведения, касающиеся состояния СРО при ПТСР противоречивы [Pall M. et al., 2001]. Скорее всего, противоречия по

эндокринному статусу и особенностям СРО при ПТСР связаны с игнорированием гетерогенности ПТСР.

В настоящее время на основании соотношения коморбидных и осевых симптомов выделяют четыре основных типа ПТСР: тревожный, дисфорический, астенический и соматоформный [В.М.Волошин, 2001]. Среди них первые два являются наиболее распространёнными. Тревожный тип ПТСР характеризуется высоким уровнем соматической и психической немотивированной тревоги. Дисфорический тип ПТСР характеризуется постоянным переживанием внутреннего недовольства, раздражения, вплоть до вспышек злобы и ярости, на фоне угнетенно-мрачного настроения. 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.

Для доказательства глюкокортикоидзависимого характера изменения СРО у лиц с ПТСР представляется целесообразным сопоставить данные клинических обследований, касающихся уровня липопероксидации и окисления белков с экспериментальными данными, касающимися моделирования стрессорных воздействий с повышенной чувствительностью к глюкокортикоидам, а также с введением экзогенного глюкокортикоида.

Существующая перманентная напряженная обстановка на территории СКР и нарастание напряженности на границах Российской Федерации в связи с геополитическими событиями в мире требуют содержания военизированных коллективов в состоянии постоянной боевой готовности.

Для обеспечения работоспособности сотрудников военизированных коллективов необходимо адекватное и своевременное медико-психологическое сопровождение бойцов, понимание механизмов

развития стресс-индуцированных изменений и разработка современных путей коррекции и реабилитации военнослужащих [В.С.Мякотных, 2015].

Важным вопросом остается объективизация способов выявления, профилактики и коррекции психосоматических последствий боевого стресса в рамках формирования системы стресс-индуцированных изменений и разработки способов их медикаментозной коррекции.

Книга условно разделена на 2 основные части: клиническую и экспериментальную.

В клиническом исследовании приняло участие 318 человек, которые, в свою очередь, были разделены на 2 части. В первой части при обследовании 177 сотрудников отрядов полиции особого и специального назначения, служба которых сопряжена с выполнением служебно-боевых задач в т.н. «горячих точках» где изучались проявления острого (раннего - через 3-5 суток после выполнения боевого задания) ПТСР. Вторая часть посвящена изучению отсроченных (поздних) проявлений ПТСР. Для этого были обследовано 96 участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с проявлениями хронического стресса (ПТСР). Контрольную группу составили 45 человек сопоставимого возраста, обратившиеся по поводу плановых профилактических осмотров.

Экспериментальный раздел книги выполнен на 270 половозрелых крысах-самцах и построен соответственно клиническому разделу и также состоит из двух частей. В первой части на 50 самцах крыс при создании условий острого боевого стресса (метод конфликтной ситуации, приподнятого крестообразного лабиринта, физической перегрузки) изучались клинико-биохимически реакции организма животных и анксиолитическое действие вещества ПБИМ. Вторая часть выполнена на 220 крысах-самцах, у которых с помощью гипокинетического стресса различной длительности и применения глюкокортикоидного препарата триамцинолона-ацетонид моделировался синдром ПТСР.

## **ГЛАВА 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ БОЕВОГО СТРЕССА**

### **1.1.Современные представления о боевом стрессе**

Стресс (от англ. stress — давление, нажим, напор; гнёт; нагрузка; напряжение) – неспецифическая, общая реакция организма на физическое и психологическое воздействие, нарушающее его гомеостаз, а также соответствующее состояние нервной системы или организма в целом [В.К. Шамрей, 2009].

Первые упоминания о «стрессе» относятся по разным данным к началу XIV века, но в научной медицинской литературе оно прочно обосновалось в начале XX века. Именно в 1914 году У.Кенноном впервые на «организменном» уровне была описана специфическая нейроэндокринная гипотеза воздействия стресса на подверженный организм. После него, Г. Селье в 1930 году на основании этих данных была построена теория комплекса неспецифических реакций организма на стрессорное воздействие.

В 1934 году Д.Н. Насонов придал теме стресса понятие об изменениях в клетке. Последователи учений о стрессе стали рассматривать проблему стресса как мультидисциплинарную, исследуя различные физиолого-биохимические изменения показателей. Так, в связке с понятием стресса начали применять такие понятия, как: эмоциональный, физический, «боевой стресс» с учетом стресс-фактора [Селье, Г., 1960; Болдырев, А.А., 1986; Дюк, В.А., 1997; Гремлинг, С.Е., 2002; Дубинина, Е.Е., 2006].

В двадцатом веке, по определению Б.П. Бархаева и А.Г. Караяни (2009), боевым стрессом принято считать постоянное напряжение всех ресурсных систем организма человека: иммунной нервной, психической систем. Все это направлено на преодоление стрессовой ситуации [И.О. Котенев и соавт., 1997].

Основные критерии ПТСР были систематизированы М.Ж. Horowitz (1980 г.). Именно с этого момента клиницисты применяют понятие

ПТСР в качестве самостоятельной нозологической единицы [И.Г. Малкина-Пых, 2005, В.К.Шамрей, 2009.].

Н.Heldin и Т.Holm выделяли пять фаз в течении ПТСР: первичная эмоциональная реакция, фаза отрицания, фаза колебаний, фаза эмоциональной переработки, относительная ответная реакция. Известна похожая классификация М.Л. Ногowitz также предусматривающая 5 фаз [Л.Ф. Бурлачук, 2006].

В работах В.Я. Апчела [1999] рассмотрены функциональные изменения при неблагоприятных стрессовых воздействиях, предложены алгоритмы диагностики и прогнозирования таких состояний, рассмотрены основные пути предотвращения, купирования и фармакологической коррекции и реабилитации последствий стресса

В работах отечественных ученых М.И. Дьяченко и П.А. Коробейникова, посвященных боевому стрессу и его последствиям, присутствует классифицирование течения и периодизация процесса. По их мнению, боевой стресс на первом этапе вызван ситуациями, угрожающими жизни и здоровью комбатанта и его окружения, ответственность за которые военнослужащий приписывает себе. Второй этап течения боевого стресса, по их мнению, вызван ситуацией длительной напряженной деятельности или ожидания опасности с сопутствующими длительными депривацией основных физиологических и социальных потребностей. Кроме того, к данному этапу относятся резкие и неожиданные изменения условий службы и быта, трансформация во взаимоотношений с сослуживцами [М.И. Дьяченко, 1969].

В работах зарубежных авторов [J.G. Carlson, M.McCarren, 1995] выделены и обоснованы первичные и вторичные симптомы ПТСР.

Для проявления первичных симптомов отведен первый месяц после психотравмы, вторичным симптомам определен полугодовой период. Ранее С.Ф. Shatan (1982 г.) выделил хроническую форму. По его

мнению, более полугодом для течения симптомов ПТСР – считается хронизацией процесса при наличии латентного периода [С.А.Парцерняк, 2002].

Необходимо отметить тот факт, что, несмотря на название и описание особенностей течения симптомокомплексов, включённых в понятие «боевого стресса», единым мнением всех авторов оказалось усиление проявлений нозологии, что связано с интенсивностью боевых действий, степенью испытываемых военнослужащими напряжений, а также с тяжестью и продолжительностью реадaptации к реальной жизни [А.А.Болдырев, 1986; В.А.Бодров, 2005; 2006].

Безусловно, сущность и содержание боевого стресса представляют сочетание соматических и психологических патологических изменений, подвергая организм испытаниям и стрессовым, повышенным нагрузкам.

Кроме того, процесс адаптации в ходе «привыкания» к неблагоприятным условиям жизни и несения службы несет за собой отсроченные последствия, когда опасность – угроза для жизни и непривычные условия дезактуализированы.

Таким образом, научные знания, представленные в литературе о боевом стрессе, адекватно пересматриваются, подвергаются анализу и постоянно дополняются. Тем не менее, наличие боевого стресса у военнослужащих – объективная мультфакторная проблема, требующая постоянного изучения.

## **1.2.Патофизиологические последствия боевого стресса и пути их коррекции**

Общеизвестные данные о стрессе изначально базируются на представлениях о неспецифической реакции напряжения и стимуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Это понимание оказалось полезным при описании многих ответных на стрессовое воздействие патофизиологических процессов [С.Г. Сукиасян и соавт., 2003].

Выделение общих закономерностей стресса, как и общих закономерностей любого заболевания, насчитывает в своей истории много столетий, тем не менее отдельно выделенные работы, отражающие явление патологической физиологии в качестве основополагающей медицинской науки, были опубликованы А.Д. Сперанским и Г. Селье в 1930 году [Селье Г.,1960].

Рассматривая стресс с точки зрения воздействия на организм раздражающих факторов, К.Н. Погодаев (1976.) считает, что они вызывают в организме «цепь защитно-приспособительных реакций», в число которых входят изменения нервно-психических, гормональных, метаболических и физиологических процессов. Данную точку зрения до сих пор поддерживают значительное большинство ученых-медиков, отмечающих, что ответ на раздражитель не всегда зависит от регуляции и может возникать рефлекторно.

Тем не менее, на первом месте среди признанных негодными к военной службе традиционно остаются болезни органов кровообращения, в основном за счет гипертонической болезни, на втором месте также уже в течение ряда лет сохраняются новообразования. Увеличилось число заболеваний нервной системы и органов пищеварения (среди которых наиболее часто регистрируется язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), травм. В структуре заболеваний, по которым освидетельствованные сотрудники ОВД были признаны ограниченно годными к военной службе на первом месте традиционно заболевания системы кровообращения, преимущественно за счет болезней, характеризующихся повышением артериального давления. На втором месте – болезни эндокринной системы. На третьем – болезни нервной системы. Значительно меньше была доля заболеваний органов дыхания и мочеполовой системы [П.К. Алферов, 2008; А.Ж. Мишкин и соавт., 2002; А.А. Балдецкий и соавт.,2004; А.Г. Шогенов и соавт., 2011, 2012; А.П. Васильев и соавт.,

2007; Б.П. Бархаев и соавт.,2009; Ю.Б. Дешевой и соавт., 2001; Г.В.Шутко, и соавт.,2005; В.П. Яворницкий, 2001;А.Г. Шогенов и соавт., 2003].

В.L. Green и G.P. Wilson совместно с G.D. Lind предложили психосоциальную модель последствий боевого стресса. Но их гипотеза о механизме и селективности развития последствий воздействия боевого стресса у индивидуума, пережившего боевую психотравму, сводилась к ЭГО - защитным реакциям человека, не учитывала соматические и патофизиологические изменения, в частности процессы свободно-радикального окисления [Wilson С.В. et al.,2013].

Фундаментальными процессами в любых соматических изменениях являются патофизиологические и метаболические процессы на клеточном уровне. Именно свободные радикалы, или активные формы кислорода, как их принято называть, участвуют во всех физиологических и метаболических процессах. Их появление сопровождает все соматические изменения в организме в ответ на любое воздействие. АФК всегда первично проявляют свое наличие в запущенной патологической цепи СРО [С.Б. Болевич, 2006; Д.Фаллер, 2003].

Процессы фагоцитоза – один из путей организации активных форм кислорода в органах и системах. Гранулоциты, моноциты, макрофаги, нейтрофилы – все имеют фагоцитарную активность и их пути деструкции не имеют прямой зависимости от  $O_2$  [С.Б.Болевич, 2006; В.Н. Цыган, 2012].

Восстановление кислорода имеет свои активные формы, вместе с ними гипохлорит имеет в себе большой окислительно - восстановительный ресурс, которые реализуют антибактериальные, антипаразитарные и противоопухолевые функции клеток с фагоцитарной активностью. Вся эта система составляет аппарат

фагоцитов формирования эффекта биоцидности [Н.М. Козлова и соавт., 2010].

Действие миелопероксидазы пероксида водорода присовокупляет ион хлора и происходит превращение в гипохлорную кислоту  $\text{HOCl}$ . Анион этой кислоты  $\text{OCl}^-$  (гипохлорит) – невероятно сильный окислитель. Микробицидный ресурс клетки обусловлен именно активностью миелопероксидазы. Необходимо отметить значительную роль генерирующей способности активных форм кислорода является прямым отражением ресурсности и состояния иммунитета, а точнее - его фагоцитарного звена [Е.Б. Менщикова и соавт., 2006].

Свободные радикалы имеют регуляторную функцию. Они стимулируют аккумуляцию во вторичных мессенджерах - циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ), скапливание и хранение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле, а также значительно ускоряют фосфорилирование белков после ускорения протеинкиназ, протеинтирозинкиназ и ингибирования протеинфосфатаз, а своих низких концентрациях АФК и продукты ПОЛ инициируют деление клеток и экспрессию генов [В.Ю. Окнин, 2004].

При микробной атаке накапливается АФК, что ведет к активации транскрипционный фактор  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  индуцирует цитокины. Вместе с тем потенцируются процессы синтеза белка, активирующие, в первую очередь, образование белков апоптоидов, после чего, сосудистый эндотелиальный фактор роста, сосудистый фактор проницаемости, при этом функцию контроля за тонусом сосудов осуществляют радикалы оксида азота. [Ю.И. Губский и соавт., 2005].

В то же время, в качестве флогогенов рассматриваются АФК. Во многих случаях, деятельность именно флогогенов детерминирует синтезирование простагландинов, простацклинов, тромбоксанов, лейкотриенов. АФК-флогогены активизируют генерации хемоаттрактантов, поднимают степень протеолитической активности белков. Все вышеизложенное демонстрирует истинное значение АФК

процессах организма человека, обуславливая его нормальную жизнедеятельность [Р.Р. Фархутдинов, 1995].

Согласно модели Кокса и Макэя [Cox T., Maskaу C. J., 1976], стресс - часть комплексной и динамически изменяющейся системы интеграции человека и среды его обитания. Стресс – индивидуальный феномен, обусловленный особенностями организма в виде обратной связи между всеми компонентами системы.

Таким образом, стресс не линейная, а замкнутая система [Водопьянова, Н. Е. 2009; В.А. Шабалин и соавт., 2009; Cox, T. A., 1976].

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР, «вьетнамский синдром», «афганский синдром», и т.п.) — тяжёлое психическое состояние, которое возникает в результате единичной или повторяющихся психотравмирующих ситуаций, как, например, военные действия, тяжёлая физическая травма, сексуальное насилие либо угроза смерти [Arlington V.A., 2013].

Клиническая картина последствий «боевого стресса», в том числе ПТСР, на сегодняшний день детально описана во всем многообразии ее проявлений. Не вызывает сомнений и тот факт, что изучаемое состояние имеет весомые психосоматические последствия, которые отражаются, в первую очередь на функционировании нейроэндокринной системы, что влечет за собой нарушение функций гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы, репродуктивной функции и самых разнообразных вегетативных и метаболических процессов.

Одним из наиболее универсальных патохимических последствий эндокринной дисрегуляции при ПТСР является развитие окислительного стресса, создающего предпосылки для формирования нарушений энергетического обмена, обмена углеводов и липидов (повышая риск развития или манифестации сахарного диабета и проатерогенных дислипидемий), аминокислот и биогенных аминов (усугубляя существующие нарушения обмена нейромедиаторов и приводя к

формированию качественно новых поведенческих расстройств). Нередко подобные патохимические сдвиги становятся ведущей причиной развития самых разнообразных социально-значимых хронических заболеваний: от гипертонической болезни и сердечной недостаточности до метаболического синдрома [Cardinale J. P., 2010; Guggilam A., 2011; Elks C. M., 2010].

Описаны конкретные механизмы формирования нарушений функций ЦНС, ГГАС, системы иммунобиологического надзора, которые вносят существенный вклад в развитие клинических проявлений ПТСР [Oosthuizen F., 2005; Liberzon I., 1999; Söndergaard H. P., 2004].

Таким образом, на сегодняшний день накоплен колоссальный фактологический материал, проливающий свет на патохимические основы психосоматических осложнений посттравматических стрессовых расстройств [Nuller, Yu.L., 1980; Graef F. G. , 2003; Graef F. G. , 2003; J.S. Seo et al., 2012; Elks, C.M., 2010].

Но, к сожалению, несмотря на достаточно глубокую изученность многих клинических и патохимических аспектов последствий воздействия боевого стресса, ограничение спектра объективных лабораторных критериев, являющихся биомаркерами изучаемого состояния, не выявлено. Между тем разработка объективных диагностических критериев последствий воздействия боевого стресса является весьма перспективной научной задачей, имеющей конкретные практические аспекты. Выявление биомаркеров ПТСР с высокой степенью вероятности должно способствовать не только его своевременной и высокодостоверной диагностике, не только указывать на конкретные патохимические процессы, подлежащие коррекции в ходе лечения пациента, но и позволит осуществлять дальнейший мониторинг течения заболевания и его прогноз.

Весьма перспективными объектами для работы в обозначенном выше направлении являются биомаркеры окислительного стресса как

наиболее универсальные и чувствительные «индикаторы» эндокринных и метаболических нарушений. Кроме того, более детальное описание проявлений окислительного стресса и механизмов его развития при боевом стрессе представляется перспективной теоретической основой для разработки превентивной и корригирующей фармакотерапии антиоксидантами и адаптогенами.

Можно согласиться с научными результатами N.Long, V. McCarren и др. в том, что боевой стресс приводит к активации симпатoadреналовой системы: увеличение уровня катехоламинов в крови, снижение уровня норадреналина мозга, серотонина и допамина, являются предпосылками к состоянию гипервозбудимости [J.M. Curtis et al., 2012].

Впервые упоминания соматических жалоб вследствие боевой психической травмы описал Да Коста. Были описаны сердечные боли, возникающие у участников войн, синдром, названный «Солдатское сердце», аналогичное мнение описано после завершения Гражданской войны в Северной Америке, тогда синдром получил название «ностальгия». В Первую Мировую войну появились термины «снарядный шок», «травматический невроз», «военный невроз». Военные действия в Корее и Вьетнаме повысили интерес исследователей к «большой стрессовой реакции». И только в 1980 году утвердилось общепринятое сегодня понятие ПТСР [Boscarino J.A., 1996].

Васильева А.П. (2009) с соавторами говорит о выявленной высокой распространенности традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне повышенного психосоциального напряжения у сотрудников полиции. Это обстоятельство делает настоятельно необходимым разработку и внедрение профилактических мероприятий у исследуемого контингента

лиц [Е.Д. Пятибрат и соавт., 2012; А.Ж. Мишкин, О.В. и соавт., 2002; Белов, В.Г. и соавт., 2010; А.Г. Шогенов и соавт., 2012; Б.Р. Гельфанд и соавт., 2005; . Шутко, Г.В., 2005; А.Л. Эльгаров и соавт., 2007; А.Г. Шогенов и соавт., 2003].

Отдельно необходимо отметить развитие нарушений репродуктивного здоровья под влиянием неблагоприятных экстремальных факторов профессиональной деятельности военнослужащих [Andersen M. et al., 2004; Maeda K., Tsukamura H., 2006, Артифексов С.Б., 2014]. Здесь важно отметить первоисточник возникновения неспецифических стресс-индуцированных напряжений вследствие изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которым сопутствуют широкий перечень физиологических, патофизиологических реакций, нарушения метаболизма, в том числе и свободнорадикального окисления [Hadany L. et al., 2006; Титов В.Н., 2009, Фархутдинов Р.Р., 2012] . В итоге образуется «замкнутый круг» - снижение качества репродуктивного здоровья [Сергеев М.Ю. , 2009; Р.Ф. Садыков и соавт., 1998; Vespa, P.M., 2013].

Необходимо задаться вопросом о фундаментальных процессах, сопровождающих различные соматические последствия боевого стресса у участников боевых действий.

Состояние процессов свободно-радикального окисления в биологических средах также отражает адаптационные процессы военнослужащего в условиях ведения профессиональной деятельности. Отмечаем, что при всех патологических процессах усиливаются процессы СРО – в качестве патофизиологического, фундаментального процесса формирования психосоматической патологии у военнослужащих. Существуют данные, указывающие на усиление процессов ПОЛ у военнослужащих по призыву с различной соматопатологией, которая проявлялась «оксидантным стрессом»,

интенсификацией СРО клеток в органах и системах [Ю.А.Владимиров, 2000].

На сегодняшний день увеличивается число неблагоприятных факторов воздействия среды, вызывающих психо-эмоциональный стресс, который сопровождается изменением процессов свободнорадикального окисления (СРО), в первую очередь генерации активных форм кислорода (АФК) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) [С.Я. Проскурянов и соавт., 1999].

Структурное развитие процессов СРО в клетках до сих пор достаточно не отражено в научной литературе. Многие авторы говорят о неупорядоченности их развития и динамики в клетках. Процессы ПОЛ приводят к повреждению структур молекулы вследствие накопления токсичных продуктов распада, параллельно способствуя обновлению фосфолипидов в мембранах. Кроме того, ПОЛ необходимо для синтеза внутриклеточных регуляторов фагоцитоза, синтеза простагландинов, лейкотриенов и других факторов иммунологической защиты. Доказано, что ПОЛ участвует в регуляции воспалительных, репаративных и иммунных процессов.

СРО является необходимым звеном метаболических процессов, нарушение которых становится универсальным молекулярным механизмом, причиной и общей закономерностью развития различных по этиологии заболеваний, психосоматических расстройств на фоне боевого стресса [Г.Н. Беспалюк, 2005].

Кислородные радикалы химически весьма активны, некоторые из них способны модифицировать любую структуру белковой молекулы в норме и патологии. При взаимодействии свободного радикала с химическими соединениями с учетом величины ОВП (окислительно-восстановительного потенциала) исследователи выделили несколько типов течения реакции, при этом результатом реакции признано единодушно появление нового свободного радикала. Во-первых,

радикал имеет возможность осуществить связь с ковалентным соединением, во-вторых, свободный радикал может играть роль донора и восстанавливать систему, в-третьих, свободный радикал имеет место окислителя в реакции и отбирает свободный электрон, четвёртый вариант взаимодействия предусматривает потенцирование разрыва углеродно-водородной связи. В случае классификации ПОЛ необходимо выделить три стадии: зарождение цепей окисления, развитие реакций цепей, обрыв цепей реакции [Р.Р.Фархутдинов, 1995].

Гидроперекиси липидов образуются в результате ферментативных или неферментативных реакций с участием химически активированных продуктов, таких как активные формы кислорода (АФК), которые оказывают токсическое влияние на организм, вызывая различные повреждения тканей. Кроме того, к АФК относят окисленные формы липидов или перекисные радикалы, синглетный кислород, пероксинитриты, которые образуются из оксидов азота (NO). Указанные группы атомов ведут себя как единое целое, образованные оксидом азота являются протективные и тормозные нейромедиаторы. Следует также отметить важную роль оксида азота в естественной резистентности организма, устойчивости к стрессу, пребыванию в так называемом третьем состоянии (ни здоровье, ни болезнь), в изменениях работоспособности [В.А. Бодров, 2000].

В основе развития расстройств лежит избыточная продукция оксида азота в результате гиперактивации глутаматных рецепторов NMDA-подтипа, ведущая к повышению содержания внутриклеточного кальция и активации NO-синтазы. Следует отметить что примерами хронического токсического действия оксида азота являются основные нейродегенеративные заболевания ЦНС. Патогенетический механизм окислительного стресса характеризуется снижением уровня АТФ, повышением содержания гипоксантина, превращением ксантиндегидрогеназы в образующую прооксиданты ксантиоксидазу. В

условиях гипоксии при восстановлении кровотока происходит приток молекулярного кислорода и кальция, что ускоряет взрыв кислородпроизводных свободных радикалов, возникающих в результате действия ксантиноксидазы и других оксидантных ферментов, в том числе и индуцибельной синтазы оксида азота. Эта оксидантная среда генерирует перекиси липидов, которые увеличивают проницаемость для кальция и активируют фосфолипазу А<sub>2</sub>. В свою очередь, эти события запускают дальнейшую экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота, адгезивных молекул и выделение фактора, активирующего тромбоциты, лейкотриенов, тромбоксана А<sub>2</sub> и прочих индукторов воспаления. Следовательно, оксид азота является одним из ключевых звеньев в патофизиологии окислительного стресса [С.В. Аверин и соавт., 2012].

Процессы в организме человека неразрывны и протекают взаимосвязано, даже если прямой и видимой связи нет на первый взгляд. Это утверждение относится к взаимосвязи стресс-индуцированной соматической и психической патологии, находящихся в системной зависимости.

Данная связь состоит из центрального звена и двух периферических частей. Центральное звено запускает работу стресс-системы локализовано в гипоталамусе, других отделах ствола мозга, объединяющей три группы нейронов. Первая группа: паравентрикулярные, которые экспрессируют кортикотропин-релизинг-гормон, стимулирующий секрецию. АКТГ в гипофизе и тем самым активирует гипоталамо-гипофизарную адреналовую ось. Ко второй группе относятся нейроны паравентрикулярного ядра. Он вырабатывает гормон аргинин-вазопрессин. Третья группа нейронов синтезирует катехоламины в стволе мозга. Периферические ветви стресс-реализующей системы включают в себя гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось, которая активирует кортикотропин-релизинг-гормон,

которые активизируют гормоны коры надпочечников. Вторая ветвь симпатoadреналовой системы является составной частью симпатической части вегетативной нервной системы, основными факторами которой являются адреналин и норадреналин.

Активность и реактивность стресс-системы контролируется двумя основными путями: реакцией самооптимизации посредством внешней регуляции. Основными стресс-ограничителями выступают ГАМК-ергическая система, производящая гамма-аминомасляную кислоту, оказывающую тормозное влияние на нейроны головного и спинного мозга. Опиоидергическая система выделяет опиоидные пептиды, оказывающие также тормозные эффекты.

Таким образом, боевой стресс и его психосоматические компоненты не ограничиваются одной системой организма, выстраиваясь в общую сеть, имеют тесную взаимосвязь, подвергаясь нейрогуморальной регуляции.

### **1.3. Соматическая патология у лиц с отсроченными проявлениями ПТСР**

В.М. Волошиным (2001) на основе анализ частоты и выраженности отдельных симптомов ПТСР и их сопряженности с психопатологической структурой депрессии выделено 4 наиболее часто встречающихся и характерных для хронического ПТСР типов этого синдрома:

1. **Тревожный тип ПТСР** по набору и степени выраженности симптоматики наиболее полно соответствует клиническим критериям рассматриваемого синдрома. Этот тип ПТСР является своего рода эталоном хронического ПТСР. Он характеризуется высоким уровнем соматической и психической немотивированной тревоги на гипотимно окрашенном аффективном фоне с переживанием повторяющихся, с оттенком навязчивости, беспокойных воспоминаний о психотравмирующем событии, которые, однако, больной может

прервать, переключившись на какой-либо вид деятельности. Переживание появляется 1–2 раза в неделю и сопровождается отчетливым чувством дискомфорта, тревоги, угнетенности.

**2. Дисфорический тип ПТСР** наряду с тревожным также является самым представленным как по набору, так и по выраженности симптоматики, но в отличие от тревожного типа в данных случаях выявляются ранее несвойственные раздражительность, агрессивность, гневливость. Депрессия при данном типе ПТСР в отличие от тревожного типа характеризуется доминированием тоскливо-апатического настроения с переживанием подавленности, собственно тоскливости и выраженным снижением интереса к окружающему. Диссомнические нарушения характеризуются не только выраженными трудностями засыпания, но и ранними пробуждениями, что нехарактерно для больных с тревожным типом ПТСР.

**3. Астенический тип ПТСР** обозначен так в связи с наличием доминирующей витальной депрессивной астении, но не вследствие соматогенной или экзогенно-органической астенической симптоматики. Для данного типа характерны повторяющиеся доминирующие и навязчивые воспоминания о травматическом событии, возникающие в сознании с умеренной степенью выраженности; умеренно выраженные феномены мгновенного перенесения в психотравмирующую ситуацию с реальным чувством переживания ее вновь (феномен флэшбэк); умеренно выраженные повторяющиеся и доминирующие в сознании мысли о травматическом событии; снижение интереса к окружающему и к значимой деятельности. Астенический тип ПТСР отличается доминированием чувства вялости и слабости. Фон настроения снижен с переживанием безразличия к ранее интересовавшим событиям в жизни, равнодушия к проблемам семьи и рабочим вопросам, что позволяет оценить тип сопутствующей депрессии как тоскливо-апатический. Поведение

отличается пассивностью, характерна констатация, а не переживание утраты чувства удовольствия от жизни.

4. **Соматоформный тип ПТСР** отличается массивными соматоформными расстройствами с преимущественной локализацией телесных ощущений в кардиальной (54%), абдоминальной (36%) и церебральной (20%) анатомических областях, сочетающимися с психовегетативными пароксизмами. Собственно симптомы ПТСР возникают у таких больных спустя 6 мес. и более после психотравмирующего события, что позволяет обозначить эти случаи как отставленный вариант ПТСР. При этом типе полностью или почти полностью отсутствуют такие симптомы, как выраженное чувство тревоги или подавленности в ситуациях, символизирующих все психотравмирующее событие или один из его аспектов, включая годовщины травматического события,

Картина психического состояния и поведения человека, которая получила название посттравматического синдрома, описывает определенный способ существования в этом мире. Традиционный подход – предоставление пациентам с ПТСР возможности участвовать в разного рода адаптационных программах – не решает проблемы, поскольку основная направленность всех этих программ заключается не в стремлении помочь человеку избавиться от психологической проблемы, а в попытке привести его изменившиеся представления об окружающей действительности к нормам, принятым в данном обществе [Wittchen H.U. et al., 2009; Karl A. et al., 2006; Foa E.B. et al., 2006].

Интенсификация исследований посттравматических стрессовых нарушений вызвана, прежде всего, необходимостью оказания психологической и психотерапевтической помощи: 1) ветеранам боевых действий, а также лицам, работающим в условиях повышенной опасности [Александров Е.О., 2005; Ахмедова Х.Б., 2004; Василевский В. Г., Фастовец, Г. А., 2005; Волошин В. М., 2001; Тарабрина Н.В., 1997;

Nemeroff CB et al., 2006]; 2) исследованиям ПТСР после катастроф [Blosch D et al., 1956; Green B et al., 1992; Allodi F., 1985], показавшими наличие ПТСР у части жертв стихийных катастроф; 3) исследованиями ПТСР у жертв сексуального насилия, в которых подтвердилось предположение о том, что картина симптомов, появляющихся в результате насилия, также подходит для критериев ПТСР [Kilpatrick D. et al., 1985].

Дополнительное подтверждение ПТСР, как диагноза, применимого к жертвам изнасилований, было представлено исследованием [Amick-McMullan A. et al., 1989], в котором ПТСР среди изнасилованных диагностировалось в 28,6% случаев; 4) исследования посттравматического стресса у онкологических больных, эмпирически подтвердившие возможность включения онкологических заболеваний в перечень травматических стрессоров, после чего угрожающие жизни болезни были включены в список потенциальных стрессоров, способных приводить к развитию ПТСР [Davidson L. et al., 1991, Forbes D. et al., 2007]. Угрожающие жизни заболевания, в том числе онкологические, отличаются от обычных травматических событий; их относят к т.н. «невидимым» стрессорам. В этом смысле диагноз «рак» сходен с воздействием радиационной или токсической угрозы; его влияние определяется рациональным знанием человека об угрозе жизни. Механизм развития ПТСР при действии «невидимого» стресса отличается от аналогичного механизма в случае явно воспринимаемого, событийного стресса. Основное различие лежит в плоскости уровней восприятия и интериоризации травматического переживания. Восприятие и оценка возможных неблагоприятных последствий воздействия стрессогенных факторов базируются, с одной стороны, на рациональном знании об их наличии и, с другой стороны, на неосознаваемом или лишь частично осознаваемом эмоциональном переживании страха по поводу влияния этих факторов на жизнь и

здоровье человека; 5) исследования суицидального поведения и ПТСР. Актуальность изучения взаимосвязи между признаками ПТСР и суицидальным поведением обусловлена, прежде всего, статистикой суицидов среди лиц, подвергшихся травматическому воздействию [Kramer T. et al., 1994; Bentler M., BonnetF., 1980; Mc Farlane, 1996; Ferrada-Noli M. et al, 1989; Farberow, Kang, Bullman, 1990]. North C.S. с соавторами (1999) провели анализ литературных данных по частоте развития ПТСР после различных травматических событий и обнаружили, что террористический акт является наиболее серьезной угрозой психическому здоровью населения по сравнению с природными катастрофами.

Большинство исследований посвящено психологическим и психиатрическим последствиям террористических актов у непосредственных жертв терактов и их близких [Краснов, 2004; 2002]. Тогда как, специфическим особенностям восприятия террористической угрозы косвенными жертвами (то есть теми, кто стал свидетелем терактов посредством СМИ) уделяется мало внимания [Тарабрина Н.В., 2004, 2005].

Проведенные исследования стресса радиационной угрозы и его последствий, которые представлены, в основном, результатами изучения медико-психологических последствий участия в ликвидационных работах на Чернобыльской АЭС [Тарабрина Н.В., Лазебная Е.О., Зеленова М.Е., 1994; Александровский с соавт., 1991; Антонов В.П., 1987; Малова Ю.В., 1998; Ушаков И.Б., Карпов В.Н., 1997., Моляко В.А., 1992]. Пребывание человека в аварийной зоне, в которой существует угроза радиационного поражения, и, где человек подвергается реальной опасности утратить здоровье или жизнь, служит основанием для включения такого рода ситуаций в перечень травматических, т. е. способных вызывать ПТСР. Вопрос о том, возможно ли развитие ПТСР у людей, перенесших стресс радиационной

угрозы, остается до сих пор дискуссионным. Большое внимание в отечественных работах уделяется анализу нервно-психических и психоневрологических расстройств (Краснов В.И. с соавт., 1993). Имеются результаты клинического и компьютерно-томографического исследования головного мозга (Холодов Н.Б. с соавт., 1992), нейропсихологического анализа последствий облучения мозга после Чернобыльской аварии (Хомская Е.Д. и соавт, 1992).

Необходимо отметить, что отдаленные последствия Чернобыльской катастрофы оказались несколько неожиданными. Некоторые из них невозможно объяснить с позиций современной радиобиологии (Любченко П.Н., 2001).

Классические представления о механизме действия ионизирующего излучения на биологические объекты хорошо известны: основу любой патологии такого рода составляют изменения на клеточном уровне. Нестохастические эффекты, которые могут привести к лучевой болезни, являются следствием поражения достаточно большого количества клеток органа-мишени. Первопричиной же стохастических (т. е. вероятностных) эффектов считается повреждение генетического аппарата одной клетки органа-мишени. С одной стороны, это означает отсутствие пороговой дозы облучения в отношении ожидаемого эффекта. С другой стороны, такой подход предполагает вероятностный характер выявления патологии у кого-либо из облученных. Вероятность риска рассчитывают в соответствии с беспороговой концепцией «доза-эффект», которая базируется на экстраполяции эффектов «высоких» доз на «низкие». Еще одно довольно неожиданное следствие Чернобыльской катастрофы – резкое увеличение заболеваемости практически по всему спектру возможной патологии, когда спустя годы после аварии у ликвидаторов появляется «целый букет заболеваний». По разным данным к 2000 году сердечно-сосудистая, неврологическая и эндокринная патологии по сравнению с

дочернобыльским периодом возросли в 3–7 раз (Мельнов С.Б., 2001). В отношении причин сочетанной патологии мнения специалистов разделились. Одни первопричину сочетанной патологии видят в ионизирующей радиации, другие – в целом комплексе повреждающих агентов и при этом ведущую роль отводят нерадиационным факторам (Шикалов В.Ф., 2002). При сочетанной патологии возникают определенные трудности в диагностировании и лечении сопутствующих заболеваний. Яркий пример – сочетание доброкачественных опухолей (или заболеваний) со злокачественными (Неумержицкий В.А. и соавт., 2003). Не меньшие трудности сопряжены и с терапией сопутствующих заболеваний.

Зачастую, при сочетанной кардиотиреоидогастроэнтерологической патологии требуется одновременное назначение несовместимых групп лекарственных препаратов, либо медикаментозная коррекция осложнений фармакотерапии. Так, лечение рака щитовидной железы тиреоидными гормонами может вызвать гемодинамические эффекты и нарушения сердечного ритма, которые тоже нуждаются в соответствующей медикаментозной терапии (Адерихо К.Н. и соавт., 2003). Вначале, в первые годы после аварии, лидировали вегето-сосудистые дистонии (Войтик Л.А., 2003). Пик выявляемости вегето-сосудистых дистоний (85%) пришелся на 1989 год. Характерно, что у ликвидаторов, страдающих сосудистыми дистониями, наблюдалось ускорение темпов биологического старения. Причем у самых молодых ликвидаторов (принимавших участие в ликвидации в возрасте до 25 лет), темпы старения (особенно сердечно-сосудистой и дыхательной систем) были самыми высокими. Частота дисциркуляторных энцефалопатий с 9% в 1986 году возросла до 92% в 1993 году, а в 2000 году это заболевание уже диагностировалось практически у всех участников ликвидации. (Л. В. Львова, 2001) Второе место после патологии нервной системы в структуре заболеваемости ликвидаторов

принадлежит заболеваниям желудочно-кишечного тракта – гастритам, гастродуоденитам, хроническим воспалениям печени и желчного пузыря. Частота этой патологии неуклонно возрастает. В частности, частота язвенной болезни в 1993 году по сравнению с 1986 годом увеличилась в 9 раз. За этот же период заболеваемость гипертонией возросла в 24 раза, а ишемической болезнью сердца в 8 раз (Иванова О.В., 2001). Оба заболевания сопровождались патологическими изменениями иммунного статуса больных: нарушением в звене Т-клеточного иммунитета и снижением фагоцитарной функции нейтрофилов периферической крови, что приводило к нарушению элиминация избыточного количества циркулирующих иммунных комплексов. В первые годы после аварии патология щитовидной железы чаще всего проявлялась в виде начальных гиперплазий. В дальнейшем наибольшее распространение получили узловатый зоб и рак щитовидной железы (Адерихо К.Н. и соавт., 2003). А в последние годы среди ликвидаторов «йодного периода» и переселенцев из зоны отчуждения увеличивается число аутоиммунных тиреоидитов (Киселёва Е.П. и соавт., 2000). Нередко у чернобыльцев соматическая патология сочетается со значительными невротическими нарушениями в виде астено-депрессивных, астено-невротических, тревожно-фобических и ипохондрических синдромов. Частые госпитализации с использованием сильнодействующих препаратов приводят к формированию ятрогений, а у некоторых ликвидаторов из-за постоянного страха за свое здоровье даже развивается подсознательный феномен «медицинской симуляции». Высокий уровень психоэмоционального напряжения, постоянное чувство тревоги, снижение адаптационных возможностей – все это, безусловно, отражается на самочувствии чернобыльцев (Капилевич Л.В., Александрова Т.Б., 2001). Иными словами, личностные особенности больного оказывают существенное влияние на характер течения соматических заболеваний. Поэтому существует точка зрения, что в

некоторых случаях психотерапия может помочь больному больше, чем традиционное медикаментозное лечение (Классина С.Я., 2001).

Заболеваемость ликвидаторов изучается по двум источникам: профильным регистрам и материалам экспертных советов. Большая часть ликвидаторов введена в Российский государственный медико-дозиметрический регистр или профильные регистры министерств обороны, внутренних дел или атомной энергетики. В структуре заболеваемости ликвидаторов преобладают болезни органов дыхания (22,4%), нервной системы (16,3%), органов пищеварения (13,2%). По сравнению с аналогичными контингентами мужчин России у ликвидаторов отмечается более высокая заболеваемость органов эндокринной системы (в 10 раз), органов пищеварения (в 4 раза) (Tsyb A.F., et al., 2001).

На первом месте среди заболеваний эндокринной системы у ликвидаторов находятся заболевания щитовидной железы. (Бурмистрова Е.К., 2006). Это обусловлено, прежде всего, тем, что щитовидная железа у определенной части ликвидаторов, в частности работавших в зоне в мае – июне 1986 г., подверглась максимальному облучению за счет накопления в ней радиоактивного йода. Именно поэтому всем ликвидаторам при любом обращении в местную поликлинику обязательно выполняют сонографию щитовидной железы. На основании данных тиреосонографии часто определяют гиперплазию органа, не подтверждающаяся обязательными расчетами объема органа. Так, из 236 ликвидаторов, направленных на обследование в 1997–1998 годах с гиперплазией щитовидной железы, только у 11 пациентов она в действительности имела место, т.е. объем щитовидной железы превышал 25 куб. см.. Однако тридцатилетние наблюдения за жителями Маршалловых островов, перенесших испытания водородной бомбы, показали, что радиогенными являются только опухоли щитовидной

железы, развивающиеся через несколько лет после облучения (Зубовский Г.А., Смирнова Н.В., 2000).

В общей структуре заболеваний, приводящих к инвалидности, на первом месте оказались болезни системы кровообращения (42,2%), из них наибольшее распространение имела ишемическая болезнь сердца (58,9%). Следует отметить раннее развитие данной патологии у ликвидаторов, особенно 1986 г., что, вероятно, можно объяснить имеющимися в литературе сведениями о раннем развитии атеросклеротического поражения коронарных и мозговых сосудов у лиц, подвергшихся радиационному действию (Бурмистрова Е.К., 2006; Амелина О.В., 2009). Распространенность ИБС среди ликвидаторов значительно выросла – с 20% в 1991–1997 гг. до 58,9% в 1998 г. На втором месте в структуре болезней сердечно-сосудистой системы стоит гипертоническая болезнь (19,3%), на третьем – вегето-сосудистая дистония (ВСД; 12,9%). Начиная с конца 90-х годов, наблюдается уменьшение показателей заболеваемости ИЦД и увеличение заболеваемости артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (ИБС), что может быть расценено как трансформацию функциональных расстройств в органическую патологию у ряда ЛПА. Доля нервно-психических болезней занимает второе место и составляет 27,6%. Наиболее распространенным заболеванием в данной группе является энцефалопатия различного генеза, составляет 61,5%. Распространенность данного заболевания в 1998 г. по сравнению с 1991–1997 гг. возросла с 25 до 61,5%. Выросла и распространенность острого нарушения мозгового кровообращения – 4% в 1991–1997 гг. и 10% в 1998 г. (Коханов В.П., 2008)

Уровень патологии кардиоваскулярной системы увеличился почти в 20 раз, распространенность психических расстройств у УЛПА на ЧАЭС составила 20,5% (36% в общей популяции), количество депрессий 9,1% (24,5% среди всех пострадавших). (Мироненко Т.В. с соавт., 2010).

Существует три причины посттравматического стресса: «травма прошлым», то есть ни как не забываемое событие, чрезвычайно выходящее за пределы обычного (раньше привычного) опыта жизни человека; «травма нынешней жизнью», когда нынешняя жизнь может стать нетерпимой, психотравмирующей. И, наконец, «травма ожидаемым будущим», когда человек страшится трагедий, случившихся раньше и оставивших ужасный след в его душе. Однако, еще хуже незнакомые опасности, надвигающиеся из будущего. «Травма ожидаемым будущим» часто самая нехорошая (Китаев-Смык Л.А., 2009). Чернобыльская катастрофа, а также ее последствия вызвали у определенного числа людей канцерофобию (боязнь заболеть раковыми заболеваниями) и радиофобию (боязнь радиационного излучения). Психические расстройства пограничного уровня в отдаленном периоде после Чернобыльской катастрофы являются приоритетной медико-социальной проблемой для всех категорий пострадавших и, особенно, для участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (Исаева Н.А., 2008). Психические нарушения, возникающие после экологической радиационной катастрофы, формируются не только за счет прямого или опосредованного действия физических факторов, но и как следствие включения соматопсихических или психосоматических механизмов, связанных непосредственно с воздействием катастрофы. В случае УЛПА на ЧАЭС, психогенным фактором является само участие в ликвидации последствий этой аварии. (Г.М. Румянцева с соавт., 2002).

В первой половине 1986 года для большинства участников ликвидации доза внешнего облучения не превышала 25 сГр. В последующие два года она была еще меньше. Но к сравнительно небольшой радиационной нагрузке добавился целый комплекс повреждающих агентов нерадиационной природы (вредные вещества, психоэмоциональный стресс и т. д.), каждый из которых сам по себе

способен вызвать развитие той или иной патологии (Львова Л.Г., 2001; Меркулова Г.А., 2010).

Поэтому представляется правомерным предположить, что структура заболеваемости у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, в основном, определяется не отдалёнными последствиями радиационного излучения, а именно наличием у них синдрома посттравматического стрессового расстройства, приводящего к сложному патогенетическому симптомокомплексу.

#### **1.4. Синдром посттравматического стрессового расстройства и повышенная чувствительность к стрессорным воздействиям**

В настоящее время не существует единой общепринятой теоретической концепции, объясняющей этиологию и механизмы возникновения и развития ПТСР. Однако в результате многолетних исследований разработаны несколько теоретических моделей, среди которых можно выделить: психодинамический, когнитивный, психосоциальный и психобиологический подходы и разработанную в последние годы мультифакторную теорию ПТСР (Тарабрина Н.В., 2008). С позиций общей патологии ПТСР помимо аффективных расстройств характеризуется устойчивыми нарушениями гомеостаза, приводящими к повышению чувствительности к дополнительным стрессорным воздействиям, а также к стрессорным гормонам. В этом прослеживается определённая гомология между представлениями о ПТСР и «аллостатической нагрузкой», характеризующейся повреждениями внутренних органов стрессорными медиаторами (Mc Even B., 1998). В настоящее время показано, что аллостатическая нагрузка является патогенетической основой развития ПТСР как у лиц, принимавших участие в боевых конфликтах, так и у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий экологических катастроф (Secl J., 2007; Stein D et al., 2009).

На основании клинических наблюдений у лиц с посттравматическим синдромом отмечена активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) и симпато-адреналовой системы (САС), приводящая к напряжению вегетативных процессов, направленных на мобилизацию энергетических ресурсов и резервных возможностей организма. Это достигается за счёт напряжения центральной и вегетативной нервных систем, сердечно-сосудистой системы, системы крови и внешнего дыхания. Изменения нейро-эндокринного статуса у лиц с посттравматическим синдромом характеризовались несколько повышенным уровнем 11-оксикортикостероидов, что свидетельствует об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Напротив, отмечено снижение концентрации альдостерона и дегидроэпиандростендиона в крови у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у них увеличена активность пучковой зоны надпочечников и снижена активность клубочковой и сетчатой зоны. Интересно отметить некоторое перераспределение спектра глюкокортикоидов, связанного с возрастанием доли кортикостерона по сравнению с кортизолом. Об усилении тонуса симпатической нервной системы свидетельствует увеличение содержания свободных жирных кислот. При этом у ликвидаторов аварии Чернобыльской АЭС отмечено снижение экскреции свободных форм адреналина и норадреналина, а также увеличено выделение свободной и суммарных фракции дофамина и ванилинминдальной кислоты. Полученные результаты свидетельствуют, что наряду с активацией САС одновременно усиливается скорость катаболизма катехоламинов и увеличивается содержание их предшественника дофамина. Кроме того, у лиц с посттравматическим синдромом наблюдалось увеличение содержания проатерогенных липопротеидных фракций с возрастанием индекса атерогенности.

Не вызывает сомнений, что помимо нейроэндокринной регуляции, психосоматический статус лиц с посттравматическим синдромом также определяется регуляторными факторами иммунной системы.

В настоящее время факт тесного взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем при экстремальных ситуациях не вызывает сомнений. Их биологическое значение сводится в конечном итоге к поддержанию гомеостаза. Результатом взаимодействия рассматриваемых систем является нейроэндокринная коррекция защитных сил организма и перестройка функциональной активности различных структур мозга при стрессорных воздействиях. Необходимо отметить, что ключевую роль в координации работы иммунной, нервной и эндокринной систем играют нейромедиаторы, гормоны, а также цитокины, которые являются сигнальными факторами иммунокомпетентных клеток. В связи с этим необходимо обратить внимание на те цитокины, которые после уклонения в кровоток ведут себя как классические гормоны. Известно, что продуцентами «эндокринных цитокинов» являются мононуклеарные фагоциты (IL-1, IL-6 и TNF) и Т-лимфоциты (IL-2) (Sternberg E. et al., 1990–1997). Регулирующее влияние макрофагов на ГГАС также проявляется в способности этих клеток секретировать кортиколиберин и АКТГ (Ломакин М.С., 1990; Шхинек Э.К., 1993). В связи с этим, важно отметить, что в случае гипопизэктомии мононуклеары мезодермального происхождения берут на себя стресс-реализующие функции за счет усиления продукции АКТГ, кортиколиберинов и «эндокринных цитокинов» (Fuller G., Grennet H., 1989).

Если соотнести вышеизложенные факты с общей способностью кортикостероидов угнетать функции Мф, включая экспрессию интерлейкиновых генов, можно поставить вопрос о существовании макрофагально-лимфоцитарно-адреналовой стресс-реализующей системы, которая регулируется по механизму отрицательной обратной

связи (Волчегорский И.А. и соавт., 1998). Можно предположить, что нарушения в функционировании этой иммунно-нейро-эндокринной оси повлекут за собой как поведенческие расстройства, так и нарушения функции иммунной системы в результате неадекватно повышенного уровня как стрессорных гормонов, так и провоспалительных цитокинов. Подобная ситуация полностью соответствует представлениям В.М. Дильмана (1987) о гипердаптозе и В. McEwen (1998) об аллостазе. Поэтому представляется целесообразным рассмотреть стрессорные воздействия с ограниченной двигательной активностью как частный случай аллостатической перегрузки сигналами макрофагально-лимфоцитарно-гипоталамо-гипофизарно-адренало-вой стресс-реализующей системы.

Вместе с тем, именно десенситизация гипоталамо-гипофизарных структур к регулируемому действию периферических гормонов обуславливает избыточный стрессорный ответ, обозначенный В.М. Дильманом термином «гипердаптоз». Подобно гипертонической болезни, поведенческой депрессии, климаксу, диабету – гипердаптоз является болезнью регуляции, создающей состояние стресса вне действия стрессор-агентов и, поэтому организм становится беззащитным, когда конкретная стрессорная ситуация предъявляет требование к адаптации. Таким образом, для понимания патогенеза заболеваний внутренних органов у данной группы пациентов необходимо изучить механизмы развития ПТСР. Для решения этой задачи не обойтись без экспериментального моделирования ПТСР. В настоящее время для воспроизведения ПТСР у крыс широко используется парадигма «стресс-рестресс» (Liberzon et al., 1997) в котором животные подвергались воздействию тяжелого травматического стресса состоящего из 2-часовой иммобилизации, 20-минутного вынужденного плавания и, после 15-минутного перерыва, эфирного стресса. Триггером для развития тревожного патологического

состояния являлся релаксация, заключавшийся в 30-минутном иммобилизационном стрессе. Эта модель удачно воспроизводит характерные для ПТСР тревожно-депрессивные расстройства. Однако с её помощью не удаётся воспроизвести повышенную стрессорную реактивность связанную с увеличением чувствительности к глюкокортикоидам. Это обстоятельство побудило предложить свою экспериментальную модель в рамках парадигмы стресс-релаксация представляющую из себя комбинацию стрессорного воздействия с последующим введением экзогенного глюкокортикоида пролонгированного действия. Необходимость такого подхода определяется данными свидетельствующими об альтернативном механизме развития «аллостатической нагрузки» – за счёт повышения чувствительности органов-мишеней к глюкокортикоидам (Yehuda R et al., 2009). Имеются данные о причастности этого механизма к развитию ПТСР (Stein D et al., 2009). Более того именно ПТСР с повышенной чувствительностью к глюкокортикоидам характеризуется устойчивостью к фармакокоррекции. К сожалению, данные касающиеся повышенной чувствительности органов-мишеней к глюкокортикоидам в доступной литературе встречаются эпизодически (Secl J., 2007). В связи с этим заслуживают внимания данные о повышенной чувствительности к глюкокортикоидам при гипокинетическом стрессе (Филимонова Т.А. и соавт., 2008).

### **1.5. Аллостатическая перегрузка при стрессе с ограниченной двигательной активностью**

К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют данные об особенностях аллостатической перегрузки при гипокинезии. Однако полученные данные, касающиеся иммобилизационного стресса, можно экстраполировать на ситуации, связанные с гипокинезией, так как в этих исследованиях для иммобилизации использовались те же самые клетки-пеналы. Поэтому декларируемый этими исследователями

иммобилизационный стресс на самом деле является гипокинетическим стрессом с весьма ограниченной длительностью.

В недавно сформированном представлении об аллостазе, основной акцент сфокусирован на переходе гомеостаза с одного уровня на другой вследствие изменений содержания «медиаторов аллостаза» (McEwen B., 1998). Под ними автор подразумевает классические «стрессорные гормоны», т. е. глюкокортикоиды и катехоламины, а также как провоспалительные так и противовоспалительные цитокины. Кроме того, важную роль в формировании аллостаза отводится парасимпатическим влияниям. Особенно важно, что действию всех без исключения факторов аллостаза присущ нелинейный характер. Следует отметить, что аналогичные представления (переход гомеостаза с одного уровня на другой через стресс-реакцию) ещё в 70-х годах прошлого века высказывал П.Д. Горизонтов. К сожалению, тогда они остались почти не замеченными. Интерес к представлениям McEwen во много связан с удачно выбранным термином. Он сконструирован из греческих слов allo, которое переводится как переменный и stasis, переводимое как стабильность. Не случайно этот термин расшифровывается как «достижения стабильности через изменения» (McEwen B., 1998). Если подобные сдвиги кратковременны, то «аллостатическая нагрузка» представляется оптимальной. Поэтому регуляция стресс-реализующих систем по механизму отрицательной обратной связи представляется первостепенной защитой от аллостатической перегрузки.

В регуляции ГГАС сигналом обратной связи служит содержание АКТГ или кортикостероидов. Обратную связь по уровню АКТГ называют короткой, а по уровню кортикостероидов длинной (Филаретов А.А., 1987). Одна из наиболее широко распространённых моделей для изучения обратной связи в ГГАС является введение экзогенных кортикостероидов. Увеличение содержания экзогенных кортикоидов имитирует усиление сигнала обратной связи и приводит к торможению

продукции и секреции собственных гормонов. Другая широко используемая модель обратной связи является адrenaлэктомия. Здесь доказательством обратной связи является компенсаторная гиперфункция одного надпочечника после удаления другого. Следует отметить, что в пределах ГГАС выделяют обратную связь, замыкающуюся на уровне надпочечников, обратную связь, замыкающуюся на уровне гипофиза и наконец, обратную связь, замыкающуюся на уровне гипоталамуса. Первый вид отрицательной обратной связи подразумевает торможение кортикостероидами функции надпочечников, второй вид – функций гипофиза и третий вид функций гипоталамуса. Среди гипоталамических ядер именно паравентрикулярное ядро играет ключевую роль в активации ГГАС.

В пользу этого свидетельствуют следующие факты:

- паравентрикулярное ядро обеспечивает максимальную величину ответа ГГАС на стрессор;
- это ядро определяет минимальный порог реакции системы на действие стрессорного раздражителя;
- это ядро участвует в торможении ГГАС по механизму отрицательной обратной связи.

В настоящее время показано вовлечение альфа-2 ГАМК рецепторов в ингибировании активности паравентрикулярного ядра (Mikkelsen J.D. et al., 2007). Кроме того, в условиях стресса десенситизация ГГАС к тормозным сигналам глюкокортикоидов ассоциирована с увеличением экспрессии гена глюкокортикоидного рецептора в гиппокампе. В свою очередь усиливается метилирование цитозина в промоторном участке гена глюкокортикоидного рецептора (Meaney M., 2007). Это позволяет понять высокую чувствительность гиппокампа к колебаниям уровня циркулирующих глюкокортикоидов (Lightman S., 2007).

В физиологических условиях увеличение сигнала обратной связи имеет место при повторном действии стрессорного раздражителя или в случае резонанса стрессорного воздействия с циркадной активацией ГГАС. В целом принято считать, что в реализации отрицательной обратной связи у стрессированных и нестрессированных животных могут быть вовлечены различные механизмы. В частности применение антагониста глюкокортикоидных рецепторов ORG34850 отменяло вызванную метилпреднизалоном блокаду ГГАС у крыс подвергнутых умеренному стрессорному воздействию. Однако у контрольных крыс введение этого блокатора не отменяло ингибиторного эффекта экзогенного глюкокортикоида (Spiga F et al., 2007).

По мнению А.А. Филаретова ответ организма на стрессор должен определяться «величиной» стрессорного сигнала и исходного уровня кортикостероидов в крови. Кроме того, величина торможения стрессорного сигнала не только зависит от «силы» стрессора и дозы гормона. Помимо этого существенное влияние оказывает интервал между введением гормона и началом действия стрессора.

Как показали экспериментальные исследования, выполненные в лабораториях М. Dallman и А.А. Филаретова, ингибирование ГГАС в ответ на введение экзогенных глюкокортикоидов неоднородно. Следует выделять два типа торможения, отличающихся друг от друга латентным периодом после введения гормона и механизмами, обеспечивающими торможение стрессорного сигнала. В частности, «быстрое» торможение развивается при определённой скорости введения кортикостероидов в кровь, его ещё называют скоростью – зависимым. Вслед за периодом быстрого торможения следует интервал примерно в 2 часа, в течение которого торможение стрессорного ответа ГГАС получить не удаётся. Этот период называют ещё периодом молчания. Он регистрируется в тот интервал, когда содержание глюкокортикоидов поддерживается на постоянном уровне. После завершения этого периода, предъявляемые

стрессоры перестают вызывать усиление глюкокортикоидов. Наблюдаемое в этот период времени торможение называется задержанным. Полагают, что «задержанное» торможение зависит от величины подъёма кортикостероидов плазмы, вызванного введением экзогенного гормона. Поэтому это торможение также называют «уровеньзависимым».

В условиях хронического стресса в результате нарушения механизмов отрицательной обратной связи может развиваться аллостатическая нагрузка органов, под которой В. McEwen (1998) понимает нагрузку «медиаторами» стресса, производимыми в избыточном количестве. Помимо глюкокортикоидов существенный вклад в формировании аллостатической нагрузки приносят катехоламины. Известно, что экстрагипоталамический КРФ стимулирует нейроны locus coeruleus (LC), являющегося высшим нервным центром симпато-адреналовой системы (САС). При самых разнообразных стрессорных воздействиях наблюдается усиление биосинтеза норадреналина в LC. В настоящее время детализирована последовательность событий, связанных с активацией нейронов LC. Прежде всего, усиливается экспрессия гена *c-fos*, продуцирующий ранний транскрипционный фактор. При хронических стрессах также происходит активация митоген-зависимых протеинкиназ. Это приводит к усилению фосфорилирования митоген-зависимых протеинкиназ JNK1/2/3 и ERK 1/2. В дальнейшем следует активация CREB, что предопределяет усиление транскрипции генов, кодирующих ключевые ферменты биосинтеза катехоламинов, а именно тирозингидроксилазы и b-дофамингидроксилазы (Sabban E et al., 2004). Помимо КРФ активацию САС может вызывать и кортикотропин. Установлено, что АКТГ способен усиливать биосинтез катехоламинов в симпатических ганглиях (Sabban E., 2007). Интересно отметить, что подобная закономерность не наблюдалась в мозговом слое надпочечников.

Патогенетической основой для развития тревожно-депрессивных расстройств считается усиление продукции гипоталамического и экстрагипоталамического кортиколиберина, а также последующая активация САС (В.И. Миронова, Е.И. Рыбникова, 2007).

В категорию постстрессорных депрессий входит целый ряд психических расстройств, патогенетически связанных с дезрегуляцией центральных и периферических звеньев гипофизарно-адренкортикальной системы (ГАС). При оценке прогностического течения заболевания и выборе адекватных подходов к его лечению следует исходить из того, что ГАС организована как открытая система с обратной связью, роль пускового звена в которой играет кортиколиберин (CRH), а терминальным звеном служат кортикостероиды, которые при стрессе предохраняют мозг от перевозбуждения.

Нейроэндокринные кортиколиберинергические механизмы гипоталамуса и экстрагипоталамических структур ответственны за организацию резистентного, либо толерантного типов адаптации с двумя противоположными стратегиями приспособительного поведения – активной и пассивной. Единовременный поведенческий и гормональный мониторинг, выполненный на активных и пассивных крысах линии Вистар, выявил разную чувствительность этих животных к кортиколиберину и разную чувствительность ГАС к сигналам обратной связи. В вводно-иммерсионной модели депрессии они формируют два типа постстрессорной психопатологии, имеющих черты либо тревожно-депрессивного синдрома, либо астенической депрессии. Первый из них имеет обычно быстрое начало, пролонгированное развитие и благоприятный исход с сохранением когнитивных функций и чувствительности к кортиколиберину. Второй тип развивается спустя скрытый период и характеризуется снижением когнитивных функций и резистентностью к кортиколиберину. В этом случае на фоне

выраженной депрессии происходит истощение гормональной функции ГАС с резким снижением уровня в крови кортикостерона, прогестерона, дегидроэпиандростерона и тестостерона. При этом у пассивных крыс кора надпочечников снижает свой вес и в ней быстро происходит инволюция пучковой зоны. Сделано заключение, что инициируемые стрессом депрессии могут отражать две стороны единого в своей основе патогенеза с доминированием либо возбудительных кортиколиберинергических, либо кортикостероидных стресс-лимитирующих механизмов. В связи с этим обосновывается необходимость лечения этих типов депрессий либо блокаторами кортиколиберина, либо заместительным введением кортикостероидных гормонов (Шаляпина В.Г., Ракицкая В.В., Семёнова О.Г., 2007).

Однако чрезмерно продолжительные стрессорные воздействия приводят к нейродегенеративным изменениям в LC. Это проявляется в деструкции мембран, агрегации различных органелл и увеличении площади глии (Kitayama I. et al., 2007), что свидетельствует о высокой чувствительности LC к аллостатической нагрузке.

По мнению В. McEven (2007), гиппокамп является одной из наиболее чувствительных зон мозга в отношении аллостатической нагрузки. По отношению к гиппокампу глюкокортикоиды и катехоламины действуют как антагонисты. Глюкокортикоиды угнетают функции гиппокампа, а норадреналин оказывает по отношению к нему протекторное действие (McEven B., 2007; Thomas R. et al., 2007).

Таким образом, для хронического стресса характерны нарушения регуляционных механизмов, затрагивающих как ГГАС, так и САС. Для понимания природы этих расстройств не следует ограничиваться только компонентами этих стресс-реализующих систем. Уже в пределах ЦНС на работу ГГАС и САС оказывают влияние лимбические структуры. Более того, в условиях эмоционального стресса показано, что первичные реакции на конфликтные ситуации формируются в лимбико-

ретикулярных структурах мозга. При электрическом раздражении вентромедиального гипоталамуса у иммобилизованных животных вызванные потенциалы также сначала регистрируются в лимбико-ретикулярных структурах и лишь вторично распространяются на кору мозга. При разрушении перегородки мозга и ретикулярных ядер покрышки среднего мозга блокируются гормональные реакции эмоционального стресса. Кроме того, оказываются блокированными сосудистые реакции, и вегетативные компоненты эмоционального стресса не проявляются. Напротив, эти реакции усиливаются при двухстороннем разрушении базолатеральных отделов амигдалы. Показано, что перегородка мозга и ретикулярные ядра покрышки среднего мозга снижают, а базолатеральные отделы амигдалы повышают устойчивость крыс к эмоциональному стрессу.

Изложенные факты легли в основу предложенной К.В. Судаковым (1996) концепции о роли лимбико-ретикулярных структур мозга в формировании «застойного возбуждения». Позднее J. Herman (2007) представил доказательства существования нейронной сети в пределах различных регионов головного мозга, обеспечивающей активацию ГГАС. Поэтому реакцию ЦНС на аллостатическую нагрузку следует изучать в различных отделах головного мозга.

### **1.6. Перекисное окисление липидов и окислительная модификация белков как ключевые звенья процесса свободнорадикального окисления**

Прежде всего, процессы свободнорадикального окисления инициируются в результате нарушений функционирования электрон-транспортных цепей митохондрий. Активные формы кислорода образуются в результате одноэлектронного (супероксиданион), двухэлектронного ( $H_2O_2$ ) и трёхэлектронного (ОН) восстановления  $O_2$ .

В реализации ПОЛ особое значение принадлежит  $H_2O_2$  и гидроксильному радикалу. Благодаря своей относительной

липофильности  $H_2O_2$  может беспрепятственно диффундировать сквозь фосфолипидный бислой мембраны. Принимая электрон от  $Fe^{+2}$ ,  $H_2O_2$  восстанавливается до гидроксильного радикала, который в свою очередь взаимодействует с полиненасыщенными ацилами с образованием алкильных радикалов. На следующем этапе алкильный радикал взаимодействует с молекулярным кислородом с образованием гидропероксидного радикала. Дальнейшие этапы ПОЛ связаны с окислением новых молекул липидов с образованием липидных гидропероксидов, которые разлагаются с образованием алкоксильных радикалов. Важно отметить, что предпочтительными субстратами ПОЛ являются ненасыщенные ацилы, находящиеся в составе фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина. Так, при кратковременной гипокинезии обнаружена прямая корреляционная зависимость между уровнем фосфатидилсерина и содержанием молекулярных продуктов ПОЛ (Цейликман В.Э. и соавт., 2004). Высокая чувствительность к процессам ПОЛ связана с высоким содержанием в них ненасыщенных ацилов. Существенно, что липопероксидация фосфатидилсерина обуславливает его транслокацию с внутреннего слоя мембраны в наружный. Между тем, подобный транзит является одним из наиболее ранних признаков вступления клетки в апоптоз (Фильченков А.А., Стойка Р.С., 1999). Эти факты красноречиво иллюстрируют роль ПОЛ в регуляции функционального статуса клетки.

В этом контексте представляют определённый интерес данные о молекулярных продуктах ПОЛ как о вторичных мессенджерах. Предполагается, что это свойство реализуется благодаря:

- влиянию продуктов ПОЛ на структуру клеточных мембран;
- влиянию на состояние депо  $Ca^{+2}$ ;
- активации фосфолипазы А2 (Дубинина Е.Е., 2001).

В настоящее время получены доказательства роли перекисно-модифицированных липопротеинов низкой плотности (п-м ЛПНП) в

трансдукции внутриклеточных сигналов. П-м ЛПНП могут действовать как сигналы, запускающие каскад внутриклеточных реакций через  $\text{Ca}^{+2}$  или инозитолтрифосфатный путь. При этом п-м ЛПНП увеличивают концентрацию цитозольного  $\text{Ca}^{+2}$  в культивируемых эндотелиальных клетках, активируют фосфолипазы С и D, индуцируют фосфорилирование тирозиновых остатков, активируют MAP-киназы в макрофагах и клетках гладкой мускулатуры сосудов. П-м ЛПНП активно вовлечены в процессы экспрессии генов адгезивных молекул, белков теплового шока, цитокинов, факторов роста, клеточную миграцию и т. д.

Небезинтересно, что продукты перекисления липидов необходимы для пролиферации гемопоэтических и иммунокомпетентных клеток (Мещанинов В.Н., 1985; Ястребов А.П. и др., 2004). Кроме того, процесс ПОЛ может оптимизировать митохондриальное дыхание и микросомальное окисление (Thomson P.D., 1991). Стоит обратить внимание на многочисленные данные, демонстрирующие значение липопероксидации для обновления фосфолипидного бислоя клеточных мембран (Дубинина Е.Е., 2001).

Перечисленные факты побуждают обратить внимание на негативные последствия как активации, так и ингибирования ПОЛ. Так, в случае термических ожогов наибольшая выраженность тканевого поражения печени наблюдалась на фоне минимального содержания продуктов ПОЛ и максимального прироста активности АЛТ. Напротив, восстановление объёмной плотности гепатоцитов и купирование гиперферментемии протекают на фоне усиления ПОЛ в печени обожженных животных (Волчегорский И.А., 1993).

Негативные последствия усиления ПОЛ прежде всего связаны с накоплением высокотоксичных промежуточных соединений, вызывающих альтерацию окружающих тканей. Прежде всего, речь идёт о группе токсичных альдегидов типа 4-гидрокси-2-алкеналей, 4,5-дигидрокси-2-алкеналей, которые ингибируют синтез белков,

активность многих ферментов, способствуют повышению свёртываемости крови и вызывают окислительную деструкцию белков.

Вторичные молекулярные продукты ПОЛ могут конъюгировать с аминокруппами белков, свободных аминокислот, биогенных аминов, образуя Шиффовы основания, т. е. конечные продукты ПОЛ. С карбонильными интермедиатами ПОЛ вступают во взаимодействие с сульфгидрильными группами цистеина,  $\beta$ -аминогруппами лизина и остатками гистидина. Среди продуктов липопероксидации в подобные реакции могут вступать малоновый диальдегид и  $\alpha$ -,  $\beta$ -ненасыщенные альдегиды. Окислительная деструкция белков может осуществляться независимо от липопероксидации. Механизм окислительной модификации белков реализуется путём реакций карбонилирования без образования гидропероксидов. Установлено, что карбонилированию подвержены аминокислотные остатки лизина, аргинина, пролина и треонина. Основными продуктами катализируемого металлами окисления белков являются полуальдегиды глутамата и аминокислоты. Кроме того, карбонилирование может пройти в ходе вторичной реакции аминокислотных остатков лизина с кетоаминами и кетоальдегидами, которые в свою очередь формируются в реакциях редуцирующих моносахаридов.

В настоящее время установлено, что наиболее интенсивное формирование ОМБ происходит вблизи центров продукции активных форм кислорода и места депонирования металлов. Следовательно, реакции карбонилирования преимущественно происходят вблизи генерирующих свободные радикалы участков электрон-транспортных систем митохондрий, а также в апобелках металлопротеидов.

Карбонилирование белков относится к необратимым ковалентным модификациям протеинов. Поэтому данная разновидность ОМБ подвергается быстрому элиминированию из клеток. Умеренная выраженность ОМБ имеет позитивное значение, так как позволяет

идентифицировать «инвалидизированные» белки, подлежащие удалению по механизму протеолитической деструкции. В настоящее время выделяют лизосомальный и протеосомные механизмы удаления повреждённых белков. Известно, что протеосома 26S участвует во внутриклеточной элиминации ОМБ.

Физиологическое значение процесса ОМБ заключается в обеспечении элиминации полипептидных цепочек накопивших «ошибки» трансляции, а также денатурированных белков. Таким образом, ОМБ являются важнейшими факторами контроля нативной конформации и протеолиза полипептидных цепей. Их содержание возрастает в случае нарушений в процессе трансляции, дефиците шаперонов, а также при денатурирующих воздействиях.

Негативное значение ОМБ проявляется при их высоком внутриклеточном и внеклеточном уровне. Следует отметить, что увеличение содержания карбонилированных белков может наблюдаться не только в результате их повышенной продукции, но и в случае снижения скорости элиминации ОМБ. Подобная ситуация может сформироваться когда в результате митохондриальной дисфункции снижается активность протеосомы 26S за счёт угнетения окислительного фосфорилирования. В свою очередь, активация 26S протеосомы сопряжена с убиквитин-зависимым протеолизом. Альтернативный механизм, не связанный с убиквитин-зависимым протеолизом ассоциирован с активацией 20S протеосом (Tsvetkov et al., 2007). Примечательно, что этим путём осуществляется деградация ключевого индуктора апоптоза p53. Недавно было продемонстрировано, что при холодовом стрессе накопление окислительно модифицированных белков в печени синхронизировано с ингибированием активности 20S протеосом (Гришанова А.Ю., 2007).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что резкое увеличение уровня ОМБ может сформироваться в результате

определённого дисбаланса между генерацией и элиминацией карбонилированных белков. В настоящее время получены данные, позволяющие рассматривать ОМБ в качестве маркёров развития оксидативного стресса, как в ходе онтогенеза, так и при развитии различных заболеваний.

Онтогенетическое изменение уровня ОМБ в ЦНС отражено в исследованиях И.А. Волчегорского (2006), О.В. Шумелёвой (2008). Так в отношении спинного мозга установлено, что онтогенетическая эскалация оксидативного стресса проявляется в одновременном увеличении содержания молекулярных продуктов ПОЛ и карбонилированных белков (Телешева И.Б., 2008). Напротив, в процессе постнатального развития человека выявлены разнонаправленные изменения содержания продуктов ПОЛ и окислительной модификации белков. Отчётливое снижение молекулярных продуктов ПОЛ выявлено в коре поля 17, в структурах «древней коры» и в гипоталамусе. Во всех отделах головного мозга зарегистрировано возрастное увеличение уровня продуктов окислительной модификации белков, достигшей максимума к 12–21 годам, наиболее выраженное в гиппокампе, зрительной коре, диэнцефальных и понтобульбарных отделах мозга (Волчегорский И.А. и соавт., 2007). Реципрокные соотношения между процессами ПОЛ и окислительной деструкции белков авторы рассматривают в контексте онтогенетического усиления механизмов антиоксидантной защиты головного мозга и со свободнорадикальной модификацией рецепторов гипоталамуса и гиппокампа путём их карбонилирования. Следует отметить, что в данном случае возрастное увеличение мощности антиоксидантной защиты оказалось достаточным для ограничения только ПОЛ, не затрагивая при этом ОМБ. Это хорошо согласуется с точкой зрения R. Dean и соавторов, что в состоянии оксидативного стресса атаке активных форм кислорода подвергаются в первую очередь не липиды, а белки плазматических мембран, что

приводит к деполимеризации и лизису клеток (Dean R et al., 1991). Изложенное представление позволяет дать универсальную интерпретацию накопившихся в настоящее время фактов о роли ОМБ в развитии клеточной и тканевой деструкции при различных заболеваниях. В частности, продемонстрировано значение ОМБ в развитии нейродегенеративных заболеваний. Причём их механизм во многом определяется способностью карбонилированных белков ингибировать активность протеосом. В свою очередь это приводит к объединению карбонилированных белков в высокомолекулярные протеолиз-резистентные агрегаты (Dalle-DonneI et al., 2003).

### **1.7. Вопросы патогенетической коррекция проявлений боевого стресса**

Для защиты организма от патологического действия, вызываемого избытком свободных радикалов и продуктами ПОЛ («вторичными месседжеры»), применяются антиоксиданты (АО) и корректоры процессов СРО. Поддержание антиоксидантного статуса организма на оптимальном уровне играет ведущую роль в профилактике различных заболеваний и оздоровлении лиц, подвергающихся физическим и психо-эмоциональным перегрузкам.

В настоящее время в научных исследованиях опубликован значительный объем информации, который показывает влияние различных антиоксидантов на характеристики состояния систем организма. Однако до сих пор существуют терминологические и другие разногласия в определениях процессов СРО, перечень новых соединений включает десятки наименований, но до сих пор окончательно не сформирован [Tremellen K., 2008; Kefer J. et al., 2009; Хурцилава О.Г., 2012]. Это диктует необходимость поиска новых средств коррекции окислительного стресса [А.Б. Белевитина, 2010; Олдендерфер, М.С., 1989; Рылова, М.Л. , 1964; Цыган, В.Н., 1995].

Антиоксидантная защита биологических систем при различном негативном воздействии на организм комбатантов является патогенетически обоснованным подходом к решению проблем в этой области. Токсическое действие кислорода формируется активными формами и метаболитами, оказывающими разрушительное воздействие на различные биомолекулы. Постоянное образование прооксидантов в организме уравновешено инактивацией их антиоксидантами. Первоначально и антиоксидант ассоциируется с веществами – восстановителями, взаимодействующими с органическими радикалами и таким образом прерывающими цепные реакции неферментативного окисления. В настоящее время к антиоксидантам относят широкий класс соединений тем или иным путем снижающим интенсивность свободно-радикальных процессов. Это ферментативные антиоксиданты, неферментативные антиоксиданты, митохондральные антиоксиданты [Олдендерфер, М.С., 1989].

Ферментативные антиоксиданты. Организм человека содержит ферментативные антиоксидантные системы, включающие в себя: супероксиддисмутазу, глутатионзависимые пероксидазу и трансферазу, каталазу, глутатионредуктазу, метионинредуктазу, пероксиредоксин, гемоксигеназу, биливердинредуктазу, тиоредоксиредуктазу, трансферрин, ферритин, церулоплазмин.

Исходя из общепринятых мнений, основным из антиоксидантов организма остается альбумин, который выполняет функции пероксидазы - секвестрировать и осуществлять транспорт катиона меди, хелатировать катионы железа, связывать длинноцепочечные жирные кислоты, связывать и транспортировать билирубин, обеспечивать защиту альфатокоферола и проявляет другие свойства, важные при осуществлении антиоксидантных функций.

Таким образом, ферментативная система в организме человека надежно функционирует при физиологических условиях, но может дать

сбой при патологии: сопровождающее закисление биосред, избыточная продукция супероксидного анион-радикала и при других СРО-процессах.

К неферментативным антиоксидантам относят жиро- и водорастворимые витамины и микроэлементы. В частности: ретинол, альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, цистеин, липоевая кислота, селен и др.

С учетом универсальной системы биологического синтеза сложность механизма действия и внедрение неферментативных антиоксидантов, а также отсутствие объективных данных об их работе в биологической системе организма человека делает актуальным и необходимым изучение путей реализации данного класса веществ.

**Митохондральные антиоксиданты.** Совокупность митохондрий представляет собой не только мощнейший внутриклеточный источник прооксидантов, но и особый уязвимый объект повреждающего действия, состояние которого предопределяет ответ на вопрос: «Быть или не быть клетке в биосистеме?». Эта уязвимость митохондрий является актуальной проблемой фармакологической коррекции проявлений митохондриального оксидантного стресса.

Основными митохондриальными антиоксидантами в настоящее время считаются SS-пептиды, ксантиноксидоредуктаза и мелатонин. Эти вещества представляют собой низкомолекулярные и легко синтезируемые соединения, устойчивые к действию пептидаз, которые работают как мощные анальгетики. В соматическом аспекте антиоксиданты данного класса повышают устойчивость к гипоксии, оптимизируют иммуномодулирующие процессы, обладают радиопротекторным действием в качестве адаптогенов с антиоксидантными свойствами.

Принимая во внимание высокую степень значимости митохондриальных антиоксидантов в процессе коррекции оксидативного

стресса и биоэнергетических нарушений, данный класс АО занимает достойное место в патогенетическом обосновании фармакологической коррекции патологических состояний [Олдендерфер, М.С., 1989].

Для разработки методов коррекции патологических изменений, связанных с воздействием на организм полицейских боевого стресса, актуальным является комплексное изучение психосоматических изменений и экспериментальное изучение активности новых химических соединений.

Основой системы психофизиологического сопровождения кадровой работы в военизированных коллективах, в особенности в условиях выполнения особых боевых задач, является психофармакологическая коррекция. Целевой психокоррекции отводится ведущая роль при поддержании боеспособности специальных подразделений. В момент усиления стресс-факторов на комбатантов в условиях экстремальной трудовой деятельности применяют психоактивные вещества [А.Б. Белевитина, 2010].

В локальных войнах двадцатого века новыми способами коррекции и профилактики явлений боевого стресса стали использовать мепробамат и бензодиазепины. В ограниченном контингенте Советской армии на территории Афганистана употребляли отечественный транквилизатор феназепам. Руководство по фармакологической коррекции боетрудоспособности личного состава введено в 1989 году и действует по настоящее время [Ю.Н. Шанина, 1997; А.П. Васильев с соавт., 2007; Цыган, 1995; М.В. Чичиленко с соавт., 2001].

С возрастанием частоты и тяжести последствий воздействия «боевого стресса» на сотрудников военизированных коллективов как очевидное следствие ужесточения боевых действий, применения современных техники и вооружения, потенцирования эксплуатации интеллектуальных и иных ресурсов организма военнослужащих остро встает вопрос о поиске новых химических веществ, изучения их

активности в отношении психофизиологических последствий боевой психотравмы в клинике и эксперименте.

На современном этапе развития фармацевтической и медицинской науки стоит задача – разработка, исследование и клиническое использование новых отечественных лекарственных средств, обладающих выраженной анксиолитической и антиоксидантной активностью при меньшей токсичности. В научной литературе описаны возможности коррекции стресс-индуцированных психосоматических изменений с протекающими при этом процессами свободно-радикального окисления на фоне применения производных бензимидазола [И.В. Черненко, 1999].

В базе данных научной и научно-технической информации ФГУ Федерального института патентной собственности существует информация о применении производных 2-меркаптобензимидазола в качестве селективного анксиолитического средства для повышения физической работоспособности в условиях экстремальной деятельности – в ледяной воде. [С.Б. Серединин с соавт., 1996].

Учеными Башкирского Государственного Медицинского Университета под руководством доктора фармацевтических наук В.А. Катаева проводились научно-исследовательские работы, в которых был осуществлен синтез и мониторинг свойств группы химических соединений - производных бензимидазола, а именно обнаружен нейроиммуномодулятор - тиетазол калиевой соли 2-[1-(1,1-диоксотииетанил-3)бенз-имидазолил-2-тио] уксусной кислоты. Авторами отмечены иммунорегулирующее действие, регуляция ферментативной активности цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ, актопротекторные и антиоксидантные свойства [Р.Ф. Садыков и соавт., 1998; И.В. Черненко, 1999, 2002].

Авторами [С.А. Сергеева, В.А. Катаев, О.В. Черненко, 2014] установлено, что калиевая соль 2-[1-(1,1-диоксотииетанил-

3)бензимидазол-2-тио] уксусной кислоты (№ госрегистрации 9393889) обладает выраженной иммуномодулирующей активностью, в сравнении с левамизолом, при меньшей токсичности. В то же время, это химическое соединение обладает анксиолитическим действием. Данное соединение синтезируют кипячением 1-(1,1-диоксотетанил-3)-2-хлорбензимидазола с тиогликолевой кислотой в этаноле в щелочной среде вследствие чего получают 2-[1-(1,1-диоксотетанил-3)бензимидазол-2-тио] уксусную кислоту, переходящую при взаимодействии с едким калием в этаноле в целевую соль. Для исследования анксиолитического действия соединения авторы использовали тесты конфликтного поведения-столкновения положительной (например, питьевой) и отрицательной (боязнь наказания) мотиваций, а также боязнь различных естественных факторов (например, высоты) [Н.В. Шевчик и соавт, 2002; Б.А. Умарова и соавт., 2009; А.В. Гамаюнова, С.Г. Чудова,2014].

Внедрение современных препаратов в клиническую практику может быть реализовано только при условии изучения их специфической фармакологической активности, их безопасности на этапе экспериментальных исследований.

В связи с вышеизложенным, представляется весьма актуальным поиск и внедрение новых соединений, обладающих лучшими антиоксидантами свойствами по сравнению с традиционными, предупреждающих последствия психо-эмоциональной перегрузки. В этом аспекте представляют интерес гетероциклические соединения, а в частности, ПБИМ, являющиеся патогенетически обоснованным подходом к коррекции компонентов психосоматических расстройств, сопровождающих воздействие боевого стресса.

## ГЛАВА 2. ОЦЕНКА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ДО И ПОСЛЕ БОЕВОГО СТРЕССА

### 2.1. Физиологическое состояние группы военнослужащих до боевого стресса

Рассмотрение физиологического состояния командироваемых, оцениваемое по 43 параметрам, показало, что по большинству из них они в большей или меньшей степени отличаются друг от друга, подчиняясь при этом некой типологизации, т.е. в массиве индивидуальных профилей описания физиологического состояния их организма также существует скрытая структура. Для проверки этого предположения массив физиологических параметров перед отбытием субъектов обследования в спецкомандировку также был подвергнут процедуре автоматической классификации – кластерному анализу по методу К-средних (Олдендерфер М.С., Блашфилд Р.К., 1989). Однако при этом массив данных пришлось ограничить только 30 параметрами, характеризующими состояние системы крови, печени и, отчасти, почек. Кроме того, в силу резкой разномасштабности этих параметров они предварительно были подвергнуты процедуре «стандартизации». Суть ее состоит в том (Курицкий Б.Я., 1969), что индивидуальные вариации каждого параметра выражаются в виде т.н. «нормированных» или «сигмальных» отклонений – отклонений каждого значения от математического центра этого параметра, среднего значения, выраженного в долях меры случайного варьирования – стандартного отклонения ( $\sigma$  или  $Sd$ ). Это позволило добиться однородности числовых оценок всех параметров независимо от их реальной размерности и устранить «эффект масштаба», который мог исказить результаты классификации.

Оптимальным оказалось выделение трех кластеров – типологических групп обследуемых субъектов численностью 38, 75 и 65 случаев. Как

видно из рис. 10, существенные различия между группами имеют место далеко не по всем параметрам.

Для оценки различий групп по отдельным параметрам все они были подвергнуты однофакторному дисперсионному анализу уже с использованием их реальных значений.

Рассмотрим их по порядку расположения в профиле описания физиологического состояния.

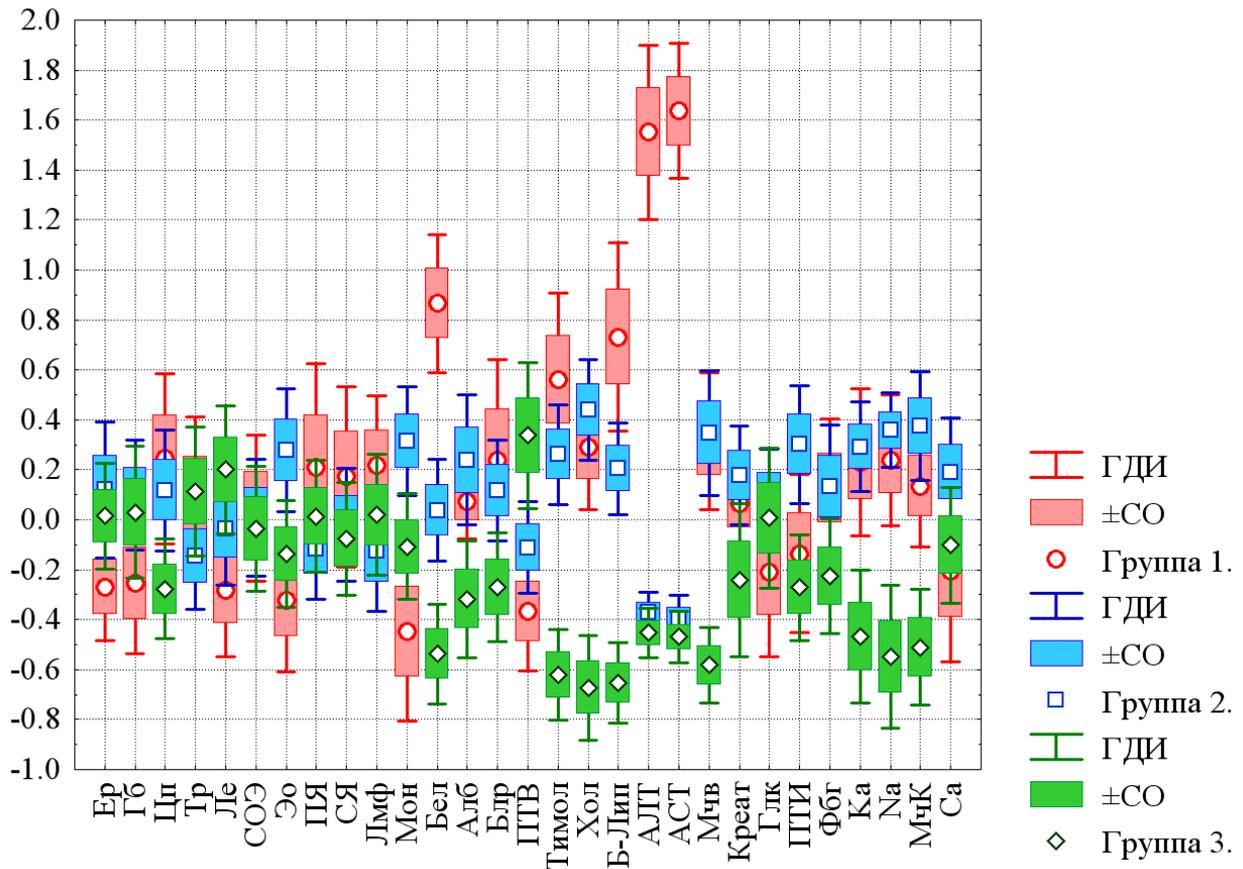


Рис. 10. Профили нормированных физиологических показателей в трех типологических группах, выявленных до отправки в спецкомандировку. По оси абсцисс – физиологические параметры. По оси ординат – значения параметров, выраженные в «сигмальных» («нормированных») отклонениях. Указаны средние значения по каждому параметру для всех типологических групп. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, СО – стандартные ошибки средних значений.

Значимые межгрупповые различия ( $F=4.3$ ,  $p<0.02$ ) имели место для *цветного показателя крови* (ЦП). Это различие в основном было вызвано тем, что ЦП первой группы, оставаясь в пределах нормы

( $0.8 \div 0.96$ ), в среднем оказался значимо ( $p < 0.02$ ) выше, чем двух других:  $0.9 \pm 0.04$  против  $0.89 \pm 0.04$  и  $0.88 \pm 0.03$ . Различия же второй и третьей групп, несмотря на их большой объем, оказались незначимыми ( $p > 0.52$ ). При этом вариации ЦП этих групп также не выходили за пределы нормы ( $0.8 \div 0.97$ ). Следует отметить, что средние значения числа эритроцитов и уровня гемоглобина во всех трех группах значимо не различались и могли быть сведены к общему среднему результату  $4.8 \pm 0.35$  млн для эритроцитов и  $149.8 \pm 11.3$  г/л для гемоглобина. Следовательно, на фоне практически равного содержания эритроцитов и гемоглобина первая группа имеет более высокую насыщенность эритроцитов гемоглобином, не выходящую, однако, за пределы нормы.

В определенной степени обратная картина имела место в отношении числа *лейкоцитов*. Зависимость содержания лейкоцитов от принадлежности обследуемого к типологической группе оказалась на грани достоверности ( $F=2.88$ ,  $p < 0.06$ ) в силу того, что этот параметр от группы к группе менялся очень плавно, постепенно:  $5.9 \pm 0.8$  тыс. в первой группе,  $6.2 \pm 1.0$  тыс. во второй и  $6.4 \pm 1.04$  тыс. в третьей. В силу этого значимыми оказались лишь наиболее резкие различия - различия первой и второй групп ( $p < 0.02$ ). Следовательно, для первой группы характерно в среднем минимальное, а для второй максимальное для данного контингента обследуемых содержание лейкоцитов. При этом в обеих этих «полярных» группах вариации числа лейкоцитов не выходили за границы нормы:  $4.5 \div 7.4$  тыс. в первой и  $4.6 \div 10.2$  тыс. в третьей.

Значимая зависимость от типологической принадлежности относилась еще к двум индикаторам состояния: «белой крови» вообще и клеточного и гуморального иммунитета, в частности – числу эозинофилов и моноцитов.

Содержание *эозинофилов* в высокой степени ( $F=5.76$ ,  $p < 0.004$ ) зависело от групповой принадлежности. При этом наибольшее среднее число эозинофилов ( $2.2 \pm 1$ ) имело место во второй типологической группе. Оно оказалось значимо выше, чем в первой ( $1.6 \pm 0.8$ ) и третьей

( $1.8 \pm 0.8$ ) группах ( $p < 0.003$  и  $p < 0.02$ , соответственно), различия между которыми оказались незначимыми ( $p > 0.35$ ). Отметим, что вариация числа эозинофилов во всех группах была в пределах нормы –  $1 \div 4$ .

Практически такая же картина имела место со средним числом *моноцитов*, которое также статистически значимо ( $F=8.44$ ,  $p < 0.0004$ ) зависело от принадлежности к типологической группе. Среднее число моноцитов также оказалось наибольшим ( $7.2 \pm 2$ ) во второй типологической группе и значимо ( $p < 0.0002$  и  $p < 0.02$ ) их среднее число в первой  $5.5 \pm 2.4$  и третьей  $6.3 \pm 1.8$ . Границы разброса индивидуальных значений числа моноцитов во всех группах были сопоставимы и не выходили за границы нормы:  $3 \div 11$  во второй и  $1 \div 10$  в первой и третьей группах.

Имелись межгрупповые различия и по ряду биохимических показателей крови, отражающих прежде всего состояние и функцию печени.

Так, например, очень сильную зависимость от принадлежности к типологической группе ( $F=31.3$ ,  $p \ll 0.00001$ ) испытывал уровень *общего белка крови*. Его среднее значение в первой типологической группе ( $78.2 \pm 3.9$  г/л) оказалось значимо выше, чем во второй ( $74.5 \pm 4.0$  г/л) и третьей ( $71.9 \pm 3.7$  г/л) группах ( $p < 0.00005$  и  $p \ll 0.00001$ , соответственно). В свою очередь средний уровень общего белка крови во второй группе оказался значимо больше ( $p < 0.0002$ ), чем в третьей. То есть, по этому параметру все три группы различались очень рельефно.

Менее рельефно, то также высоко достоверно ( $F=5.6$ ,  $p < 0.005$ ), групповая принадлежность влияла на содержание *альбумина* в крови. Наибольшее значение среднего уровня альбумина имело место во второй типологической группе ( $44.8 \pm 3.3$  г/л). Однако значимо ( $p < 0.001$ ) средний уровень второй группы превышал только аналогичный третьей группы ( $43.2 \pm 2.7$  г/л). Первая группа занимала некое промежуточное положение между этими крайностями: ее средний уровень ( $44.3 \pm 1.4$  г/л)

значимо не отличался ни от второй ( $p > 0.39$ ), ни от третьей ( $p > 0.05$ ) группы.

Что касается содержания *общего билирубина* имела место картина близкая к той, что была рассмотрена при анализе содержания общего белка – средний уровень общего билирубина зависел от групповой принадлежности ( $F=4.1$ ,  $p < 0.02$ ) и с наибольшего значения ( $15.7 \pm 5.3$  мкмоль/л) в первой группе последовательно снижался до  $15.2 \pm 3.7$  мкмоль/л во второй и  $13.6 \pm 3.8$  ммоль/л в третьей. При этом средние уровни билирубина первой и второй групп значимо не различались ( $p > 0.54$ ), а средний уровень третьей группы оказался значительно ниже таковых в первой и второй группах ( $p < 0.02$  и  $p < 0.03$ , соответственно).

Диаметрально противоположные межгрупповые соотношения имели место для *протромбинового времени (ПТВ)*. Зависимость ПТВ от групповой принадлежности оказалась высоко значимой ( $F=7.1$ ,  $p < 0.002$ ). При этом наибольшее среднее ПТВ имело место в третьей группе ( $15 \pm 1.1$  с), значительно ( $p < 0.01$ ) меньшее среднее значение ( $14.6 \pm 0.8$  с) отмечено во второй группе и наиболее низкое ( $14.4 \pm 0.7$  с,  $p < 0.001$ ) - в первой. Различие среднего времени первой и второй групп недостоверно ( $p > 0.19$ ). При этом следует отметить, что в третьей группе границы разброса этого параметра составляли  $12.3 \div 16.9$  с, причем в 40% случаев эти значения превышали верхнюю границу нормы (15 с). Во второй группе границы случайного варьирования оказались чуть уже ( $12.9 \div 16.9$  с) и в 44% случаев превышали верхнюю границу. В первой группе границы межиндивидуальной вариации ПТВ составили  $12.1 \div 15.3$  с, т.е. практически оказались в пределах интервала нормального варьирования данного показателя.

Очень сильно ( $F=27$ ,  $p < < 0.0001$ ) от принадлежности к типологической группе зависели средние результаты *тимоловой пробы*. Хотя межиндивидуальный разброс значений тимоловой пробы по всему контингенту обследуемых заведомо не выходил за границы нормальной

вариации ( $0 \div 2.2$ ), эта зависимость проявлялась в достаточно рельефной тенденции к снижению среднего уровня тимоловой пробы от первой группы к третьей:  $1.2 \pm 0.6$ ,  $1.1 \pm 0.5$  и  $0.6 \pm 0.4$ , соответственно. При этом различия между первой и второй группами оказались незначимыми ( $p > 0.09$ ), в то время как в третьей группе средний уровень тимоловой пробы оказался достоверно ниже ( $p << 0.0001$ ), чем двух других. Характерно, что при границах варьирования практически не отличающихся от прочих групп ( $0 \div 2$ ) значения тимоловой пробы в третьей группе в 65% случаев не превышали 0.5, а в 83% - уровня 1, т.е. имело место превалирование относительно низких ее значений. В первой же группе границы вариации были несколько смещены в сторону больших значений ( $0.3 \div 2.2$ ), а уровень 1.0 был превышен в 57% случаев.

Столь же сильной ( $F=31.7$ ,  $p << 0.0001$ ) оказалась зависимость от принадлежности к типологической группе среднего уровня *общего холестерина крови*. Однако в этом случае соотношение групп было иным. Наибольшее значение среднего уровня холестерина наблюдалось во второй группе –  $5.4 \pm 0.8$  ммоль/л при размахе вариации этого параметра  $3.7 \div 8.2$  ммоль/л. При этом в 17% случаев уровень холестерина в этой группе превышал верхнюю границу нормальной вариации (6 ммоль/л). Средний уровень холестерина первой группы ( $5.3 \pm 0.7$  ммоль/л) оказался достаточно близок к имевшему место во второй группе и значимо от него не отличался ( $p > 0.38$ ). При этом, надо отметить, верхняя граница внутригруппового варьирования ( $3.7 \div 6.6$  ммоль/л) в данной группе хотя и превышала верхнюю границу нормы в 15% случаев, но превышение это было, как видно, не критичным. В третьей группе, как и в случае с тимоловой пробой, среднее значение уровня холестерина оказалось наименьшим ( $4.4 \pm 0.8$  ммоль/л) и достаточно достоверно ( $p << 0.0001$ ) отличался от двух других групп. Размах вариации содержания холестерина в третьей группе составлял  $3.2 \div 6.3$  ммоль/л, т.е. практически совпадал с нормативным диапазоном.

Не менее сильная ( $F=35.2$ ,  $p \ll 0.0001$ ) зависимость от принадлежности к типологической группе имела место для среднего уровня  $\beta$ -липопротеидов. Она выражалась в очень рельефной и статистически значимой тенденции к снижению среднего уровня  $\beta$  – липопротеидов от первой группы к третьей:  $0.56 \pm 0.16$  ммоль/л,  $0.49 \pm 0.11$  ммоль/л и  $0.37 \pm 0.09$  ммоль/л, соответственно. Различия между всеми средними значениями оказались статистически значимыми:  $p < 0.003$  (для первой и второй групп) и  $p \ll 0.0001$  для разницы средних первой и третьей и второй и третьей групп. При этом следует отметить, что границы варьирования уровня  $\beta$  – липопротеидов в первой и второй группах были одинаковыми ( $0.32 \div 1.0$  ммоль/л) и лишь в третьей имели относительный сдвиг в сторону меньших значений ( $0.2 \div 0.62$  ммоль/л).

Ярко выраженную зависимость от групповой принадлежности обследуемых продемонстрировали *трансаминазы* – *АЛТ* и *АСТ* ( $F=155$ ,  $p \ll 0.0001$  и  $F=215$ ,  $p \ll 0.0001$ , соответственно). Причем, как это хорошо видно из рис. 10, такая жесткая зависимость вызвана резким отличием первой типологической группы от двух прочих – средние уровни трансаминаз в этой группе многократно выше.

Действительно, средний уровень *АЛТ* в первой группе составил  $104.5 \pm 41$  Ед/л при размахе вариации индивидуальных значений  $35 \div 167$  Ед/л. Это значение многократно превосходило средние уровни *АЛТ* во второй и третьей группах –  $31.6 \pm 14$  ЕД\л ( $15 \div 81$  ЕД\л) и  $28.6 \pm 15.5$  ЕД\л ( $13 \div 72$  ЕД\л). Естественно, что разницы среднего уровня первой группы с прочими высоко достоверна ( $p \ll 0.0001$ ), а между второй и третьей группами незначима –  $p > 0.43$ .

Практически то же самое имело место в отношении среднего уровня *АСТ*. В первой группе он составлял  $63.3 \pm 15$  ЕД\л при размахе вариации индивидуальных значений  $33 \div 85$  ЕД\л, что примерно двукратно больше, чем во второй и третьей группах –  $27 \pm 7.7$  ЕД\л ( $16 \div 52$  ЕД\л) и  $25.8 \pm 7.4$  ЕД\л ( $12 \div 54$  ЕД\л). Как и в случае с *АЛТ*, разницы среднего уровня

первой группы с прочими высоко достоверна ( $p \ll 0.0001$ ), а между второй и третьей группами незначима –  $p > 0.45$ .

По-иному сложилась ситуация с межгрупповой разницей среднего уровня *мочевины*. Влияние групповой принадлежности на этот показатель оказалось высоко достоверным ( $F=21.4$ ,  $p \ll 0.0001$ ). Однако средние уровни мочевины в первой и второй группах практически совпали, составив  $5.0 \pm 0.9$  ммоль/л и

$5.1 \pm 1.1$  ммоль/л, соответственно. Естественно, что различие этих значений находилось на уровне, вплотную приближающемся к практической случайности ( $p > 0.85$ ). Однако если в первой группе индивидуальный разброс уровня мочевины практически укладывался в границы нормальной вариации, составив  $3.5 \div 6.8$  ммоль/л, то во второй группе размах вариации оказался гораздо шире ( $3.5 \div 8.9$  ммоль/л) и в 13% случаев выходил за пределы верхней границы нормальной вариации (6.4 ммоль/л). Третья группа, в сравнении первыми двумя, имела статистически высокую значимость ( $p \ll 0.0001$ ) более низкий средний уровень мочевины –  $4.1 \pm 0.6$  ммоль/л, а разброс индивидуальных значений в этой группе даже не приближался к границам нормальной вариации, составив  $3.0 \div 5.4$  ммоль/л.

Существенно более слабо, на грани порога достоверности ( $F=3.2$ ,  $p < 0.05$ ), проявилось влияние групповой принадлежности на содержание *креатинина*. При этом соотношение средних уровней креатинина по группам было в принципе таким же, как и мочевины, В первой и второй группах средние значения концентрации мочевины были наибольшими, очень близкими ( $81 \pm 8.2$  мкмоль/л и  $82.6 \pm 12.3$  мкмоль/л) и, соответственно, значимо не различающимися ( $p > 0.57$ ). Средний уровень содержания креатинина в третьей группе ( $76.7 \pm 17.8$  мкмоль/л) был статистически значимо ( $p < 0.02$ ) ниже, чем в первой группе, но незначимо ( $p > 0.13$ ) отличался от такового во второй группе. Причина этого – высокая дисперсия данных во второй и третьей группах. Дело в том, что, если в

первой группе все индивидуальные значения укладывались в границы нормальной вариации креатинина (разброс значений  $64 \div 96$  мкмоль/л), то в двух других группах имели место пусть и единичные (1 и 2) случая, когда уровень креатинина у отдельных субъектов существенно выходил за границы нормальной вариации (порядка 150 мкмоль/л). У подавляющей же массы субъектов этих групп максимальное значение содержания креатинина не превышало 100 мкмоль/л.

От групповой принадлежности существенным образом ( $F=6.5$ ,  $p<0.002$ ) зависел и *протромбновый индекс (ПТИ)*. Наибольшее среднее значение ( $99.7 \pm 5\%$ ) ПТИ имел во второй типологической группе. Этот средний результат значимо превышал средние значения ПТИ в первой ( $97.5 \pm 5\%$ ;  $p<0.03$ ) и третьей ( $96.8 \pm 5\%$ ;  $p<0.01$ ) группах. Соответственно, средние значения этих групп значимо не различались ( $p>0.49$ ). При этом следует отметить, что во всех трех группах границы межиндивидуального разброса были достаточно близки к границам нормальной вариации ( $95\% \div 105\%$ ) и составляли в целом по контингенту  $87\% \div 108\%$ . Случаи такого практически малозначного выхода за нижнюю границу нормы в целом составили 24%, а за верхнюю – 16%.

Уровень *фибриногена* в целом не испытывал статистически значимой зависимости от принадлежности к типологической группе ( $F=2.6$ ,  $p>0.07$ ), поскольку средние значения в первой и второй группе практически совпадали ( $3.04 \pm 0.38$  г/л и  $3.05 \pm 0.48$  г/л, соответственно) и их различие не выходило за рамки случайных колебаний ( $p>0.97$ ). Однако среднее содержание фибриногена в третьей типологической группе оказалось статистически значимо ниже ( $2.88 \pm 0.42$  г/л;  $p<0.04$ ), чем в первых двух группах. Разброс индивидуальных значений уровня фибриногена во всех трех группах не выходил за рамки границ нормальной вариации и в целом по контингенту обследуемых составил  $2.2 \div 3.9$  г/л.

Очень существенную зависимость от принадлежности к типологической группе испытывало среднее содержание в плазме крови *калия* и *натрия*:  $F=12.8$ ,  $p \ll 0.0001$  и  $F=18.7$ ,  $p \ll 0.0001$ , соответственно.

Влияние на среднее содержание *калия* было обусловлено существенно и статистически значимо меньшим его уровнем в третьей группе в сравнении с первыми двумя:  $4.0 \pm 0.34$  ммоль/л против  $4.2 \pm 0.28$  ммоль/л в первой группе и  $4.3 \pm 0.24$  ммоль/л во второй ( $p < 0.0005$  и  $p \ll 0.0001$ , соответственно). При этом сами средние уровни первой и второй групп были, как видно, не только очень близки, но и некоторая их разница фактически приближалась к случайной ( $p > 0.74$ ). Следует также отметить, что во всех трех группах индивидуальные вариации уровня *калия* не выходили за границы нормальной вариации и составляли в целом  $3.5 \div 4.9$  ммоль/л.

Аналогичная ситуация имела место с межгрупповыми различиями среднего уровня содержания *натрия*. Минимальное значение среднего уровня этого иона имел место в третьей группе –  $140.2 \pm 3.9$  ммоль/л, который значимо ( $p < 0.0001$  и  $p \ll 0.0001$ , соответственно) отличался от среднего уровня *натрия* в первой и второй группах:  $142.9 \pm 2.7$  ммоль/л и  $143.3 \pm 2.2$  ммоль/л, соответственно. Среднее содержание *натрия* в первой и второй группах было сопоставимо и значимо не различалось ( $p > 0.51$ ). В первой и второй группах межиндивидуальное варьирование содержания *натрия* было практически в границах нормальной вариации и составляло  $136 \div 148$  ммоль/л. Но в третьей группе нижняя граница варьирования содержания *натрия* оказалась несколько ниже нижней границы нормы и составила 128 ммоль/л. Доля случаев сниженного, в сравнении с границами нормы (135 ммоль/л), содержания *натрия* в этой группе оказалась весьма внушительной – 14%.

Межгрупповые различия по содержанию *кальция* оказались плохо выраженными ( $F=2.5$ ,  $p > 0.08$ ), причем средние уровни по группам оказались очень близки:  $2.52 \pm 0.07$  ммоль/л,  $2.55 \pm 0.06$  ммоль/л и  $2.53 \pm$

0.06 ммоль/л для первой, второй и третьей групп, соответственно. Тем не менее уровень кальция в первой группе все же оказался значимо ( $p < 0.05$ ) ниже, чем во второй. Границы межиндивидуальной вариации в целом по контингенту обследуемых составили  $2.34 \div 2.7$  ммоль/л, при этом в 70% случаев индивидуальные уровни содержания кальция выходили за пределы верхней границы нормы - 2.5 ммоль/л, однако 97% таких отклонений не превышали 2.6 ммоль/л, т.е. были «недраматичными».

В завершение рассмотрим межгрупповые вариации последнего физиолого-биохимического параметра, «откликавшегося» на групповую принадлежность субъектов обследования – содержания *мочевой кислоты (МчК)*. Для этого метаболита наблюдалась картина аналогичная той, что имела место для рассмотренных выше электролитов: зависимость среднего уровня МчК от групповой принадлежности оказалась очень сильной ( $F=16.6$ ,  $p < < 0.0001$ ), но была вызвана значимо более низким содержанием МчК в третьей группе. Средний уровень МчК в ней составил  $305.2 \pm 79$  мкмоль/л, что было существенно и значимо меньше среднего уровня МчК в первой и второй группах –  $358.5 \pm 62$  мкмоль/л и  $378.5 \pm 80$  мкмоль/л, соответственно ( $p < 0.001$  и  $p < < 0.0001$ , соответственно). Межгрупповые различия первой и второй групп, несмотря на внешнюю существенность, оказались незначимыми ( $p > 0.19$ ). Примечательно, что в первой и второй группах размах вариации значений содержания МчК оказался крайне широким, далеко выходящим за границы нормальной вариации:  $260 \div 593$  мкмоль/л. и  $70 \div 593$  мкмоль/л, соответственно. При этом выход за верхнюю границу нормы (420 мкмоль/л) составлял в первой группе 14% и 9%, соответственно, а за нижний предел (210 мкмоль/л) нормы 1% и только во второй группе. В третьей группе границы варьирования уровня МчК составили  $70 \div 505$  мкмоль/л. Ниже нижнего предела оказались 7% значений, а верхнего – 8%. То есть подавляющая масса значений все же находилась в области нормальной вариации, и случаи выхода за границы нормы были практически единичными.

Резюмируя результаты психолого-биохимических исследований, следует отметить, что даже существенные различия по этим параметрам типологических групп, выделенных на основании анализа крови, оставались в пределах нормальной их вариации. Случаи выхода за границы нормы, если и имели место, то были единичными, не составляющими какую-то массовую тенденцию. Однако следует обратить внимание на резко завышенные уровни АЛТ и АСТ в первой типологической группе. В меньшей мере это относится к содержанию общего белка.

Это логично, т.к. мы имеем дело с контингентом преимущественно молодых и здоровых людей, прошедших специальный отбор и подготовку. В этой связи хорошим примером являются параметры, отражающие состояние сердечно-сосудистой системы, не включенные в анализ психолого-биохимического состава крови. Это частота сердечных сокращений ЧСС и величина артериального давления крови – систолического (САД) и диастолического (ДАД). Влияние фактора групповой принадлежности на эти параметры оказалось близким к случайному:  $F=0.16$ ,  $p>0.84$  для ЧСС,  $F=0.39$ ,  $p>0.67$  для САД и  $F=0.5$ ,  $p>0.60$  для ДАД. Это позволяет свести результаты данных измерений к общему среднему значению  $70 \pm 7$  уд./мин (границы вариации  $54 \div 90$  уд./мин),  $123 \pm 6$  мм.рт.ст. (границы вариации  $110 \div 144$  мм.рт.ст.) и  $79 \pm 6$  мм.рт.ст. (границы вариации  $65 \div 95$  мм.рт.ст.).

В целом же можно сказать, что выявленные типологические варианты демонстрируют нам лишь личные варианты устройства такого функционального состояния организма, которое объективно и субъективно соответствует категории «здоровый человек».

## **2.2. Физиологическое состояние контингента после «боевого стресса»**

Физиологическое состояние вернувшихся из спецкомандировки, оцениваемое по 43 параметрам, показал, что в массиве индивидуальных профилей описания существует скрытая структура.

Для проверки этого предположения массив физиологических параметров после прибытия субъектов обследования из спецкомандировки также был подвергнут процедуре автоматической классификации – кластерному анализу по методу К-средних [Олдендерфер М.С., Блашфилд Р.К., 1989].

Из-за неполноты данных по ряду параметров массив данных, как и в ситуации «до командировки», пришлось опять ограничить только 30 переменными, характеризующими состояние системы крови, печени и, отчасти, почек, а сами «сырые данные» были подвергнуты процедуре «стандартизации». Для оценки различий групп по отдельным параметрам все они были подвергнуты однофакторному дисперсионному анализу уже с использованием их реальных значений.

Оптимальным оказалось выделение четырех кластеров – типологических групп обследуемых субъектов численностью 62, 35, 49 и 23 случая – всего 169 случаев, т.к. в 8 случаях профиль описания физиологического состояния содержал пробелы и был непригоден для кластерного анализа. Как видно из рис. 14, существенные различия между группами, в отличие от ситуации «до командировки» (см. рис.14), имеют место практически по всем параметрам.

Фактор групповой принадлежности оказал значимое влияние на среднее число *эритроцитов* ( $F=6,7$ ,  $p<0,0003$ ). Как видно, максимальное среднее число эритроцитов имело место в третьей группе ( $4,96 \pm 0,35 \times 10^6$ ), а минимальное ( $4,66 \pm 0,19 \times 10^6$ ) в четвертой. Это различие, естественно, было значимым ( $p<0,0003$ ). При этом внутригрупповой разброс числа эритроцитов в третьей группе в 27% случаях «зашкаливал» по верхней границе ( $4,43 \div 5,94 \times 10^6$ ), а в четвертой находился в пределах нормальной вариации ( $4,39 \div 5,1 \times 10^6$ ). Первая и вторая группы занимают промежуточное положение между этими крайностями ( $4,74 \pm 0,33 \times 10^6$  и  $4,79 \pm 0,32 \times 10^6$ , соответственно). Следует отметить, что наиболее широкими границы межиндивидуальной вариации оказались в первой

группе -  $4,17 \div 5,94 \times 10^6$ , однако за верхним пределом нормы здесь оказалось всего 11% значений.

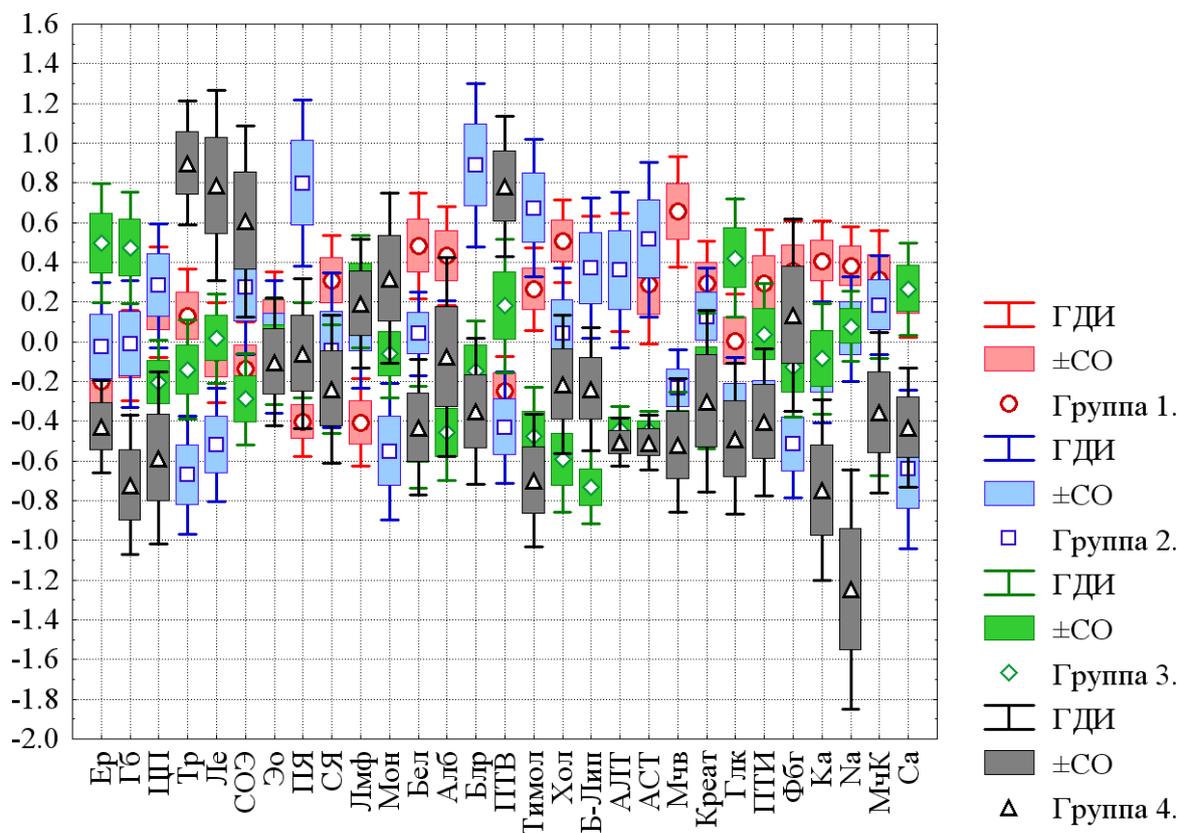


Рис. 14. Профили нормированных физиологических показателей в трех типологических группах, выявленных после возвращения из спецкомандировки.

По оси абсцисс – физиологические параметры. По оси ординат – значения параметров, выраженные в «сигмальных» («нормированных») отклонениях. Указаны средние значения по каждому параметру для всех типологических групп. ГДИ – границы доверительных интервалов для средних значений, СО – стандартные ошибки средних значений.

Значимым оказалось и влияние групповой принадлежности на среднее содержание гемоглобина ( $F=8,6$ ,  $p<0,00003$ ). Максимальный средний уровень гемоглобина опять-таки имел место в третьей группе ( $155,2 \pm 11,7$  г/л), а минимальный – в четвертой ( $141,4 \pm 9,9$  г/л). Эти значения различались высоко достоверно ( $p \ll 0,0001$ ). «Промежуточные» уровни гемоглобина имели место опять в первой и второй группах и, составляя  $149,0 \pm 10,6$  г/л и  $149,6 \pm 11,0$  г/л, значимо не различались

( $p > 0,77$ ). Однако отличия от максимума/минимума третьей и четвертой групп оказались значимыми ( $p < 0,03 \div 0,004$ ). Следует сказать, что в целом по контингенту командированных границы случайной вариации уровня гемоглобина несколько превышали верхнюю границу нормы (160 г/л), составляя 130  $\div$  176 г/л. Такое превышение нормативной границы имело место во всех четырех группах, но в разной степени: 9% от общего числа значений в четвертой группе, 18% - в первой, 24% во второй и 41% в третьей.

Необходимо подчеркнуть, что до спецкомандировки уровни числа эритроцитов и содержания гемоглобина в типологических группах были достаточно близки и значимо не различались.

Как и до командировки, от групповой принадлежности значимо зависел ( $F=5,2$ ,  $p < 0,002$ ) средний уровень *цветного показателя крови (ЦП)*. Он практически совпадал и был максимально велик в первой и второй группах ( $0,89 \pm 0,05$  и  $0,90 \pm 0,04$ , соответственно,  $p > 0,69$ ) и оказался значимо ( $p < 0,04 \div 0,002$ ) ниже и очень близок в третьей и четвертой группах ( $0,88 \pm 0,03$  и  $0,86 \pm 0,05$ , соответственно,  $p > 0,12$ ). Впрочем, границы вариации значений ЦП в целом по контингенту обследуемых не выходили за рамки нормативных границ, составив 0,80  $\div$  0,97. Возможно что возникшие после спецкомандировки существенные различия в содержании эритроцитов и гемоглобина явились последствием адаптации организма командированных к длительному пребыванию в специфических горных условиях, поскольку дыхательная функция крови и на фоне этих различий оставалась на оптимальном уровне.

По возвращении из спецкомандировки значимая зависимость ( $F=15$ ,  $p < < 0,0001$ ) от групповой принадлежности возникла в среднем числе *тромбоцитов*. Максимальное значение среднего числа тромбоцитов ( $238 \pm 29 \times 10^3$ ), значимо ( $p < 0,01 \div < < 0,0001$ ) превосходящее таковое в трех остальных группах, имело место в четвертой типологической группе. Наименьшее значение среднего уровня тромбоцитов ( $178 \pm 34 \times 10^3$ ) имело

место во второй группе. В первой и третьей группах средние уровни содержания тромбоцитов имели промежуточные значения ( $209 \pm 35 \times 10^3$  и  $198 \pm 34 \times 10^3$ , соответственно) и значимо не различались ( $p > 0,11$ ). В целом по контингенту границы межиндивидуального разброса числа тромбоцитов составляли  $101 \div 300 \times 10^3$ , т.е. выходили за уровень нижней границы нормы -  $180 \times 10^3$ . Это имело место в 24% случаях в первой группе, в 56% случаях во второй, в 32% случаях в третьей и лишь в 4% случаях (фактически лишь у одного человека) в четвертой группе.

Аналогичная картина сложилась в отношении среднего числа *лейкоцитов*, которое достаточно «невнятно» различалось между группами до командировки. По возвращении из нее зависимость уровня содержания лейкоцитов от групповой принадлежности проявилась очень отчетливо ( $F=8,7$ ,  $p < 0,00003$ ). Как и в случае с тромбоцитами, максимальное значение среднего числа лейкоцитов ( $7,0 \pm 1,2 \times 10^3$ ), значимо ( $p < 0,002 \div \ll 0,0001$ ) превосходящее таковое в трех остальных группах, имело место в четвертой типологической группе. Наименьшее значение среднего уровня числа лейкоцитов ( $5,7 \pm 0,9 \times 10^3$ ) имело место во второй группе. В первой и третьей группах средние уровни содержания лейкоцитов имели практически совпадающие промежуточные значения ( $6,2 \pm 1,0 \times 10^3$  и  $6,3 \pm 0,8 \times 10^3$ , соответственно) и значимо не различались ( $p > 0,69$ ). Границы межиндивидуальной вариации числа лейкоцитов в целом по контингенту составили  $4,4 \div 10,2$ , т.е. выходили за рамки верхней границы нормальной вариации -  $8,8 \times 10^3$ . Проверка показала, что это имело место только в четвертой группе, где и нижняя граница варьирования оказалась сдвинута в область более высоких значений -  $5,4 \times 10^3$ . Однако и в ней столь резкий выход за верхний предел нормы составлял лишь 4%, т.е. фактически сводился к единичному случаю. Сравнение показало, что «зашкаливание» по числу тромбоцитов и лейкоцитов имело место у совершенно разных людей.

До спецкомандировки средний уровень *СОЭ* не зависел от групповой принадлежности. После возвращения эта зависимость

возникла ( $F=5,8$ ,  $p<0,001$ ). Следствием ее явилось различие средних уровней СОЭ между типологическими группами. Наивысшее значение среднего уровня СОЭ имело место в четвертой группе –  $5,6 \pm 2,7$  мм/ч. Оно оказалось значимо выше таковых в первой ( $p<0,002$ ) и третьей ( $p<0,0004$ ) группах, где средний уровень СОЭ составил  $3,8 \pm 2,2$  мм/ч и  $3,5 \pm 1,9$  мм/ч, которые, в свою очередь, достоверно не различались ( $p>0,41$ ). Некое промежуточное положение занимал средний уровень СОЭ во второй группе –  $4,8 \pm 2,3$  мм/ч. Хотя различия между группами по уровню СОЭ, как правило, были значимыми, видно, что даже заметно различающиеся средние уровни СОЭ находятся в пределах нормативного диапазона. Вариационный размах индивидуальных значений СОЭ внутри всего контингента обследуемых составлял  $1 \div 11$  мм/ч. Как видно, выход за границы нормальной вариации не отличался от ошибки измерения данного параметра –  $\pm 1$  мм/ч. И действительно, проверка показала, что во всех группах случаи выхода СОЭ за нормативный уровень  $2 \div 10$  мм/ч были единичными. Следовательно, различные уровни СОЭ в типологических группах фактически представляют собой варианты нормы.

Межгрупповые различия по уровню *эозинофилов*, которые отчетливо проявлялись до командировки, по возвращении из нее фактически исчезли:  $F=0,9$ ,  $p>0,88$ . Это позволяет свести все индивидуальные значения к общей средней  $2 \pm 1\%$ . Межиндивидуальный разброс по этому параметру в целом по контингенту составил  $1 \div 6\%$ , т.е. «вписывался» в границы нормальной вариации.

Два следующих параметра – число палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов – после возвращения обследуемого контингента из спецкомандировки, напротив, стали испытывать статистически значимую зависимость ( $F=13,0$ ,  $p<<0,0001$  и  $F=3,1$ ,  $p<0,03$ ) от групповой принадлежности, которая напрочь отсутствовала у них до отъезда.

Максимальный средний уровень числа *палочкоядерных нейтрофилов*, значимо ( $p<0,001 \div <<0,0001$ ) превышающий таковые в прочих группах,

имел место во второй типологической группе, где он составил  $2 \div 0,8\%$ . Наименьшее значение среднего уровня палочкоядерных нейтрофилов в первой группе ( $1,25 \pm 0,4\%$ ), «промежуточные» и значимо не различающиеся в третьей и четвертой:  $1,50 \pm 0,50\%$  и  $1,48 \pm 0,60\%$ . Однако, как и в случае с СОЭ, в данном случае можно говорить лишь о локальных вариантах нормы, поскольку в целом по контингенту межиндивидуальная вариация числа палочкоядерных нейтрофилов, составляя  $1 \div 3\%$ , не выходит за рамки нормативной вариации ( $1 \div 6\%$ ).

Существенно по иному - складывается ситуация с уровнем *сегментоядерных нейтрофилов*. Влияние фактора групповой принадлежности на средний уровень содержания этих клеток не столь ярко выражено ( $F=3,1$ ,  $p<0,03$ ). Фактически оно проявляется в значимо ( $p<0,05$  и менее) большем среднем уровне сегментоядерных нейтрофилов в первой типологической группе, где он составляет  $58 \pm 7\%$ . В прочих группах это количество варьируется от  $55,5 \pm 9\%$  во второй группе до  $54 \pm 7\%$  в четвертой. Различие в среднем уровне второй-четвертой групп незначимо ( $p>0,46 \div 0,84$ ). В принципе средние значения не выходят за рамки нормативных границ. Однако оценка вариационного размаха индивидуальных значений числа сегментоядерных нейтрофилов в целом по контингенту командированных показала, что границы межиндивидуальной вариации ( $40 \div 87\%$ ) существенно выходят за рамки нормативных границ ( $47 \div 72\%$ ). В первой группе вариационный размах составляет  $42 \div 69\%$  и относительно небольшой выход за нижнюю границу нормы составляет лишь  $8\%$  от объема группы. Во второй группе «уход» за нижнюю границу нормы составил  $15\%$  и имел место единственный случай выхода за верхнюю границу –  $87\%$ . В третьей и четвертой группах имел место только «уход» за нижнюю границу в  $12\%$  и  $17\%$  случаев, соответственно.

Таким образом, в ситуации «после спецкомандировки» у основной массы обследуемых во всех типологических группах число

сегментоядерных нейтрофилов варьирует в пределах нормы, однако у достаточно заметной доли обследуемых имеет место более или менее выраженное снижение числа сегментоядерных нейтрофилов в сравнении с нижней границей нормальной вариации этого параметра. В этой связи следует отметить, что до командировки в 99.5% случаев число сегментоядерных нейтрофилов находилось именно в нормативных границах, а выход за верхнюю границу был единственным случаем на 177 обследований.

Влияние групповой принадлежности на содержание *лимфоцитов*, в сравнении с сегментоядерными нейтрофилами, реализовывалось «с точностью до наоборот». Само влияние было отчетливо значимым ( $F=5,3$ ,  $p<0,002$ ), но проявлялось в том, что в первой типологической группе среднее число лимфоцитов, составившее  $32 \pm 6,5 \%$ , оказалось значимо ( $p<0,02 \div 0,0005$ ) меньше, чем в трех прочих группах ( $36 \pm 8,0 \%$ ,  $37 \pm 7 \%$ ,  $36,5 \pm 6 \%$ , соответственно). Как видно, средние уровни содержания лимфоцитов в этих группах очень близки и, собственно, значимо не различаются ( $p>0,59 \div 0,83$ ). Границы межиндивидуального разброса в целом по контингенту составили  $20 \div 52\%$ , т.е. выходили за пределы верхней границы нормы ( $19 \div 37\%$ ). Это превышение нормативных показателей во второй, третьей и четвертой группах было практически равноценным и составляло 43%, 47% и 52%, соответственно, т.е. имело место примерно в каждом втором случае. В первой группе такое превышение тоже имело место быть, но существенно реже – в 16% случаях. В этой связи следует отметить, что до спецкомандировки число лимфоцитов в целом по контингенту в точности укладывалось в нормативные границы. Следовательно, последствием пребывания в спецкомандировке явилось и повышение числа лимфоцитов, особенно ярко выраженное во второй, третьей и четвертой типологических группах.

Иначе складывалась картина высоко значимой зависимости ( $F=6,5$ ,  $p<0,0004$ ) от групповой принадлежности среднего числа *моноцитов*.

Наибольшее, почти совпадающее и значимо не различающееся ( $p > 0,87$ ) число моноцитов в среднем имело место в первой и четвертой типологических группах:  $7,4 \pm 2,4 \%$  и  $7,5 \pm 2,6 \%$ , соответственно. Оно оказалось значимо ( $p < 0,05$  и менее) выше, чем первой и второй группам. Во второй группе среднее число моноцитов оказалось минимальным и, составляя  $5,3 \pm 2,5 \%$ , значимо уступало таковым во всех прочих группах ( $p < 0,03 \div p < 0,00001$ ). Третья группа в этом отношении занимала промежуточное положение ( $6,5 \pm 2,0\%$ ). Вариационный размах индивидуального числа моноцитов в целом по контингенту обследуемых, составляя  $1 \div 14\%$ , несколько выходил за рамки границ нормальной вариации ( $3 \div 11\%$ ). В первой и четвертой группах превышение верхней границы составило  $3\%$  и  $8\%$ , соответственно, т.е., учитывая численность этих групп, носило фактически единичный характер. В третьей группе варьирование числа моноцитов укладывалось в нормативные рамки, а во второй в  $15\%$  случаев «уходило» за нижнюю границу. Следует отметить, что до командировки границы вариации числа моноцитов составляли  $1 \div 11 \%$ , но доля «уходов» за нижнюю границу нормы была ничтожна –  $3\%$ . Иными словами, в отличие от числа лимфоцитов, никаких радикальных перестроек в содержании моноцитов не произошло.

Как и до командировки достаточно жесткую зависимость ( $F=11,8$ ,  $p < < 0,0001$ ) от групповой принадлежности испытывало среднее содержание *общего белка крови*. Наивысшим это содержание было в первой группе. Составляя  $76,5 \pm 5$  г/л, оно значимо ( $p < 0,03 \div < < 0,0001$ ) превышало средние уровни этого параметра во всех иных группах. Несколько ниже было среднее содержание общего белка во второй группе. Составляя  $74,5 \pm 3$  г/л, оно значимо превышало таковое в третьей и четвертой группах, где средний уровень общего белка практически совпадал и значимо не различался ( $72 \pm 4$  г/л и  $72,5 \pm 4$  г/л, соответственно,  $p > 0,83$ ). Границы межиндивидуальной вариации этого параметра в целом составили  $65 \div 83$

г/л. Такое практически несущественное превышение верхней границы нормы имело место только в первой группе и лишь в 13% случаях.

Очень схожей оказалась зависимость от групповой принадлежности среднего содержания *альбумина*. Оно также достаточно жестко зависело от групповой принадлежности ( $F=8,1$ ,  $p<0,00005$ ), и зависимость эта проявлялась в значимо ( $p<0,03 \div 0,00003$ ) более высоком, чем во всех прочих группах, среднем содержании альбумина в первой типологической группе –  $45,4 \pm 3,1$  г/л. Во второй, третьей и четвертой группах среднее значение этого параметра составляло, соответственно,  $43,9 \pm 2,3$  г/л,  $42,6 \pm 2,7$  г/л,  $43,8 \pm 3,8$  г/л и значимо не различалось ( $p>0,05 \div 0,88$ ). Межиндивидуальная вариация содержания альбумина в крови в целом по контингенту составляла  $38 \div 52$  г/л, т.е. практически несущественно превышала верхнюю границу нормальной вариации ( $35 \div 50$  г/л), что имело место лишь в 5% случаях в первой типологической группе.

Очень жесткой ( $F=13,5$ ,  $p<<0,0001$ ) была зависимость от групповой принадлежности содержания *общего билирубина*. Она проявлялась в резко и значимо ( $p<<0,0001$ ) повышенном среднем содержании общего билирубина во второй типологической группе, где оно составило  $21,6 \pm 7,7$  мкмоль/л при границах межиндивидуальной вариации  $7,6 \div$

$37,1$  мкмоль/л. Практически в каждом третьем случае (32%) в данной группе этот показатель превышал верхнюю границу нормы (20 мкмоль/л), а в каждом пятом (21%) вообще находился в диапазоне, характерном для тяжелых заболеваний печени –  $27 \div 37$  мкмоль/л. Среднее содержание билирубина в первой, третьей и четвертой группах было существенно меньшим –  $14,6 \pm 4,5$  мкмоль/л,  $15,1 \pm 5,7$  мкмоль/л,  $13,8 \pm 5,6$  мкмоль/л, соответственно, и значимо не различалось ( $p>0,37 \div 0,63$ ). Однако в третьей группе в 8% случаев уровень общего билирубина находился в патологической зоне ( $27 \div 32$  мкмоль/л). В первой и четвертой группах такие случаи были единичными ( $27,7$  мкмоль/л и  $31$  мкмоль/л). В этой

связи необходимо отметить, что до спецкомандировки случай «выхода» содержания билирубина за верхнюю границу нормальной вариации был единственным на 177 случаев.

Как и до спецкомандировки, от групповой принадлежности весьма существенно ( $F=10,2$ ,  $p<0,0001$ ) зависело *протромбиновое время (ПТВ)*. Наиболее высоким средний уровень ПТВ оказался в четвертой типологической группе, где он составлял  $15,5 \pm 0,8$  с и значимо ( $p<0,02 \div 0,0001$ ) превышал таковой в прочих группах. Среднее ПТВ в первой-третьей группах составило  $14,5 \pm 0,7$  с,  $14,3 \pm 0,8$  с и  $14,9 \pm 1,2$  с. При этом в третьей группе среднее ПТВ оказалось значимо ( $p>0,02$ ) выше, чем в первой и второй, в которых оно значимо не различалось ( $p>0,37$ ). Межиндивидуальная вариация ПТВ в целом по контингенту составляла  $12,1 \div 16,9$  с. Особенностью четвертой группы являлось также то, что верхняя граница нормы (15 с) здесь была существенно превышена в 53% случаев. В третьей группе число таких случаев было вдвое меньше – 25%, а в первой группе десятикратно меньше – 5%. Во второй группе подобных случаев не было вообще. Для сравнения напомним, что до командировки в двух группах из трех ПТВ превышал верхнюю границу нормы в 40% и 44% случаев.

Очень жестко ( $F=17,7$ ,  $p<<0,0001$ ) от групповой принадлежности зависели результаты *тимоловой пробы*. Максимально среднее значение этого параметра имело место во второй группе. Имея значение  $1,3 \pm 0,5$ , оно значимо ( $p<0,04 \div <<0,0001$ ) превышало средние уровни данного параметра в прочих трех группах. Минимальные и значимо не различающиеся ( $P>0,31$ ) средние уровни тимоловой пробы имели место в третьей и четвертой группах –  $0,7 \pm 0,5$  и  $0,5 \pm 0,4$ , соответственно. Промежуточное значение  $1,1 \pm 0,4$  имело место в первой группе.

Впрочем, все эти различия можно рассматривать как варианты нормы, поскольку, как и до командировки, индивидуальные значения

тимоловой пробы и в этой ситуации не выходили за пределы нормативных границ  $0 \div 2,2$ .

Уровень общего *холестерина*, как и до командировки, жестко зависел от групповой принадлежности ( $F=14$ ,  $p \ll 0,0001$ ). Наибольшее значение среднего уровня холестерина ( $5,6 \pm 0,8$  ммоль/л) имело место быть в первой группе. Оно значимо ( $p < 0,02 \div \ll 0,0001$ ) превышало таковые в остальных трех группах. Сразу следует отметить, что в этой группе размах вариации индивидуальных значений составлял  $4 \div 8,2$  ммоль/л, а доля значений, превышающих верхнюю границу нормы (6 ммоль/л), составляла 25% группы. Примерно то же самое наблюдалось во второй группе с «промежуточным» средним значением содержания холестерина  $5,2 \pm 1,0$  ммоль/л. При границах разброса индивидуальных значений  $3,7 \div 8,2$  ммоль/л доля превышений верхней границы нормы составляла здесь 18% от объема группы. Наименьшие и значимо не различающиеся ( $p > 0,29$ ) средние уровни холестерина имели место в третьей и четвертой группах ( $4,5 \pm 1,0$  ммоль/л и  $4,9 \pm 0,9$  ммоль/л, соответственно). В них превышение верхней границы нормы имело место в 10% и 15% случаев, соответственно. Однако превышение это было практически не столь «драматичным» – предельное значение 6,7 ммоль/л. В этой связи необходимо отметить, что до командировки доля существенных («патологических») превышений верхней границы нормального содержания холестерина составляла 17%, то после нее доля таких случаев совокупно достигает 43% объема группы.

Жестко зависело от групповой принадлежности и содержание  $\beta$ -*липопротеидов* крови ( $F=20,3$ ,  $p \ll 0,0001$ ). Наиболее высокие и значимо не различающиеся ( $p > 0,79$ ) средние уровни  $\beta$ -*липопротеидов* имели место в первой и второй группах:  $0,52 \pm 0,12$  ммоль/л и  $0,51 \pm 0,15$  ммоль/л, соответственно ( $p > 0,79$ ). Значимо более низкие средние результаты имели место в третьей ( $0,35 \pm 0,09$  ммоль/л) и четвертой ( $0,42 \pm 0,11$  ммоль/л) группах ( $p \ll 0,0001$  и  $p < 0,01$ , соответственно). Однако эти

показатели также можно рассматривать как «варианты нормы», тем более, что никаких существенных изменений в характеристиках данного параметра после возвращения из командировки не произошло – границы его случайной вариации и до и после командировки составляют  $0,2 \div 1,0$  ммоль/л.

Как и до спецкомандировки, выраженную зависимость от групповой принадлежности обследуемых продемонстрировали *трансаминазы – АЛТ и АСТ* ( $F=10,5$ ,  $p \ll 0,0001$  и  $F=11,7$ ,  $p \ll 0,0001$ , соответственно). В данном случае такая жесткая зависимость вызвана резким отличием первой и второй типологической группы от двух прочих – средние уровни трансаминаз в них группе существенно ниже.

Средние уровни АЛТ в первой и второй группах практически совпадают ( $59,2 \pm 45,4$  Ед/л и  $59,6 \pm 44,4$  Ед/л, соответственно) и различие их практически случайно ( $p > 0,95$ ). Третья и четвертая группа имеют наименьшие значения средних уровней АЛТ ( $29,2 \pm 16,0$  Ед/л и  $26,6 \pm 11,2$  Ед/л, соответственно), также значимо не различающиеся ( $p > 0,78$ ). Различие же между этими парами высокозначимо ( $p < 0,001$ ). Однако самое существенное состоит в ином. До спецкомандировки в первой типологической группе уровни АЛТ «зашкаливали» в 95% случаев, превосходя верхнюю границу нормы (40 Ед/л), причем в некоторых случаях такое «превосходство» достигало трех-четырёхкратного уровня. В двух других группах такое «зашкаливание» имело место гораздо реже (16% и 14%, соответственно) и не принимало столь гротескных форм – максимальное превышение в полтора-два раза.

После спецкомандировки в первых двух группах тоже имелись максимальные значения АЛТ, достигающие до 167 Ед/л и 151 Ед/л. Однако доля «зашкаливающих» значений здесь была несравненно меньше – 47% и 44% от объема групп. В третьей и четвертой группах максимальные значения АЛТ составили 72 Ед/л и 61 Ед/л, а доля значений, выходящих за границы нормы, составляла всего 15% и 9%, соответственно.

Следовательно, можно говорить об отчетливо выраженной тенденции к нормализации АЛТ после возвращения из спецкомандировки.

В принципе то же самое имело место и в отношении АСТ. Средние уровни АЛТ в первой и второй группах очень близки ( $39,3 \pm 21,3$  Ед/л и  $43,4 \pm 20,6$  Ед/л, соответственно) и различие их недостоверно ( $p > 0,24$ ). Третья и четвертая группа имеют наименьшие значения средних уровней АСТ ( $26,2 \pm 6,0$  Ед/л и  $25,1 \pm 5,9$  Ед/л, соответственно), также значимо не различающиеся ( $p > 0,78$ ). Различие же между этими парами высоко значимо ( $p < 0,001$ ). До спецкомандировки в первой типологической группе уровни АСТ «зашкаливали» в 100% случаев, превосходя верхнюю границу нормы (30 Ед/л), причем в некоторых случаях почти втрое. В двух других группах такое «зашкаливание» имело место гораздо реже (23% и 36%, соответственно) и было не более, чем полуторократным. После спецкомандировки в первых двух группах тоже имелись максимальные значения АСТ, но достигающие всего лишь до 85 Ед/л. Доля «зашкаливающих» значений здесь также была существенно меньше – 49% и 59 % от объема групп. В третьей и четвертой группах максимальные значения АСТ составили всего лишь 37 Ед/л, а доля значений, выходящих за границы нормы даже на столь малую величину составляла всего 25% и 22%, соответственно. Следовательно, и в случае АСТ можно говорить об отчетливо выраженной тенденции к нормализации этого параметра после возвращения из спецкомандировки.

Очень жесткое ( $F=19,7$ ,  $p << 0,0001$ ) влияние групповой принадлежности на уровень мочевины проявлялось несколько иным образом. Максимально среднее значение уровня мочевины имело место в первой типологической группе –  $5,4 \pm 1,1$  ммоль/л. Оно оказалось высоко значимо ( $p << 0,0001$ ) больше, чем во всех трех остальных группах, где средний уровень мочевины последовательно снижался от второй группы к четвертой:  $4,5 \pm 0,6$  ммоль/л,  $4,3 \pm 0,7$  ммоль/л и  $4,2 \pm 0,7$  ммоль/л, соответственно и достоверно не различался ( $p > 0,21 \div 0,70$ ). Однако главное отличие

состояло в том, что в первой группе верхняя граница межиндивидуальной вариации содержания мочевины составляла 8,9 ммоль/л и в 20% случаев столь резко превосходила верхнюю границу нормы (6,4 ммоль/л), а в остальных группах размах вариации уровня мочевины точно укладывался в нормативные границы. Следует напомнить, что до спецкомандировки столь существенное превышение верхней границы нормы имело место и во второй группе в 13% случаев.

В принципе такая же картина имела место и в отношении уровня *креатинина*. Однако зависимость его содержания от групповой принадлежности оказалась куда как менее выраженной ( $F=3,3$ ,  $p<0,03$ ), что, собственно, имело место и до отправки в спецкомандировку. Наибольшее значение среднего уровня креатинина ( $84,2 \pm 12$  мкмоль/л) было отмечено в первой типологической группе. В остальных оно последовательно снижалось с  $81,8 \pm 10$  мкмоль/л во второй группе, до  $77,2 \pm 17,2$  мкмоль/л и  $75,8 \pm 15,9$  мкмоль/л в третьей и четвертой. Достоверное различие с первой группой имело место только для третьей и четвертой групп. Особенностью первой группы, как и в случае с мочевиной, был выход индивидуальных значений уровня креатинина за верхнюю границу нормальной вариации – 150 мкмоль/л против 115 мкмоль/л. Однако столь высокое содержание креатинина представляло собой единственный случай, т.е. примерно 1,5% от объема первой группы. Напомним, что и до командировки случаи «зашкаливания» уровня креатинина были единичными.

В отличие от ситуации «до командировки», по возвращении из нее возникла весьма жесткая зависимость ( $F=6,7$ ,  $p<0,0003$ ) от групповой принадлежности уровня *глюкозы* в крови. Наивысшее значение, значимо ( $p<0,03 \div 0,0003$ ) превышающее все прочие, среднего уровня содержания глюкозы имело место быть в третьей типологической группе, где оно составляло  $4,7 \pm 0,6$  ммоль/л. Наименьшие и значимо не различающиеся ( $p>0,58$ ) уровни содержания глюкозы имели место быть во второй и

четвертой группам ( $4,3 \pm 0,3$  ммоль/л и  $4,2 \pm 0,5$  ммоль/л). Соответственно, «промежуточным» был уровень глюкозы в первой группе ( $4,5 \pm 0,5$  ммоль/л). Однако необходимо отметить, что, несмотря на значимые межгрупповые различия и наличие максимумов и минимумов, в целом по контингенту вариации уровня содержания глюкозы находились в пределах  $3,5 \div 6,5$  ммоль/л, т.е. практически не выходили сколько-нибудь существенно за границы нормальной вариации ( $3,9 \div 6,4$  ммоль/л). Важно отметить, что и до командировки границы варьирования уровня глюкозы в крови были точно такими же, но при отсутствии значимого разделения на локальные типологические варианты нормы. После командировки такое разделение на локальные группировки в тех же границах практически нормальной вариации по каким-то причинам возникло и стало достаточно рельефным.

Как и до командировки, *протромбиновый индекс* (ПТИ) значимо зависел от групповой принадлежности ( $F=4,7$ ,  $p<0,004$ ). Внешним отражением этого явилось различие среднего ПТИ в группах. Наибольшее среднее значение ПТИ ( $99,7\% \pm 5\%$ ) имело место в первой типологической группе. Это среднее значение значимо ( $p<0,003$ ) превышало таковые во второй и четвертой группах, которые практически совпадали и достоверно не различались ( $96,5\% \pm 3\%$  и  $96,1\% \pm 4\%$ , соответственно,  $p>0,74$ ). Третья группа в этом смысле занимала «промежуточное» положение ( $98,4\% \pm 5\%$ ). Границы варьирования ПТИ в целом по контингенту составили  $87\% \div 108\%$ . «Уход» за нижнюю границу нормы составил в целом  $24\%$  (разброс от  $17\%$  в первой группе до  $34\%$  в четвертой), а превышение верхней границы в  $4,5\%$  случаев, из которых более половины (5 из 9 в целом) приходилось на первую группу. Таким образом, ситуация с ПТИ в сравнении с «предкомандировочным» состоянием практически не изменилась.

Уровень фибриногена, в отличие от «предкомандировочного» состояния, по возвращении из нее испытывал достаточно жесткую

зависимость от групповой принадлежности ( $F=6,5$ ,  $p<0,0004$ ). Она проявила себя через формирование двух пулов со значимо различными уровнями фибриногена. В первый вошли первая и вторая типологические группы с наибольшими средними значениями среднего уровня фибриногена ( $3,14 \pm 0,45$  г/л и  $3,04 \pm 0,53$  г/л), которые достоверно не различались ( $p>0,34$ ). Второй пул был образован второй и третьей группами с наименьшими средними уровнями фибриногена ( $2,75 \pm 0,35$  г/л и  $2,92 \pm 0,40$  г/л), которые также значимо не различались ( $p>0,28$ ). Однако их также можно рассматривать лишь как оформившиеся локальные варианты нормы, поскольку диапазон разброса межиндивидуального уровня фибриногена в целом по контингенту составил  $2,2$  г/л ÷  $3,9$  г/л, т.е. не выходил за границы нормативной вариации ( $2,0$  г/л ÷  $4,0$  г/л). Собственно, и до командировки вариации уровня фибриногена происходили в пределах нормативных границ.

Как и до спецкомандировки весьма существенную зависимость от принадлежности к типологической группе испытывало среднее содержание в плазме крови *калия* и *натрия*:  $F=9,2$ ,  $p<<0,0001$  и  $F=19,5$ ,  $p<<0,0001$ , соответственно.

Содержание калия было значимо ( $p<0,02$  ÷  $<<0,0001$ ) в первой типологической группе, где оно составило в среднем  $4,30 \pm 0,25$  ммоль/л. В четвертой группе средний уровень содержания калия оказался значимо ( $p<0,02$  ÷  $<<0,0001$ ) наиболее низким -  $3,94 \pm 0,34$  ммоль/л. Во второй и третьей группах средние концентрации калия практически совпадали ( $4,14 \pm 0,28$  ммоль/л. и  $4,15 \pm 0,30$  ммоль/л.) и некоторое их различие в принципе можно считать случайным ( $p>0,93$ ). Впрочем эти различия не имеют существенного значения, поскольку в целом по всему контингенту обследуемых межиндивидуальная вариация данного параметра составляла  $3,5$  ÷  $4,9$  ммоль/л, т.е., как и до командировки, не выходила за нормативные границы ( $3,5$  ÷  $5,5$  ммоль/л).

Иначе разворачивались события в отношении содержания натрия. Фактически в первых трех группах средний уровень содержания натрия был очень близок ( $143,3 \pm 2,7$  ммоль/л,  $142,2 \pm 2,6$  ммоль/л и  $142,3 \pm 2,1$  ммоль/л) и, естественно, значимо не различался ( $p > 0,7 \div 0,94$ ). А вот в четвертой группе средний уровень содержания натрия был наиболее низким ( $137,8 \pm 4,9$  ммоль/л) и высоко значимо ( $p \ll 0,0001$ ) отличался от таковых в прочих группах. Границы варьирования индивидуальных значений в целом по контингенту составляли  $128 \div 148$  ммоль/л, т.е. несколько выходили за рамки нормативной вариации ( $135 \div 145$  ммоль/л). При этом все 3 (или 1,7% от всего контингента) случая «ухода» за нижнюю границу нормы падали на четвертую группу, в которой, однако, не было случаев выхода за верхний предел. Такого рода случаи (выход за 145 ммоль/л) составляли 7% от общего числа и целиком распределялись по первым трем группам с явным перевесом в первой – 7 случаев из 11. Таким образом, некоторые выходы содержания натрия за границы нормативной вариации малозначны и достаточно редки. Причем, это имело место и до отъезда в спецкомандировку.

Содержание *кальция* в сыворотке крови существенно более резко и отчетливо ( $F=9,6$ ,  $p < 0,00001$ ) зависело от групповой принадлежности. В данном случае речь также идет о формировании двух пулов со значимо различающимися средними уровнями содержания кальция. В первый вошли первая и третья типологические группы с практически не различающимися ( $2,55 \pm 0,06$  ммоль/л и  $2,55 \pm 0,07$  ммоль/л) наибольшими значениями средних уровней содержания кальция. Во второй пул вошли вторая и четвертая группы, в которых средние уровни содержания кальция оказались значимо ( $p < 0,005$ ) меньшими ( $2,49 \pm 0,07$  ммоль/л и  $2,51 \pm 0,04$  ммоль/л), к тому же достоверно не различались ( $p > 0,41$ ). При этом важно, что и после спецкомандировки содержание кальция в крови обследуемых в разных группах превышало верхний предел нормы (2,5 ммоль/л) в 45%  $\div$  90% случаев. В целом по всему

контингенту эта доля составила 70%. Однако в 95% случаев такое превышение нормативного уровня содержания кальция не превосходило значения 2,6 ммоль/л, т.е. было умеренным и «недраматичным». Случаи подъема содержания кальция до предельного в данном контингенте обследуемых уровня 2,74 ммоль/л были крайне редкими. Примечательно, что эти соотношения практически совпадают с теми, что имели место до спецкомандировки.

Рассмотрим теперь межгрупповые различия последнего из проанализированных физиолого-биохимических параметров состояния организма – содержания *мочевой кислоты (МчК)*. Как и до спецкомандировки, среднее содержание МчК достаточно жестко зависело от групповой принадлежности ( $F=6,2$ ,  $p<0,0006$ ). В данном случае влияние выражается наличием двух пулов со значимо различающимися средними значениями содержания МчК. В первый входят первая и вторая типологические группы со средним содержанием МчК  $373,4 \pm 82,6$  мкмоль/л и  $362,4 \pm 61,1$  мкмоль/л. Различие между ними незначимо ( $p>0,53$ ). Второй пул образован третьей и четвертой группой с очень близкими средними значениями ( $315,7 \pm 87,3$  мкмоль/л и  $317,8 \pm 82,3$  мкмоль/л), различие между которыми практически случайно ( $p>0,95$ ). Различие же между группами, входящими в разные пулы, статистически значимо ( $p>0,04 \div 0,0003$ ). Как и до спецкомандировки границы межиндивидуальной вариации содержания МчК, достигающие в целом по контингенту  $70 \div 593$  мкмоль/л, существенно выходят за рамки нормативной вариации ( $210 \div 420$  мкмоль/л). Однако доля резких выходов за нижнюю границу нормы практически несущественна (3,5%), а за верхнюю границу также достаточно редка - 15%, почти равномерно распределенные между всеми группами. Иными словами, подавляющая часть индивидуальных значений содержания мочевины, как и до командировки, находится в пределах нормативных границ и случаи выхода за эти границы фактически единичны.

В заключение рассмотрим состояние частоты сердечных сокращений ЧСС и величины артериального давления крови – систолического (САД) и диастолического (ДАД), не включенные в анализ физиолого-биохимического состава крови. Влияние фактора групповой принадлежности на эти параметры оказалось чрезвычайно слабым и даже близким к случайному:  $F=0,89$ ,  $p>0,44$  для ЧСС,  $F=0,15$ ,  $p>0,92$  для САД и  $F=1,3$ ,  $p>0,25$  для ДАД. Это позволяет свести результаты данных измерений к общему среднему значению  $73 \pm 10$ /мин (границы вариации  $54 \div 110$ /мин),  $128 \pm 10$  мм.рт.ст. (границы вариации  $110 \div 159$  мм.рт.ст.) и  $79 \pm 7$  мм.рт.ст. (границы вариации  $65 \div 10$  мм.рт.ст. ). Превышение верхних границ нормы для этих параметров составляет всего 4-5%.

### **2.3. Оценка диагностической и прогностической значимости уровней маркеров окислительного стресса и функции ГГАС при формировании ПТСР после боевого стресса**

Исходя из полученных данных о наличии взаимообусловленности психосоматических изменений у сотрудников полиции после воздействия на них «боевого стресса» и учитывая актуальность работы по поиску биомаркеров ПТСР, проведено обследование 20 сотрудников отрядов полиции особого и специального назначения (мужчин) в возрасте 20–38 лет, отобранных из числа лиц, вернувшихся из спецкомандировки, у которых по результатам годового динамического наблюдения был установлен диагноз «посттравматическое стрессовое расстройство» (ПТСР, F43.1 по МКБ-10, 1997) [А. Л. Пушкарев и соавт., 2000].

В плазме крови было изучено содержание нитротирозина, гидроперекисей липидов (LPO), карбонилированных белков (КР) и продуктов окисления белков (АОРР). Для оценки функции ГГАС производилась количественная оценка уровней кортизола и АКТГ в сыворотке крови.

Из 177 сотрудников отрядов полиции особого и специального назначения (мужчин), вернувшихся из спецкомандировки, ПТСР был

выявлен у 20 сотрудников (11,2%). По данным литературных источников распространенности ПТСР среди участников боевых действий варьируют в весьма широком диапазоне: от 15-30% до 80% (Мякотных В.С. с соавт., 2009, 2015).

Формирование ПТСР происходит не у всех военнослужащих, подвергшихся боевому стрессу. А именно, развитие ПТСР после психотравмирующей ситуации развивается у 9-62% комбатантов [Пушкарев А.Л. и соавт., 2000; Richardson J.D. et al., 2007].

Значительный разброс показателей распространенности ПТСР у военнослужащих обусловлен различными исследовательскими подходами и дизайном исследования.

В одном случае исследователи были сосредоточены исключительно на формах ПТСР с наслоением последствий вторичных стрессов, авторы же другого исследования рассматривали пациентов с любыми проявлениями ПТСР. Более того, согласно данным В.Ю.Шанина и А.А. Стрельникова (1997), выраженные первичные симптомы ПТСР проявляются практически у всех ветеранов длительное время после войны. Другой причиной подобного расхождения данных могут быть не только использованные диагностические критерии, но и сроки обследования пациентов. В работах, приведенных выше, обследование пациентов производилось на совершенно разных сроках формирования ПТСР. Отличалась при этом и длительность наблюдения пациентов. В то же время известно, что ПТСР рассматривается не как однородная диагностическая категория, а как расстройство, проявляющееся в различных подвидах. Острое ПТСР диагностируют, когда симптомы возникают в пределах 6 месяцев после перенесенной травмы и сохраняются не более 6 месяцев. О хронических ПТСР говорят, когда продолжительность симптомов превышает 6 месяцев. И наконец, для отсроченных ПТСР характерно появление симптомов после латентного периода (месяцы, годы). При отсроченном и хроническом ПТСР

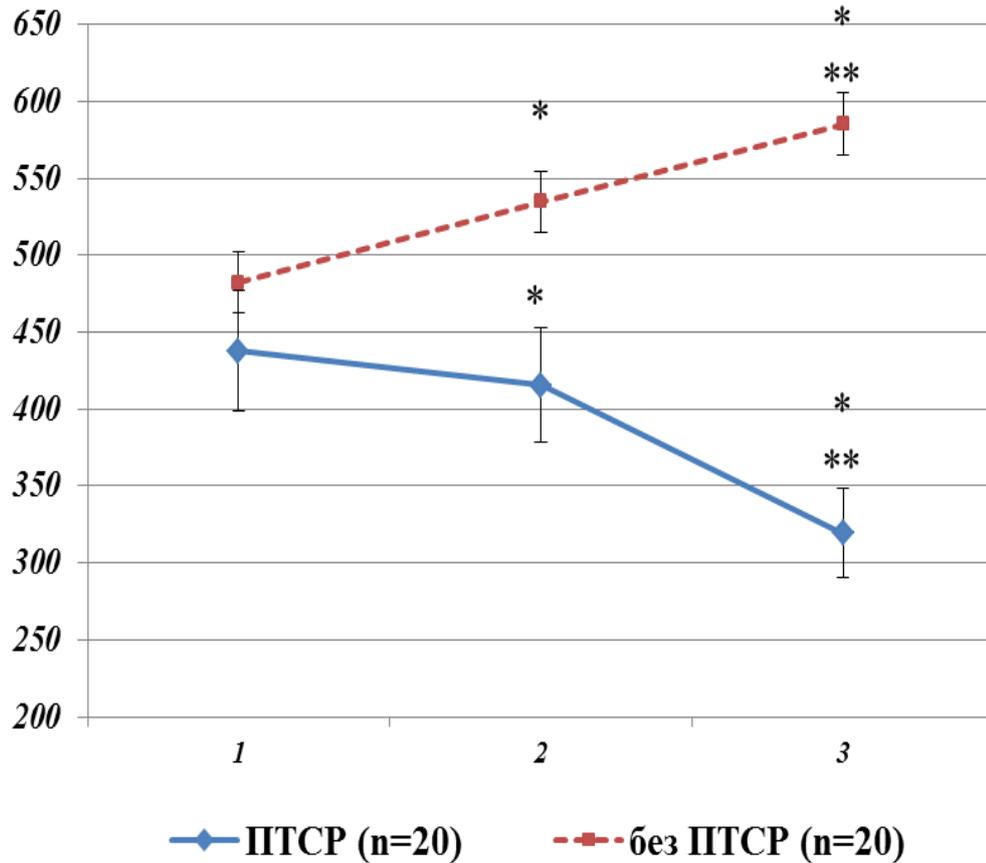
симптоматология появляется через 6 месяцев после травмы и длится более 6 месяцев [А.Л.Пушкарев и соавт., 2000].

Основной задачей настоящего этапа исследований является поиск биомаркеров ПТСР, имеющих диагностическую и прогностическую значимость при ПТСР. Это в полной мере определило и дизайн этапа исследования: с нашей точки зрения, для проверки предположений о прогностической значимости лабораторных показателей функции ГГАС и уровней продуктов свободнорадикального окисления следовало сосредоточить внимание именно на периоде формирования первичных симптомов ПТСР, которые могут быть выявлены в течение первого года после травматического стрессового события. В то же время временной промежуток наблюдения в 1 год дает возможность выявить не только острое ПТСР, но и с достаточно большой степенью вероятности позволяет зарегистрировать появление вторичных симптомов, а также хронические варианты течения ПТСР. Тем не менее, относительно низкая (11,2%) частота ПТСР среди обследованных лиц может быть обусловлена именно фактом наличия отсроченных форм, что, в конечном итоге, не оказывает влияния на достижение основной цели этапа. Действительно, подавляющее большинство обследованных демонстрировали первые симптомы ПТСР через 3-8 ( $5,58 \pm 2,91$ ) месяцев после возвращения из спецкомандировки.

Динамическая лабораторная оценка функции ГГАС позволила получить результаты, сопоставимые с данными экспериментального этапа работы (рис. 19).

Данные, представленные на рисунке 19 наглядно демонстрируют принципиальные отличия в функционировании ГГАС у лиц с ПТСР и без. В течение всего срока обследования происходит постепенное снижение уровня кортизола, достигая минимума, близкого к нижним границам референтных значений после верификации диагноза ПТСР.

нмоль/л



**Рис.19. Изменения содержания кортизола в сыворотке крови в динамике формирования ПТСР**

Примечание: 1 – обследование до спецкомандировки; 2 – обследование через 1,5 – 2 мес. после возвращения; 3 – после выявления ПТСР.

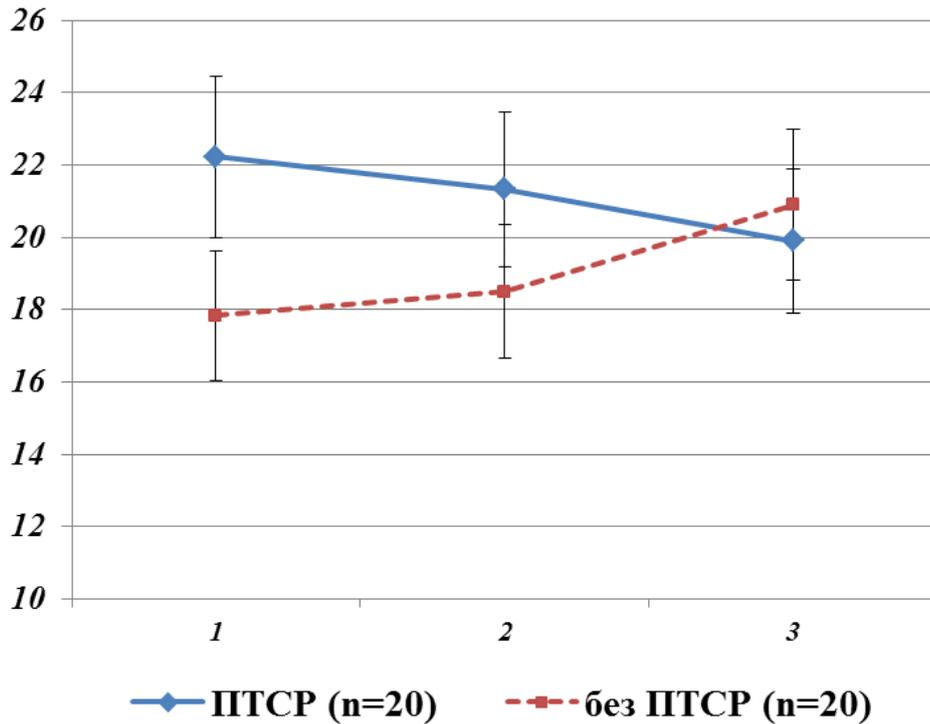
\* - статистически значимые ( $P < 0,05$ ) отличия между обследованными подгруппами (лица с ПТСР и без ПТСР).

\*\* - внутригрупповые различия от более ранних сроков ( $P < 0,05$ ).

В динамике изменений уровня АКТГ (рис. 20), несмотря на отсутствие статистически значимых отличий (возможно, по причине небольшого объема выборок), прослеживается очевидная тенденция к снижению при ПТСР.

Обсуждая полученные данные, необходимо обратить внимание на следующие принципиально важные явления:

нг/мл



**Рис. 20. Изменения содержания АКТГ в сыворотке крови в динамике формирования ПТСР**

Примечание: 1 – обследование до спецкомандировки; 2 – обследование через 1,5 – 2 мес. после возвращения; 3 – после выявления ПТСР.

1) в динамике развития ПТСР происходит постепенное снижение уровня кортизола с одновременным снижением выработки АКТГ, что указывает на отсутствие адекватной реакции на гипокортизолемию со стороны аденогипофиза. Подобные изменения рядом авторов (de Kloet C.S., 2006; Aucott S.W., 2012; Vespa, P.M., 2013) трактуются как относительная недостаточность коры надпочечников (Relative Adrenal Insufficiency). Этим термином обозначают ситуации, в которых, несмотря на высокую степень активации гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС), выражающуюся высоким абсолютным уровнем кортизола, ее может быть недостаточно для поддержания гомеостаза. Подобного рода состояния являются актуальной проблемой в перинатологии, реанимации и интенсивной терапии, поскольку они связаны с высоким риском летального исхода.

Вероятно, относительно низкий уровень глюкокортикоидов в данном случае способствует развитию повреждений и может быть одним из ключевых звеньев в формировании психосоматических расстройств при ПТСР;

2) уровень кортизола статистически значимо снижается до появления клинических симптомов ПТСР, что позволяет говорить о перспективности использования такого подхода не только для ранней объективной диагностики ПТСР, но, возможно, и для оценки тяжести состояния пациента, а также оценки вероятности формирования психосоматических расстройств;

3) нарушения функции ГГАС, выявленные у лиц с ПТСР, имеют качественно противоположные отличия от таких изменений, наблюдаемых у комбатантов без ПТСР на тех же сроках. У данной категории лиц, изменения функции ГГАС приводили к относительной гиперпродукции кортизола и кортикотропина, что также может являться причиной патологии уже другого рода. В данном случае, скорее всего, можно говорить об обратной ситуации, когда воздействие стрессоров приводит к дестабилизации ГГАС, выраженность которой может постепенно увеличиваться, что приводит, согласно современным представлениям, к перепроизводству кортизола, стойкой гиперкортизолемии, формированию так называемой «аллостатической нагрузки», развитию так называемых «болезней адаптации» (McEwen B.S., 2007).

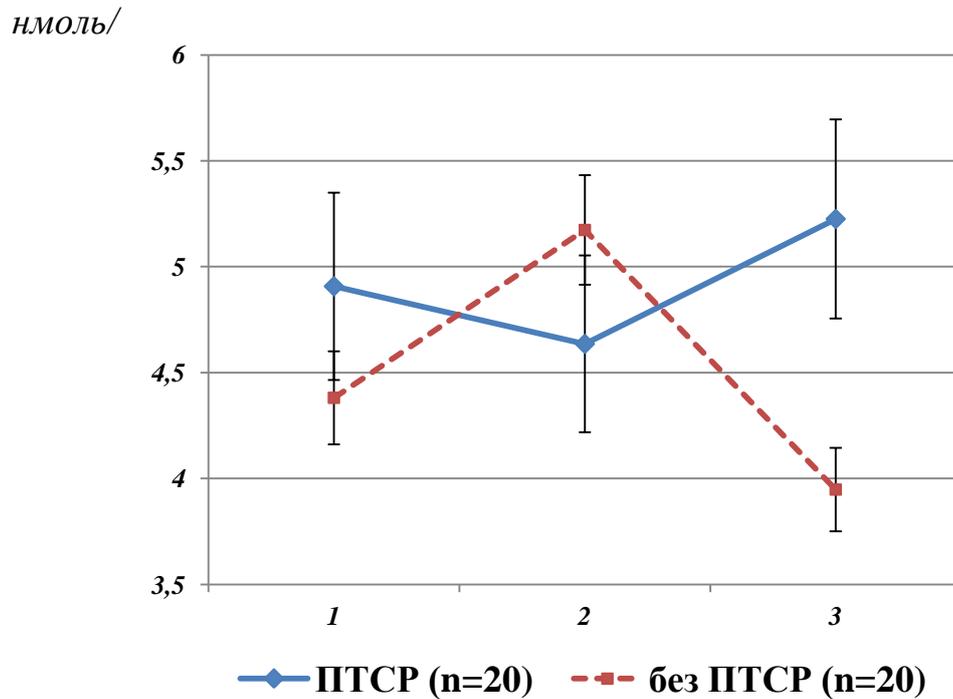
Таким образом, сывороточный уровень кортизола можно рассматривать как весьма информативный скрининг эмоциональных и вегетативных дисфункций и расстройств у сотрудников полиции, которые приводят к психосоматическим нарушениям.

Уровень АКТГ по результатам проведенной работы не продемонстрировал достаточной прогностической эффективности. Вполне вероятно, что отчетливых изменений содержания

кортикотропина не удалось выявить как раз «благодаря» наличию практически у всех обследованных дисфункции ГГАС с нарушением регуляции по механизму отрицательной обратной связи. Тем не менее считаем перспективным дальнейшую работу по изучению динамики секреции АКТГ как важного скринингового теста при боевом стрессе. Данное предположение базируется на данных рисунка 20, где отчетливо, несмотря на отсутствие статистически значимых отличий, прослеживается исходная разница в содержании АКТГ у обследованных лиц на самом первом этапе обследования еще до спецкомандировки. Не исключено, что именно базовые, то есть исходные различия в особенностях функционирования центрального звена ГГАС, гипоталамуса и гипофиза, определяют в дальнейшем тип нарушений функции нейроэндокринной регуляции, что, в свою очередь, определяет очень многие особенности как психологических, так и соматических нарушений, сопутствующих боевому стрессу.

Активация окислительного стресса, воспроизведенная на экспериментальной модели экспозиции с хищником, позволила предложить использование маркеров окислительного стресса как объективного критерия тяжести ПТСР. В ходе эксперимента было показано, что наиболее выраженному влиянию со стороны АФК подвержены белковые молекулы: был выявлен существенный прирост содержания карбонилированных белков в сыворотке крови экспериментальных животных.

По результатам экспериментального этапа работы был сделан вывод об активации NO – зависимых процессов в ЦНС при формировании ПТСР, что дало основания предположить использование показателя как биомаркера.



**Рис. 21. Изменения содержания нитротирозина в сыворотке крови в динамике формирования ПТСР**

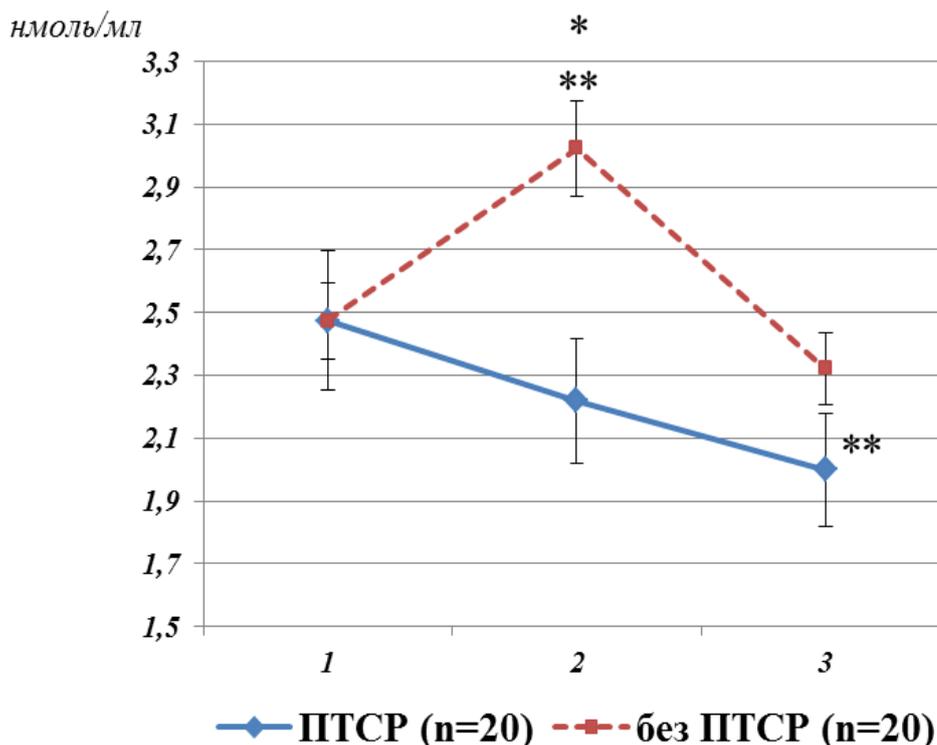
Примечание:

1 – обследование до спецкомандировки;

2 – обследование через 1,5 – 2 мес. после возвращения; 3 – после выявления ПТСР.

Исследование уровня нитротирозина в сыворотке крови на клиническом этапе работы не позволило выявить статистически значимых изменений его содержания (рис. 21). Следовательно, использование нитротирозина как одного из биомаркеров ПТСР нецелесообразно.

Изменения содержания продуктов ПОЛ в сыворотке крови, выявленные при динамическом обследовании комбатантов, не выявили каких-либо специфических изменений (рис. 22): содержание продуктов ПОЛ планомерно уменьшалось на всем протяжении исследования.



**Рис. 22. Изменения содержания продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови в динамике формирования ПТСР**

Примечание:

1 – обследование до спецкомандировки;

2 – обследование через 1,5 – 2 мес. после возвращения;

3 – после выявления ПТСР.

\* - статистически значимые ( $P < 0,05$ ) отличия между обследованными подгруппами (лица с ПТСР и без ПТСР).

\*\* - внутригрупповые различия от более ранних сроков ( $P < 0,05$ ).

Постепенное снижение ПОЛ было характерно как для лиц с сформировавшимся ПТСР, так и для группы сравнения. Отличием группы сравнения было существенное усиление процессов ПОЛ через 1,5 – 2 месяца после возвращения из спецкомандировки. Однако этот феномен также нельзя считать специфичным по отношению к изучаемым состояниям.

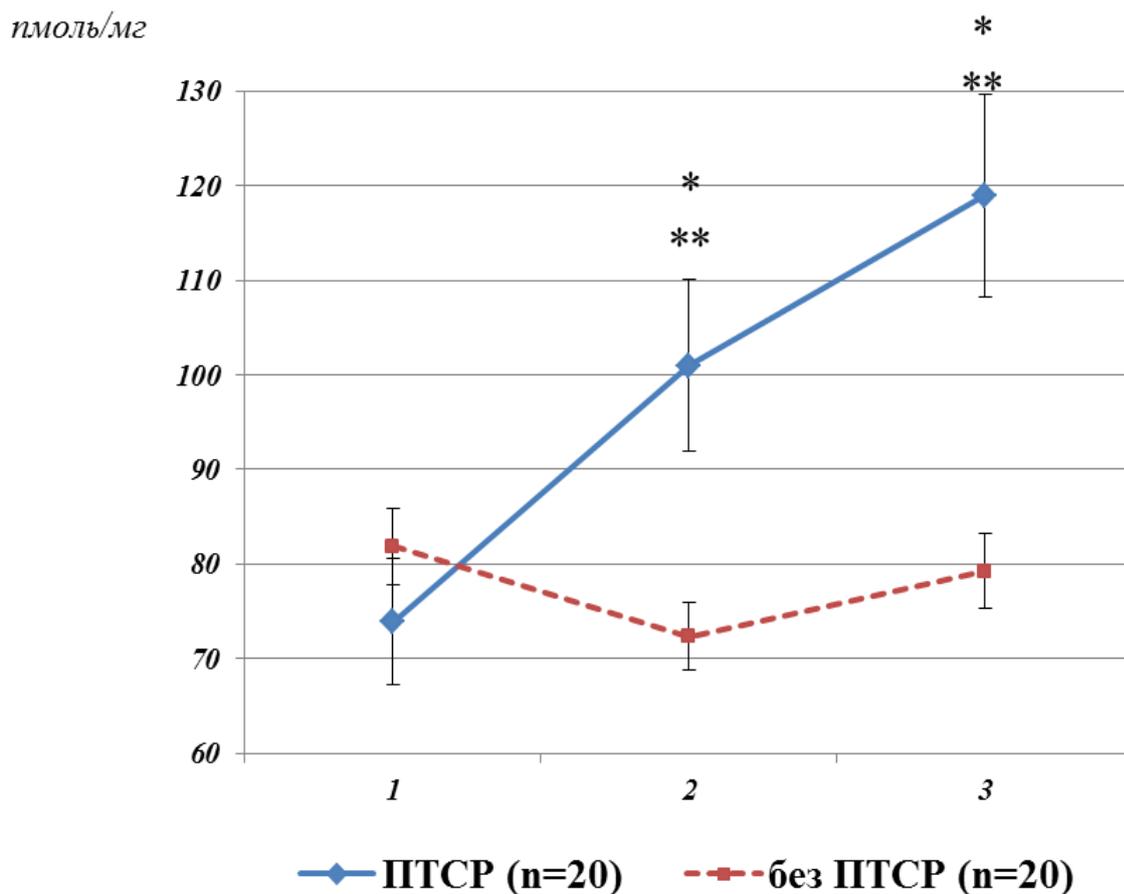
В настоящее время не вызывает сомнения факт образования различных АФК при нормальных физиологических условиях. Термин «окислительный стресс» используется для обозначения «чрезмерного» образования АФК в клетке, ведущего к образованию большого

количества различных интермедиатов свободнорадикального окисления. Накопление последних, согласно современным представлениям, ведет к реализации их токсического эффекта. Поэтому окислительный стресс сегодня рассматривается как один из наиболее универсальных механизмов в развитии многих патологических процессов. При этом уровень продуктов липопероксидации считается одним из ключевых показателей баланса в системе «свободнорадикальное окисление – антиоксидантная защита», а его прирост – биомаркером окислительного стресса. Следовательно, снижение количества продуктов ПОЛ должно расцениваться как ограничение интенсивности свободнорадикального окисления и окислительного стресса.

Подобная постановка вопроса нередко является причиной ошибок и неверной трактовки экспериментальных данных. Действительно, в литературе описано свыше 300 заболеваний, при которых окислительный стресс наблюдается на начальных стадиях или имеет место в течение всего периода протекания заболевания. Но при этом высокое значение концентрации восстановителей или восстановительный стресс также может иметь драматические последствия для жизнедеятельности клеток. Например показано, что антиоксидант L-ацетилцистеин вызывает апоптоз гладкомышечных клеток мыши и человека [Tsai J. Et al., 1996]. Имеется также ряд данных, указывающих на увеличение концентрации глутатиона и аскорбиновой кислоты в крови онкологических больных и в клетках опухолевой ткани [Engin A., 1995; Navarro J., 1999; Agus D. B., 1999; Abou Ghalia A. H., 2000].

По этой причине снижение количества продуктов ПОЛ в сыворотке крови при ПТСП нельзя рассматривать как позитивный факт. Такие изменения также свидетельствуют о существенных нарушениях баланса в процессах свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты.

Выявленные изменения перекисного окисления липидов и их негативное значение отчасти могут быть объяснены усилением ОМБ при ПТСР. Динамическое обследование уровня ОМБ при ПТСР выявило выраженное повышение содержания карбонилированных белков. Эти изменения можно считать достаточно специфичными, поскольку в группе сравнения статистически значимых изменений данного показателя выявлено не было (рис.23).



**Рис.23** Динамика содержания карбонилированных белков в сыворотке крови в динамике формирования ПТСР

Примечание: 1 – обследование до спецкомандировки; 2 – обследование через 1,5 – 2 мес. после возвращения; 3 – после выявления ПТСР. \* - статистически значимые ( $P < 0,05$ ) отличия между обследованными подгруппами (лица с ПТСР и без ПТСР). \*\* - внутригрупповые различия от более ранних сроков ( $P < 0,05$ ).

Следовательно, основным субстратом свободнорадикального окисления в крови при ПТСР являются белки. Подобного рода перераспределение свободнорадикальных процессов может быть объяснено своеобразной «конкуренцией» между липидами и белками за АФК. Кроме того, известно, что некоторые продукты ПОЛ способны взаимодействовать с белками, вызывая изменения их нативной структуры и функциональной активности. При этом образовавшиеся комплексы могут обладать антиоксидантной активностью. Такие комплексы способны регулировать процессы ПОЛ и ОМБ по механизму отрицательной обратной связи, а также участвуют в регуляции функциональной активности белков. Выявленные реципрокные отношения между направленностью изменений содержания продуктов ПОЛ и ОМБ могут быть связаны с такими взаимодействиями между продуктами свободнорадикального окисления [Е.Е. Дубинина, 2006].

Таким образом, снижение содержания продуктов липопероксидации, выявленное при обследовании лиц с ПТСР:

- нельзя считать прогностически и диагностически значимым, поскольку у комбатантов без признаков ПТСР наблюдаются изменения той же направленности;

- не может быть расценено как следствие активации антиоксидантной защиты и адаптивное явление, поскольку сопровождается усилением окислительной модификации белков.

Карбонилирование белков является их необратимой ковалентной модификацией, поэтому данная разновидность ОМБ подвергается быстрому элиминированию из клеток. Умеренная выраженность карбонилирования белков имеет важное физиологическое значение, поскольку позволяет выявлять поврежденные белки с нарушенной нативной структурой, подлежащие протеолитической деструкции и элиминации.

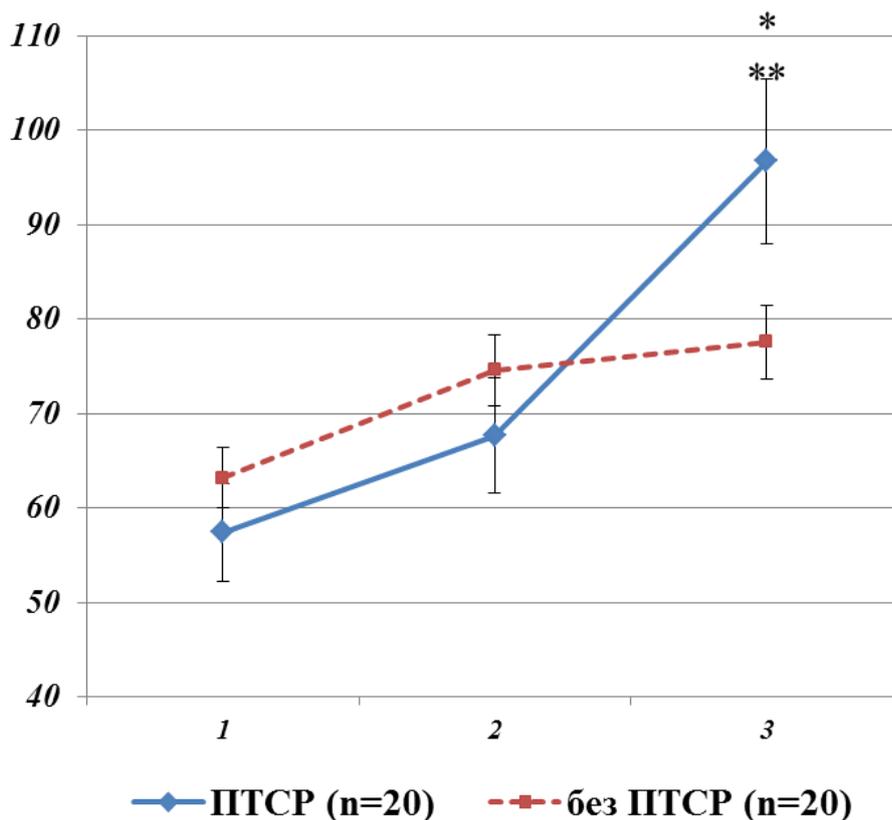
При высоком внутриклеточном и внеклеточном уровне проявляется негативное значение ОМБ. Увеличение содержания карбонилированных белков может наблюдаться в результате их повышенной продукции или в случае снижения скорости их элиминации (Tsvetkov A.S., 2007).

Таким образом, резкое увеличения уровня ОМБ может сформироваться в результате определённого дисбаланса между генерацией и элиминацией карбонилированных белков.

Скорее всего, высокий уровень карбонилирования белков привел к их более глубокому окислению: уровень продуктов глубокого окисления белков (АОРР) также планомерно увеличивался с контрольных значений до выраженного повышения (рис. 24). При этом в группе сравнения уровень АОРР соответствовал контрольным значениям, что говорит о большей выраженности ОМБ именно при ПТСР. В настоящее время получены данные, позволяющие рассматривать ОМБ в качестве маркёров развития оксидативного стресса при развитии различных заболеваний. При окислительном стрессе, когда он носит хронический характер, окисленные белки и пептиды больше подвержены протеолизу [Е.Е. Дубинина, 2006].

Существует точка зрения, согласно которой в состоянии окислительного стресса атаке активных форм кислорода подвергаются в большей степени не липиды, а белки плазматических мембран, что приводит к их деполимеризации и лизису клеток. Поэтому ОМБ рассматривают как один из ранних и универсальных маркеров повреждения ткани [Dean R.T., 1991, 1997, 1999].

мкмоль/л



**Рис. 24. Изменения содержания продуктов глубокого окисления белков (AOPP) в сыворотке крови в динамике формирования ПТСР**

Примечание:

1 – обследование до спецкомандировки;

2 – обследование через 1,5 – 2 мес. после возвращения;

3 – после выявления ПТСР.

\* - статистически значимые ( $P < 0,05$ ) отличия между обследованными подгруппами (лица с ПТСР и без ПТСР).

\*\* - внутригрупповые различия от более ранних сроков ( $P < 0,05$ ).

В многочисленных современных исследованиях, проведённых с использованием как прижизненных нейровизуализационных, так и посмертных патологоанатомических техник, было показано, что при депрессии и ПТСР, а также при шизофрении наблюдается изменение объёма определённых структур мозга (Varghese F. P., Brown E. S., 1999; Bremner J. D. et al., 2000; Arango C. et al., 2001; Hull A. M., 2002; Cannistraro P. A., Rauch S. L., 2003; Graef F.G., 2003; Campbell S.,

MacQueen G., 2004; Karl A. et al., 2006; Hamilton J. P. et al., 2008). В частности, сообщается о связи между изменениями объема гиппокампа у пациентов, страдающих ПТСР, и наблюдающимися у них нейроэндокринными отклонениями в организме (Yehuda R., 2001) [Arango C. et al., 2001; Bremner J. D. et al., 2000; Brown E. S. et al., 1999; Campbell S., MacQueen G., 2004; Cannistraro P. A., Rauch S. L., 2003; Hamilton J. P., Siemer M., Gotlib I. H., 2008; Hull, A.M., 2002; Liljehquist, S., 1984; Maggio N., Segal M., 2012; M.P. Hardy et al., 2002].

Учитывая данные о дисфункции ГГАС у пациентов с ПТСР, представленные выше, необходимо упомянуть некоторые токсические эффекты глюкокортикоидных гормонов [Reu I.J.M., Rothuizen J., de Kloet E.R., 1991; Sapolsky, R.M. 1996]. Причем, эти экспериментальные данные касаются преимущественно поражения гиппокампа, который богат глюкокортикоидными рецепторами (ГР) и особенно чувствителен к воздействию глюкокортикоидов [Hull, A.M., 2002]. Повышенный уровень кортизола приводит к «занятости» всех ГР, а дополнительный выброс кортизола в ответ на стресс оказывает повреждающее действие на мозг. От времени экспозиции гиперкортизолемии зависят глубина и объем поражения мозговых структур. Повышение концентрации ГКГ в течение нескольких недель приводит к нарушению структуры и функции дендритов (их укорочение, снижение числа шипиков и синаптических контактов, атрофии) в гиппокампе, через несколько месяцев гибнут нейроны, нарушается способность нейронов переносить различные экстремальные воздействия, например, ишемию [Sapolsky R.M., 1996]. Негативное действие кортизола на нервные клетки осуществляется за счет различных механизмов: нарушения утилизации нейронами глюкозы, повышения концентрированности глутаматной нейротоксической среды, нарушения нейротрофики, возникновения различных электрофизиологических эффектов с повреждающим действием на нейроны [Sapolsky, R.M., 1996].

Возможно, что именно по этой причине у комбатантов обнаруживается значительное уменьшение (на 26%) объема гиппокампа, что связывается с повреждающим действием кортизола при боевом стрессе [Gurvits T.V., 1996].

Негативное влияние гиперсекреции глюкокортикоидов на гиппокамп, имеющий высокую концентрацию ГР, и его свободнорадикальные механизмы на сегодняшний день достаточно детально изучены. Наряду с существованием механизмов глутаматергической и нейротрофиновыми компонентами глюкокортикоидной нейротоксичности показано, что оксидативный стресс в гиппокампе при длительном воздействии высоких концентраций ГКГ развивается вследствие глюкокортикоид – зависимого угнетения экспрессии глутатионпероксидазы и усиления экспрессии НАДФН-оксидазы [You J.-M., 2009].

Исходя из полученных нами данных, можно сделать вывод, что основным последствием окислительного стресса при этом будет усиление окислительной модификации белков.

Наиболее важными физиологическими функциями гиппокампа являются формирование эмоций и консолидации памяти. Известно, что дорсальная часть гиппокампа участвует в консолидации памяти, а его вентральный сектор отвечает за контроль эмоциональной памяти, аффективного состояния, мотивации и адаптационных процессов. При стрессе в гиппокампе происходит модуляция синаптической пластичности в дорсальном и вентральном секторах, путем дифференциальной активации МР или ГР, что позволяет ГКГ контролировать функции этого отдела мозга [Maggio N., 2012]. Это один из физиологических механизмов глюкокортикоидного контроля адаптационных механизмов и поведения в условиях стресса, который действует в физиологических условиях.

Таким образом, значительное усиление уровня ОМБ при ПТСР, сопровождающееся существенным приростом маркеров глубокого и необратимого окислительного повреждения их структуры, может являться прямым следствием поражения структур головного мозга, в первую очередь – гиппокампа. При этом в группе сравнения уровень АОРР соответствовал контрольным значениям, что говорит о большей выраженности ОМБ именно при ПТСР. Поэтому уровень ОМБ при ПТСР может быть использован как биомаркер развития психосоматических повреждений на уровне ЦНС.

Результаты описанного этапа работы позволяют говорить о необходимости дальнейшего изучения диагностической и прогностической значимости выявленных изменений ОМБ как биомаркеров ПТСР, что может стать атрибутивными признакам ПТСР.

### **Глава 3. Отсроченные клинико-лабораторные проявления ПТСР у лиц, перенесших боевой стресс**

#### **3.1. Заболеваемость лиц с ПТСР, перенесших боевой стресс**

Установлено, что в структуре общей заболеваемости ликвидаторов аварии на ЧАЭС Республики Башкортостан через 26 лет после боевого стресса (по данным Медицинского информационно-аналитического центра РБ) стабильно на 1-м месте – болезни системы кровообращения, на 2-м месте болезни органов пищеварения, на 3-м месте – болезни костно-мышечной системы, болезни нервной системы на 4-м месте, на 5-м месте болезни органов дыхания, на 6-м месте болезни эндокринной системы, болезни мочеполовой системы на 7-м месте (рис.25).

В структуре соматической патологии ликвидаторов аварии на ЧАЭС с синдромом ПТСР на 1-м месте – болезни системы кровообращения, на 2-м месте нервной системы, болезни органов пищеварения на 3-м месте и – болезни болезни органов дыхания – на 4-м месте (рис. 26).

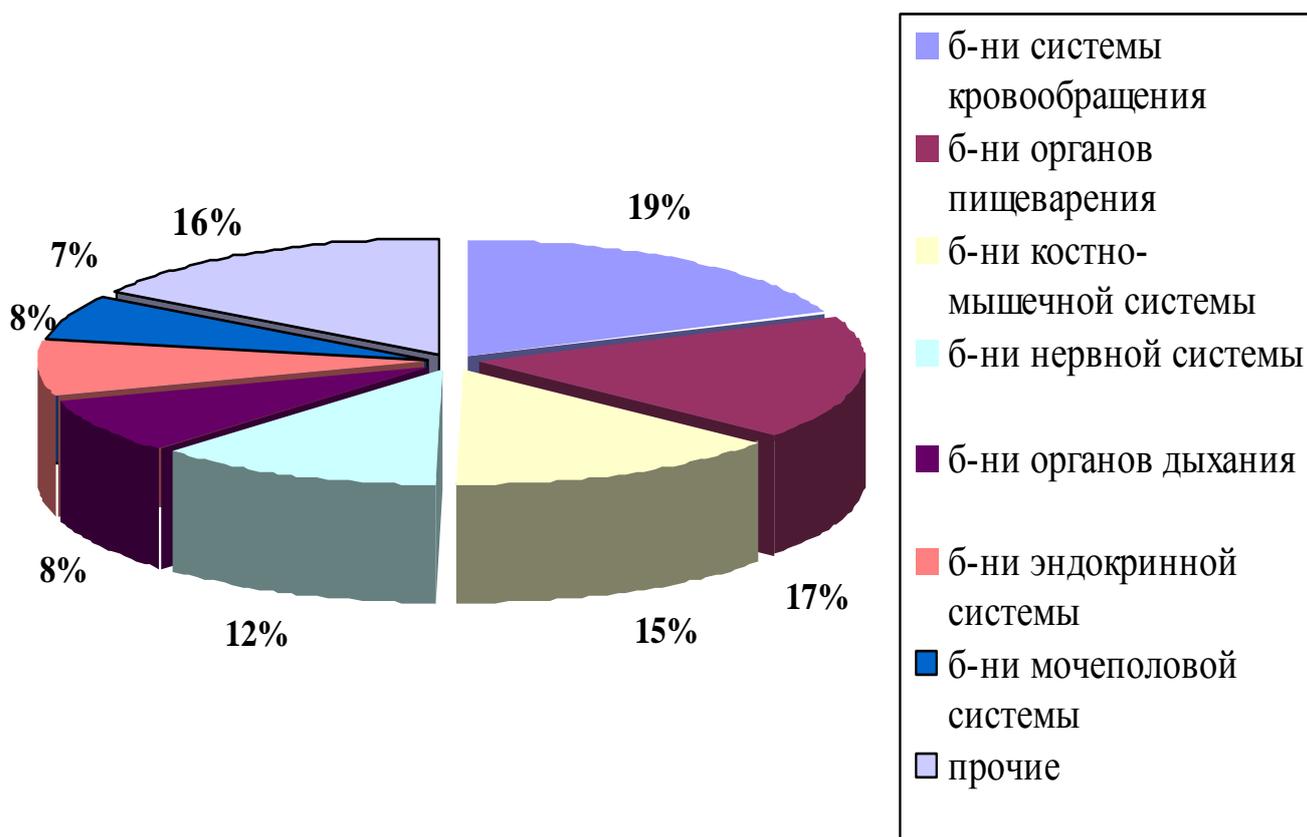
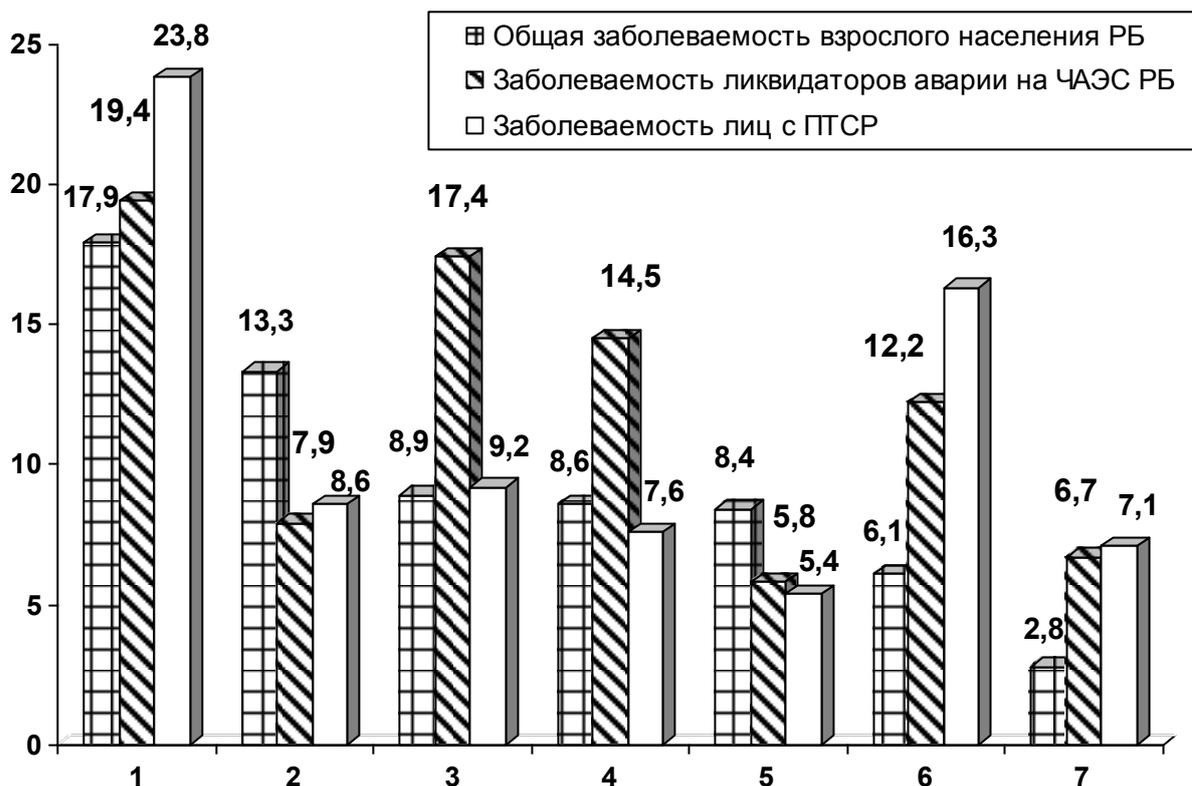


Рис. 25 Структура заболеваемости ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС через 26 лет

Среди болезней системы кровообращения на 1-м месте находится гипертоническая болезнь (I11.0). На 2-м месте – ИБС (I25.0), которая чаще представлена стенокардией разных функциональных классов, на 3-м месте – цереброваскулярная патология, включающая церебральный атеросклероз (I67.2), гипертоническую энцефалопатию (I67.4). Типичными признаками нарушений ремоделирования миокарда, было появление патологического зубца Q, изменения сегмента ST, а также увеличение толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и размеров левого предсердия (табл.1)



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.

**Рис. 26.** Ранжирование по нозологии в зависимости от доли в общей заболеваемости населения по РБ, ликвидаторов аварии на ЧАЭС и лиц с ПТСР

Таблица 1

Частота встречаемости признаков нарушения электрической стабильности миокарда при ПТСР

Показатели	контроль	ПТСР (n=96)	тревожный тип (n=46)	дисфорический тип (n=40)
Патологический зубец Q	0±0	0,44±0,08 (P=0,033U)	0,11±0,04	0,38±0,06 (P=0,033U)
Изменение сегмента ST	0,04±0,005	0,28±0,06 (P=0,044U)	0,09±0,01	0,25±0,06 (P=0,046U)

Примечание: 0 – отсутствие признака; 1 – наличие признака.

В структуре патологии у лиц с дисфорическим типом ПТСР преобладают ИБС (39,1%) и гиперхолестеринемия (47,8%). Также наблюдалось увеличение содержания холестерина в проатерогенных с одновременным снижением его содержания в антиатерогенных фракциях, что является фактором риска развития как атеросклероза, так и ишемической болезни сердца (ИБС). Установлено, что для дисфорического типа ПТСР характерными признаками ремоделирования миокарда были: гипертрофия левого желудочка, изменение сегмента ST, межжелудочковой перегородки, увеличение полости левого предсердия. Подобные изменения типичны для ИБС (табл. 1–3).

В структуре заболеваний нервной системы наибольшее распространение получили: расстройство вегетативной нервной системы (68,9%) дисциркуляторная энцефалопатия (73,6%), а также цефалгический синдром (61,0%), синдром судорожной готовности (9,3%), расстройства чувствительности (82,6%), нарушение функции ЧМН (12,3%).

Таблица 2

Частота встречаемости признаков нарушения функции сердечно-сосудистой системы в зависимости от типа ПТСР

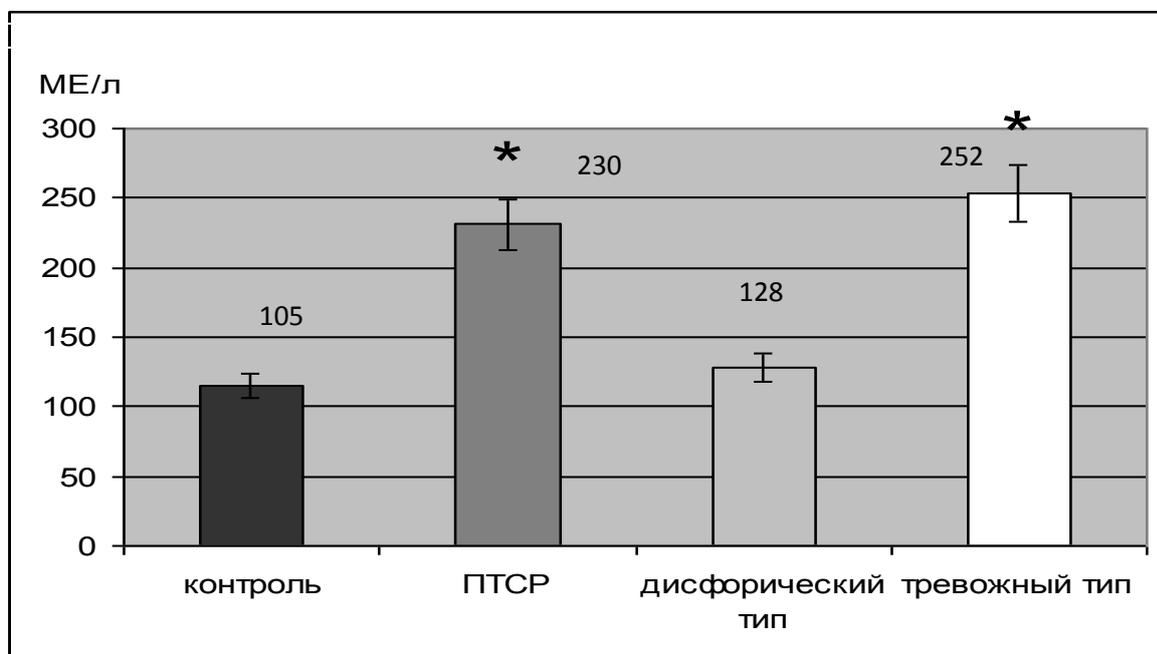
Признаки	Группы					
	дисфор. тип ПТСР, n=46	%	тревож тип ПТСР, n=40	%	контроль, n=45	%
Депрессия сегмента ST	10	21,7	3	7,5	2	4,4
Отрицательный зубец T	8	17,4	2	5,0	1	2,2
Гипертрофия миокарда левого желудочка	12	26,1	29	72,5	3	6,7
Блокада левой ножки пучка Гиса	14	30,4	5	12,5	3	6,7
Нарушения ритма	13	28,3	4	10	3	6,7
Нарушения проводимости	11	23,9	5	12,5	3	6,7

Признаки ремоделирования миокарда при ПТСР

Показатели	Контроль	ПТСР (n=96)	Тревожный тип (n=46)	Дисфорический тип (n=40)
Толщина МЖП, см	0,87±0,01	1,24±0,01 (P=0,02U)	1,06±0,03	1,18±0,02 (P=0,02U)
Размеры левого предсердия, см	2,99±0,01	4,15±0,11 (P=0,002U)	3,27±0,11	3,85±0,07 (P=0,0067U)

Таким образом, патология нервной системы лиц с ПТСР занимает 2 место после болезней сердечно-сосудистой системы, конкурируя с ней по значимости.

В структуре заболеваний органов пищеварения наиболее распространённым является хронический панкреатит (K86.1) (40,6%), развитие которого сопровождается повышением активности  $\alpha$ -амилазы и липазы крови (рис.27), а также хронический холецистит (K81.1) (29,2%), язвенная болезнь желудка (K25.7) и 12п кишки (K26.7) (8,3%), а также хронические гастриты (K29.4, K29.6) (37,5%).

Рис. 27. Уровень активности  $\alpha$ -амилазы сыворотки крови при ПТСР

\* – статистически значимые отличия от показателей контрольной группы (статистическая обработка произведена с использованием критериев Вальда – Вольфовица и Манна-Уитни). Количество обследованных в группе «Контроль» – 45, «ПТСР» – 96, дисфорический тип – 46, тревожный тип – 40.

Кроме того, у лиц с диагнозом ПТСР обнаружены функциональные нарушения печени, проявляющиеся в увеличении значения тимоловой пробы и активности трансаминаз (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют о наличии у лиц с ДТ ПТСР печёночной дисфункции, соответствующей неспецифическому реактивному гепатиту (K75.2), отражающему вторичную реакцию печени на вызванное различными патогенами нарушение гомеостаза и структурно-функциональной целостности других внутренних органов (Подымова С.Д., 1989). В этом заключается основное его отличие от хронических первичных гепатитов, представляющих собой самостоятельное заболевание.

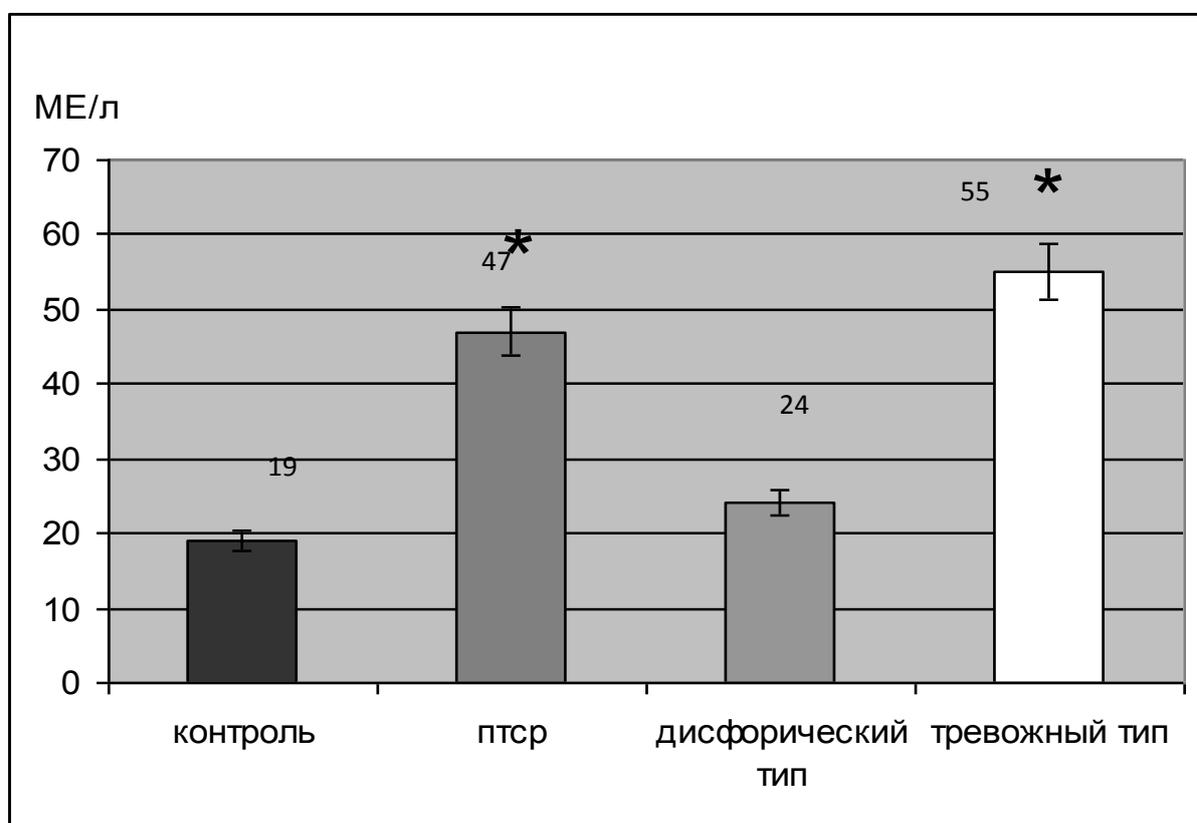


Рис. 28. Уровень активности липазы сыворотки крови при ПТСР

\* – статистически значимые отличия от показателей контрольной группы (статистическая обработка произведена с использованием критериев Вальда – Вольфовица и Манна-Уитни). Количество обследованных в группе «Контроль» – 45, «ПТСР» – 96, дисфорический тип – 46, тревожный тип – 40.

Болезни органов дыхания представлены в основном ХОБЛ (J44.0) (28,1%) и острыми респираторными заболеваниями (J06.9) (22,9%).

У пациентов с диагнозом ПТСР присутствуют признаки метаболического синдрома: ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия натощак, 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. 5).

Таблица .4

Некоторые биохимические показатели лиц с дисфорическим и тревожным типом ПТСР (M±m)

Показатель	Контроль (n=45)	Дисфорический тип (n=46)	Тревожный тип (n=40)
Общий белок, г/л	72,51±0,83	77,05±0,92	77,93±5,79
Мочевина, ммоль/л	5,61±0,58	5,75±0,43	5,26±0,98
Креатинин, мкмоль/л	88,43±4,12	87,05±3,51	90,21±11,54
Тимоловая проба, Ед	2,81±0,38	5,27±0,62 P <sub>1,2</sub> =0,042U	1,73±0,49 P <sub>2,3</sub> =0,034 U
Глюкоза, ммоль/л	4,93±0,32	5,08±0,41	6,37±0,40 P <sub>2,3</sub> =0,027 U
Общий билирубин, мкмоль/л	11,30±0,78	13,94±0,96	10,53±0,23 P <sub>2,3</sub> =0,034 U
АлАТ, МЕ/л	28,90±1,87	85,1±2,99 P <sub>1,2</sub> =0,012U	29,13±1,62 P <sub>2,3</sub> =0,027 U
АсАТ, МЕ/л	12,40±2,76	18,34±0,81 P <sub>1,2</sub> =0,028U	11,7±3,8 P <sub>2,3</sub> =0,034 U
γ-ГТ, МЕ/л	36,85±9,86	38,67±11,31	15,0±1,2
К, ммоль/л	4,49±0,31	4,47±0,06	4,53±0,24
Na, ммоль/л	139,97±1,23	142,88±1,15	142,06±1,52
Cl, ммоль/л	102,66±0,88	105,58±0,65	101,33±1,33
Ca, ммоль/л	2,23±0,30	2,31±0,02	2,24±0,05
Mg, ммоль/л	1,06±0,12	1,18±0,27	0,82±0,02

Примечания: статистическая обработка произведена с использованием критериев Манна-Уитни (U) и Вальда-Вольфовица(WW). P<sub>1,2</sub> P<sub>1,3</sub> статистически значимые отличия от показателей контрольной группы P<sub>2,3</sub> – статистически значимые различия между показателями 2 и 3 группы U-критерий Манна-Уитни (статистическая обработка произведена с использованием критерия Манна-Уитни – U).

Показатели липидограммы и индекс массы тела при ПТСР

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

Примечание: P<sub>1,2</sub> P<sub>1,3</sub> P<sub>1,4</sub> статистически значимые отличия от показателей контрольной группы (статистическая обработка произведена с использованием критериев Вальда-Вольфовица и Манна-Уитни). P<sub>2,4</sub> статистически значимые различия между показателями 2 и 4 группы U-критерий Манна-Уитни.

В структуре заболеваемости лиц с ТТ типом ПТСР преобладает артериальная гипертензия (62,5%), метаболический синдром (Е66.8) (32,5%) и хронический панкреатит (60,0%). 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 (табл.6).

Следует отметить, что у ликвидаторов аварии с диагнозом ПТСР наблюдается стимуляция гуморального иммунитета, что проявляется в увеличении содержания IgA.

Однако при этом обнаружено снижение содержания В-лимфоцитов, что может быть связано с их миграцией во вторичные иммунные органы.

Показатели иммунограммы у лиц с дисфорическим и тревожным типом  
ПТСР (M±m)

Показатель	Контроль	Дисфорический тип (n=46)	Тревожный тип (n=40)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,88±0,38	7,05±0,46	8,47±0,98
Лимфоциты, %	28,30±6,80	30,17±1,87	21,80±7,38 P <sub>2,3</sub> =0,044U
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,52±0,54	2,79±0,49	1,92±0,45 P <sub>2,3</sub> =0,038U
Т-Лимфоциты, %	66,50±2,32	67,75±1,71	73,5±6,5
Т-Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,69±0,37	1,87±0,34	1,44±0,46
В-Лимфоциты, %	12,30±1,81	14,37±1,42	8,0±2,0
В-Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,32±0,05	0,40±0,08	0,16±0,07 P <sub>1,2</sub> =0,042U P <sub>2,3</sub> =0,041U
IgA, г/л	2,73±0,42	2,40±0,25	5,15±2,25 P <sub>2,3</sub> =0,043WW
IgM, г/л	2,57±0,61	1,52±0,31	3,15±1,25
IgG, г/л	11,4±2,3	12,94±1,05	13,8±4,0
ЦИК	42,90±4,73	37,86±4,16	98,6±53,0 P <sub>1,2</sub> =0,042U P <sub>2,3</sub> =0,037U
Фагоцитарный индекс	71,85±3,43	66,73±2,38	79,5±3,5
Фагоцитарное число	8,24±0,86	7,88±0,48	8,65±1,65
Комплементарная активность	67,8±8,6	65,25±7,01	61,0±10,0

Примечание. Статистическая обработка произведена с использованием критериев Манна-Уитни (U) и Вальда-Вольфовица(WW). <sup>1</sup> – соотношение дисфорического и тревожных типов ПТСР.

Важно отметить, что у пациентов с тревожным типом ПТСР по сравнению с дисфорическим типом в 2,5 раза повысилось содержание иммунных комплексов, а также в 2 раза повысилось содержание IgA и IgM (табл.6).

На основании полученных результатов можно предположить, что данный тип ПТСР способствует формированию предрасположенности к развитию аутоиммунной патологии. Безусловно, для проверки этой гипотезы в будущем должны быть проведены отдельные исследования. В условиях ПТСР различия между тревожным и дисфорическим типом по характеру соматической патологии могут быть связаны с различиями их эндокринного статуса.

### **3.1.1. Особенности эндокринного статуса у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с синдромом ПТСР**

Известно, что именно щитовидная железа является наиболее уязвимым эндокринным органом при радиационном поражении (М.И. Балаболкин, 2000). И поскольку в качестве объекта исследования ПТСР были выбраны ликвидаторы аварии на ЧАЭС, вполне логично было предположить большую частоту патологии щитовидной железы, а значит – и ее особую роль в реализации программы стратегии адаптации к хроническому стрессу.

Установлено (табл. 7), что в группе ликвидаторов ЧАЭС (ПТСР) по сравнению с контролем не отмечено статистически значимого прироста содержания ТТГ и снижения показателей свободного Т4, свободного Т3 и уровня антител к ТПО.

Анализ структуры нарушений гормонального фона ЩЖ у ликвидаторов ЧАЭС (ПТСР) показал ее неоднородность.

Таблица 7

Результаты исследования показателей уровня гормонов щитовидной железы и антител к тиреопероксидазе

Группы	Количество обследованных в группе	Показатели			
		ТТГ мкМЕ/мл	Св. Т4 Пмоль/л	Св.Т3 Пмоль/л	АТ к ТПО, %
Лица с ПТСР	96	3,3±0,7	10,9±0,7	6,2±0,3	8,3
Контроль	45	2,8±0,3	12,7±1,1	6,7±1,1	8,9

Изолированно повышенный уровень ТТГ выявлен 17 (17,5%), сниженный уровень св. Т4 – у 8 (8,3%) и свободного Т3 – у 5 (5,1%). Повышение показателя ТТГ на фоне сниженного уровня свободного Т4 в сыворотке крови, характерных для гипотиреоза, выявлено у 10 лиц с ПТСР (10,4%).

Общее количество выявленных случаев гормональной дисфункции ЩЖ выявленной по лабораторным данным составило 40 человек с ПТСР (41,6%).

В контрольной группе изолированное повышение ТТГ выявлено у 9 (20,0%), снижение показателя свободного Т4 – у 4 (6,7%) обследованных. Еще у 5 человек (11,1%), выявлено повышение ТТГ и снижение показателя св. Т4, что характерно для проявлений гипотиреоза в йоддефицитном районе, которым является республика Башкортостан. Общее количество случаев гормональной дисфункции ЩЖ, выявленной по лабораторным данным, в контрольной группе составило 17 человек (37,8%).

Для исключения аутоиммунного компонента в этиологии выявленной гормональной дисфункции ЩЖ у указанных групп были изучены показатели антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО). Оказалось (табл. 3.7), что клинически значимые повышения показателя АТ к ТПО выявлены у 8 (8,3%) лиц с ПТСР и у 4-х (8,9%) – в контрольной группе ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, по общему количеству выявленных случаев нарушения гормонального фона ЩЖ и показателей уровня антител к ТПО лиц с ПТСР и в контрольной группе статистически значимых отличий выявлено не было. Полученные данные не только не отличаются от популяционных показателей по республике Башкортостан (О.А. Малиевский, 2000), но и практически позволяют исключить особую роль аутоиммунного компонента в развитии гормональной дисфункции ЩЖ у лиц с ПТСР.

Поскольку объяснить повышение в 2,4 раза доли зарегистрированной эндокринной патологии среди ликвидаторов ЧАЭС по отношению к общей популяции за счет гормональной дисфункции и развития аутоиммунного тиреоидита (АИТ) не удалось, были проанализированы данные сонографи-ческого обследования ЩЖ у изучаемого контингента (табл. 8). Полученные данные сонографического изучения ЩЖ показали, что общее количество выявляемой патологии у лиц с ПТСР составило 69,9%, что превышает таковую среди общей популяции (42,2%) в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). Получается, что приведенные ранее официальные статистические данные о повышении частоты патологии эндокринной системы и ЩЖ, в частности, у ликвидаторов аварии на ЧАЭС (лица с ПТСР) в основном зависят именно от сонографических (морфологических) особенностей в ЩЖ, а не в нарушении функции оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа и показателей АТ к ТПО, что согласуется с данными Хребтовой Н.Л. (2003).

Получается, что приведенные ранее официальные статистические данные о повышении частоты патологии эндокринной системы и ЩЖ, в частности, у ликвидаторов аварии на ЧАЭС (лица с ПТСР) в основном зависят именно от сонографических (морфологических) особенностей в ЩЖ, а не в нарушении функции оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа и показателей АТ к ТПО, что согласуется с данными Хребтовой Н.Л. (2003).

Результаты проведенного исследования позволили прийти к заключе-нию о незначительной роли оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа в реализации стратегии адаптации у лиц с ПТСР. Поэтому в нашем иссле-довании основное внимание было уделено изучению роли оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники.

Результаты сонографического обследования щитовидной железы у лиц с  
ПТСП и контрольной группы

УЗИ-признаки	Группы			
	лица с ПТСП (n=96)		контрольная (n=45)	
	абс.	%	абс.	%
Увеличение объема ЩЖ (всего)	9	9,4	4	8,9
А) I ст.	7	7,3	3	6,7
Б) II ст.	2	2,1	1	2,3
Нарушение эхогенности (всего)	24	25,0	8	17,8
А) повышение	15	15,6	4	8,9
Б) снижение	9	9,4	4	8,9
Очаговые изменения (всего)	24	25,0	4	8,8
А) узлы	2	2,1	1	2,3
Б) кисты	4	4,2	-	-
В) фиброз	14	14,5	2	4,3
Г) кальцинаты	4	4,2	1	2,3
Изменения кровоснабжения (всего)	10	10,4	3	6,7
А) повышение	3	3,1	1	2,3
Б) снижение	7	7,3	2	4,4
<b>ИТОГО</b>	<b>67</b>	<b>69,9</b>	<b>19</b>	<b>42,2</b>

У ликвидаторов аварии ЧАЭС с диагнозом ПТСП отмечен прирост содержания АКТГ (рис. 29), что однозначно свидетельствует об активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС). Одновременно у них статистически значимо уменьшена концентрация циркулирующего кортизола. Обнаруженный факт хорошо согласуется с представлениями R. Yehuda (2007) о сниженном уровне кортизола как атрибутивном признаке ПТСП. Одновременный прирост содержания кортикотропина свидетельствует о снижении чувствительности коры надпочечников к стимулирующим сигналам со стороны АКТГ (рис. 6). Сниженный уровень кортизола может отражать нарушение стероидогенеза в надпочечниках.

Таким образом, при ПТСР развивается состояние гомологичное аддисонизму. Ранее подобные изменения наблюдались у больных СПИДом (Norbiato D et al., 1994). Известно, что АКТГ увеличивает синтез кортикостероидов за счёт индукции десмолазной реакции, реализуемой одной из изоформ цитохрома P450 (Тепперман Дж., Тепперман Х., 1989). Вполне возможно, что у ликвидаторов угнетается активность изоформ цитохрома P450 в надпочечниках. В пользу этого свидетельствует факт уменьшения на порядок содержания дегидроэпиандростерона, который вырабатывается в сетчатой зоне надпочечников (рис. 29).

Полученные нами данные по содержанию дегидроэпиандростерона противоречит данным других исследователей. В настоящее время сформировалась точка зрения о повышенном уровне дегидроэпиандростерона как об атрибутивном признаке ПТСР (Maninger N. et al., 2008).

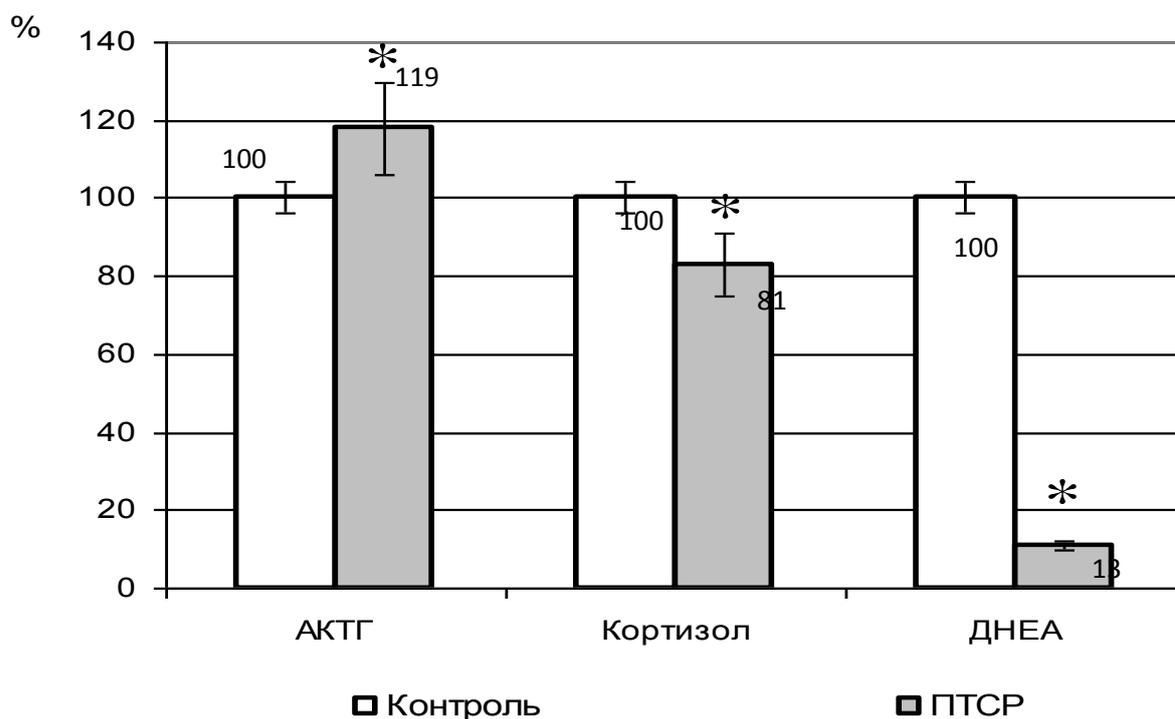


Рис. 29. Содержание АКТГ, кортизола и дегидроэпиандростерона в сыворотке крови ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с ПТСР

Возрастание содержания гормона рассматривается как адаптивный признак, направленный на смягчение негативных эффектов ПТСР благодаря

своим нейротекторным, антиглюкокортикоидным, противовоспалительным и антиоксидантным эффектам. В то же время имеются данные о снижении содержания дегидроэпиандростерона у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (Алхутова Н.А., 2005). Таким образом, выполненные исследования позволили выявить специфику эндокринных сдвигов у исследованных лиц с ПТСР связанную с воздействием радиации в виде сниженного уровня ДЭАС.

На соотношение между уровнем кортизола и дегидроэпиандростерона оказывает заметное влияние тип ПТСР. Установлено, что у лиц с дисфорическим типом почти в 2 раза выше содержание циркулирующего кортизола по сравнению с тревожным типом. Кроме того, дисфорический тип реакции характеризуется более низким уровнем дегидроэпиандростерона, что может быть связано с дискриминативным перераспределением субстратов стероидогенеза в надпочечниках (табл. 9).

Таблица 9

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

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

Примечания: статистическая обработка произведена с использованием критериев Манна-Уитни (U) и Вальда-Вольфовица(WW); <sup>1</sup> – соотношение дисфорического и тревожных типов ПТСР; <sup>2</sup>- соотношение дисфорического типа ПТСР и контрольной группы; <sup>3</sup> – соотношение тревожного типа ПТСР и контрольной группы.

В пользу изложенного свидетельствует отрицательная корреляционная связь между концентрациями дегидроэпиандростерона и холестерина ( $R_s = -0,4$ ;  $p = 0,024$ ). Необходимо отметить наличие отрицательной корреляционной зависимости между содержанием дегидроэпиандростерона и активностью АСТ ( $R_s = -0,61$ ;  $p = 0,00384$ ). Заслуживают внимания положительные корреляционные зависимости между уровнем АКТГ и активностью АЛТ ( $R_s = 0,64$ ;  $p = 0,015$ ) и АСТ ( $R_s = 0,56$ ;  $p = 0,036$ ). Уместно напомнить, что при дисфорическом типе наблюдалось возрастание активности АСТ и АЛТ.

Полученные результаты свидетельствуют, что снижение уровня кортизола характерно, прежде всего, для дисфорического типа ПТСР. Напротив снижение дегидроэпиандростерона характерно как для дисфорического так и для тревожного типа ПТСР. Как уже упоминалось, дегидроэпиандростерон проявляет антиоксидантные свойства (Maninger N et al., 2009). Ранее было показано, что у ликвидаторов аварии на ЧАЭС на фоне сниженного уровня дегидроэпиандростерона увеличивается уровень липопероксидации (Алхутова Н.А., 2005). Однако эти данные касаются общей выборки ликвидаторов. Между тем синдром ПТСР выявляется у 18% обследованных (Тарабрина Н.В., 2008). Поэтому в дальнейших исследованиях мы рассматривали уровень липопероксидации и окисления белков только у тех ликвидаторов, кому был выставлен диагноз ПТСР.

### **3.2. Состояние свободнорадикального окисления у лиц с поздними проявлениями ПТСР**

Для ПТСР характерно угнетение свободнорадикального окисления. Так, по сравнению с контролем отмечено снижение содержания гептанрастворимых шиффовых оснований, а также окислительномодифицированных белков основного характера. При этом, отмечено увеличение уровня  $Fe^{+2}/H_2O_2$  – индуцированных карбонилированных белков с одновременным снижением соотношения базального уровня окислительномодифицированных белков к

индуцированному, что свидетельствует о наличии у исследованного контингента эффективной антиоксидантной белковой защиты (табл. 11).

Также установлено, что эти сдвиги полностью воспроизводились у лиц с дисфорическим типом, у которых также отмечалось снижение по сравнению с контролем содержания гептанрастворимых шиффовых оснований и карбонилированных белков основного характера (табл. 11).

Таблица 11

Некоторые показатели свободнорадикального окисления у лиц с поздними проявлениями ПТСР ( $M \pm m$ )

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 **
КДиСТг	0,17±0,01	0,175±0,003	0,169±0,003	0,17±0,01
ШОг	0,07±0,01	0,046±0,002*	0,046±0,003*	0,05±0,01
ДКи	0,52±0,02	0,52±0,01	0,52±0,01	0,53±0,02
КДиСТи	0,172±0,008	0,164±0,004	0,165±0,006	0,17±0,01
ШОи	0,021±0,006	0,038±0,009	0,032±0,003	0,021±0,009
ДКи инд	2,29±0,14	2,12±0,06	2,07±0,09	2,18±0,14
КДиСТи инд	5,67±0,47	6,205±0,27	6,178±0,34	5,65±1,29
КБн	18,86±3,05	19,72±0,95	20,82±1,24	18,37±2,90
КБо	32,59±3,65	23,91±0,82*	24,19±1,10*	24,45±2,73
КБн инд	38,76±2,71	40,43±1,66*	39,26±2,16	41,22±5,08
КБо инд	46,73±4,24	73,17±4,99*	77,51±6,21	69,10±16,81
КБн/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(и)** – диеновые конъюгаты в гептановой (изопропанольной) фазе (первичные продукты ПОЛ). **КДиСТг(и)** – кетодиены и сопряженные триены в гептановой (изопропанольной) фазе (вторичные продукты ПОЛ). **ШО г(и)** – шиффовы основания в гептановой (изопропанольной) фазе (конечные продукты ПОЛ). **КБн(о)** – карбонилированные белки нейтрального (основного) характера. **Инд** – индукция СРО *invitro* ( $Fe^{+2}/H_2O_2$  или  $Fe^{+2}$ /аскорбат). Содержание продуктов ПОЛ выражено в условных единицах окислительного индекса, карбонилированных белков – в мкмоль/ г белка. \* – статистически значимые отличия от показателей контрольной группы (статистическая обработка произведена с использованием критериев Вальда-Вольфовица и Манна-Уитни).

Однако у лиц с тревожным типом не наблюдались статистически значимые различия с контролем по показателям свободнорадикального окисления. Между тем, у лиц с дисфорическим типом ПТСР, отмечено низкое содержание гептанрастворимых диеновых конъюгатов по сравнению с тревожным типом.

В липопротеидных фракциях (табл. 12) отмечено снижение изо-пропанол растворимых молекулярных продуктов ПОЛ.

Так, в ЛПВП снижено содержание диеновых конъюгатов ( $p=0,014$  WW) при одновременном снижении на содержания кетодиенов и сопряжённых триенов ( $p=0,024$  U). Аналогично в ЛПНП на 27% снижено содержание диеновых конъюгатов ( $p=0,0124$  U) при двухкратном уменьшении уровня кетодиенов и сопряжённых триенов ( $p=0,008$  U).

При этом наблюдались отрицательные корреляционные связи между показателями ЭКГ и ЭХОКС и изо-пропанол растворимыми диеновыми конъюгатами в ЛПНП ( $R_s = -0,52$ ;  $p=0,018$  для гипертрофии правого предсердия,  $R_s = -0,435$ ;  $p= 0,035$  для фракции сердечного выброса).

Таким образом, при разнообразных клинических проявлениях общего адаптационного синдрома, сопровождающегося лабораторными проявлениями гипо – или гиперкортикоидных состояний, наблюдаются признаки активации свободно – радикального окисления. При гиперкортикоидных состояниях наблюдается преобладание процессов окислительной модификации белка, напрямую зависящее от выраженности подъема уровня кортизола в крови.

У ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с ПТСР также отмечено наличие дисфункции надпочечников, проявляющейся увеличением содержания АКТГ с небольшим и, тем не менее, статистически значимым снижением содержания кортизола. Среди изученных эндокринных факторов, только глюкокортикоиды

ассоциируются с различиями по поведенческому стереотипу. Так, дисфорический тип ПТСР связан с более высоким уровнем кортизола, а тревожный тип с более низким.

Дисфорический тип реакции характерен для лиц с меланхолической депрессией. Важно отметить, что данный тип депрессивных расстройств формируется в результате чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы с повышенной продукцией кортиколиберина, который считается основным медиатором тревожности. Важно отметить, что характерное для всего исследованного контингента снижение свободнорадикального окисления связана с высокой распространенностью в этой группе лиц с данным типом депрессивного аффекта.

При гипокортикоидных состояниях наблюдаются проявления карбонильного стресса (таблица 12)

Таблица 12

Липопероксидация в проатерогенных (ЛПОНП+ЛПНП) и антиатерогенных липопротеидных фракциях (ЛПВП) у лиц с поздними проявлениями ПТСР (M±m)

Показатель	Контроль (n=45)	ПТСР (n=96)	Дисфорический тип (n=46)	Тревожный тип (n=40)
ДКГ(ЛПОНП+ЛПНП)	0,36±0,03	0,32±0,02	0,32±0,02	0,33±0,05
КДиСТГ (ЛПОНП+ЛПНП)	0,06±0,02	0,09±0,01	0,081±0,003	0,074±0,011
ДКи (ЛПОНП+ЛПНП)	0,62±0,02	0,41±0,02*	0,421±0,003*	0,59±0,01
КДиСТГ (ЛПОНП+ЛПНП)	0,31±0,03	0,14±0,02*	0,121±0,01	0,33±0,02
ДКГ (ЛПВП)	0,53±0,03	0,45±0,02*	0,46±0,06	0,52±0,01
КДиСТГ (ЛПВП)	0,08±0,01	0,07±0,01	0,061±0,003	0,071±0,009
ДКи (ЛПВП)	0,48±0,03	0,28±0,02*	0,24±0,09	0,44±0,14
КДиСТи (ЛПВП)	0,20±0,02	0,09±0,01*	0,13±0,04	0,19±0,04

Примечание. ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности. Уровень продуктов ПОЛ выражен в у. е. окислительного индекса, который рассчитывали как отношение оптических плотностей  $E_{232}/E_{220}$  для первичных (Диеновые конъюгаты) и как  $E_{278}/E_{220}$  для вторичных (кетодиены и сопряжённые триены) продуктов ПОЛ. \* – статистически значимые отличия от показателей контрольной группы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у лиц с тревожным типом ПТСР отсутствуют статистически значимые изменения свободно-радикального окисления. Зато у лиц с дисфорическим типом отмечено угнетение как липопероксидации, так и окислительной деструкции белков. Это обстоятельство ставит перед практической медициной нетривиальные вопросы, связанные с использованием антиоксидантной терапии.

Важно отметить, что увеличение содержания гептан-растворимых продуктов ПОЛ при ПТСР наблюдалось на фоне дислипидемии (рисунок 30).

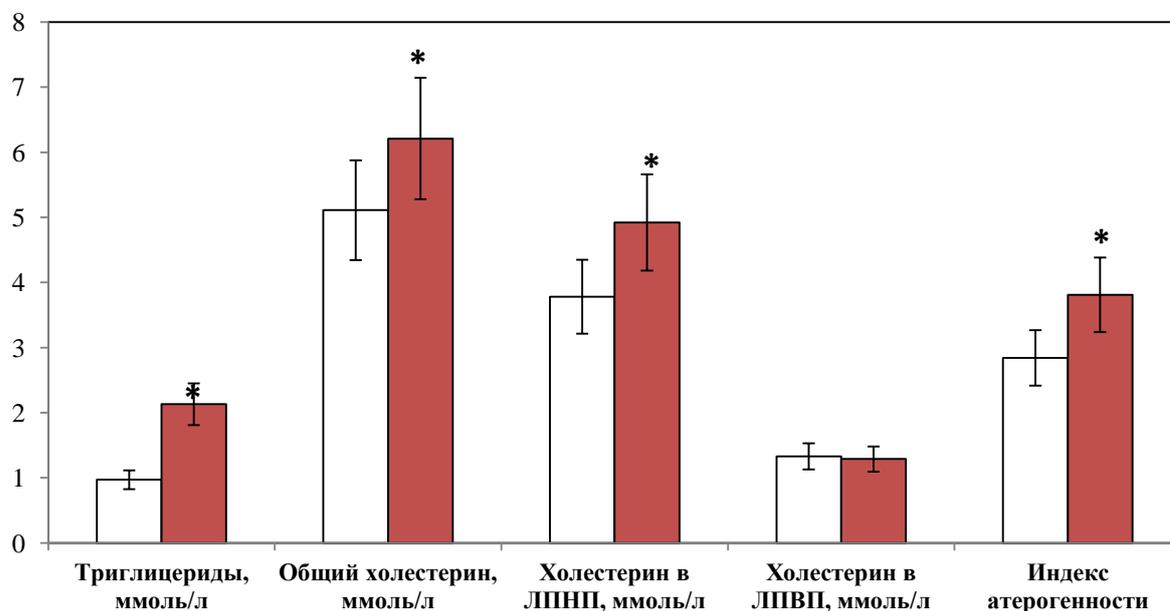


Рисунок 30 – Показатели липидограммы у лиц с синдромом посттравматического стрессового расстройства. \* - статистически значимые отличия от соответствующих показателей контрольной группы. □ – контрольная группа (n=45); ■ - лица с ПТСР (n=45).

У лиц с ПТСР дислипидемия проявлялась увеличением содержания триглицеридов, а также увеличением содержания общего холестерина и холестерина в проатерогенных и антиатерогенных фракциях. Вместе с тем, наблюдалось увеличение значения индекса атерогенности. В связи с этим, обращают на себя внимание обратные корреляции между содержанием

кортизола и концентрацией холестерина в крови ( $R_s=-594; p=0,041$ ), а также между содержанием кортизола и уровнем холестерина в проатерогенных фракциях ( $R_s=-603; p=0,04$ ). Кроме того, обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между содержанием кортизола и концентрацией триглицеридов ( $R_s=-711; p=0,027$ ). Вместе с тем, обнаружены положительные корреляционные зависимости между содержанием гептан-растворимых диеновых конъюгатов и содержанием триглицеридов ( $R_s=752; p=0,019$ ), а также между этим показателем ПОЛ и уровнем холестерина ( $R_s=648; p=0,029$ ).

Действительно в структуре соматической патологии при ПТСР присутствуют заболевания, в лечении которых эффективности используются антиоксидантные препараты. В качестве примера достаточно привести нейродегенеративные заболевания, типа остеохондроза позвоночника, наличие которого отмечено у ликвидаторов. Данные этого исследования объясняют, почему применение антиоксидантов оказывается не всегда эффективным.

К сожалению, клинические исследования не позволяют понять причину снижения уровня свободнорадикального окисления у лиц с дисфорическим типом ПТСР. Объяснение этого парадокса требует экспериментальных исследований.

### **3.2.1. Соотношение между уровнем кортизола и уровнем свободнорадикального окисления при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР)**

К настоящему моменту является бесспорным факт наличия при ПТСР нарушений функционирования гипоталамо – гипофизарно – адренкортикальной системы. Причем, в подавляющем большинстве случаев сообщается о стойкой гипокортизолемии у данной категории лиц [Pitman R.K., Orr S.P. 1990].

При исследовании лиц с ПТСР наблюдалось увеличение содержания АКТГ и снижение содержания кортизола по сравнению с контролем (таблица 10). Одновременный прирост содержания кортикотропина свидетельствует о снижении чувствительности коры надпочечников к стимулирующим сигналам со стороны АКТГ.

Таблица 10

Содержание адренокортикотропного гормона, кортизола и продуктов свободнорадикального окисления в крови лиц с ПТСР

Показатель	Контроль (n=45)	ПТСР (n=45)
<b>АКТГ</b> пг/мл	20,10±1,12	*36,20±1,24
<b>Кортизол</b> , нмоль/л	402,8±43,7	*222,40±26,95
<b>Диеновые конъюгаты</b> (гептановая фаза)	1,140±0,036	1,039±0,068
<b>Кетодиены и сопряженные триены</b> (гептановая фаза)	0,188 ±0,011	*0,472±0,021
<b>Шиффовы основания</b> (гептановая фаза)	0,050±0,007	0,062±0,015
<b>Диеновые конъюгаты</b> (изопропанольная фаза)	0,662±0,085	0,825±0,038
<b>Кетодиены и сопряжённые триены</b> (изопропанольная фаза)	0,273±0,038	*0,319±0,035
<b>Шиффовы основания</b> (изопропанольная фаза)	0,033±0,014	*0,144±0,060
<b>Диеновые конъюгаты</b> (изопропанольная фаза), индукция Fe <sup>2+</sup> / аскорбат, %	256,445±74,098	*139,537±7,660
<b>Кетодиены и сопряжённые триены</b> (изопропанольная фаза), индукция Fe <sup>2+</sup> / аскорбат, %	595,998±132,203	415,690±51,743
<b>Окислительная модификация белка</b> мкмоль/г белка	0,317±0,0175	*0,471±0,026
<b>Окислительная модификация белка</b> (индукция Fe <sup>2+</sup> / H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ), мкмоль/г белка	0,750±0,068	*0,815±0,105
* - статистически значимые отличия от показателей контрольной группы, P<0,05.		

При этом наблюдались отчетливые проявления активации свободнорадикального окисления: увеличилось содержание гептан- и изопропанол-растворимых кетодиенов и сопряженных триенов, а также уровень продуктов окислительной модификации белка (таблица 10). Была выявлена положительная корреляционная зависимость между уровнями кортизола и окислительной модификации белка ( $R_s=0,49$ ,  $P=0,006$ ).

Отмеченные изменения соответствуют состоянию так называемого карбонильного стресса, возникающим в результате увеличения концентрации активных соединений, содержащих альдегидные и карбонильные группы. Была выявлена положительная корреляционная зависимость между уровнями кортизола и окислительной модификации белка ( $R_s=0,49$ ,  $P=0,006$ ).

#### **Глава 4. Эспериментальные исследования боевого стресса и его последствий**

##### **4.1. Патофизиологические характеристика ПТСР на экспериментальной модели у животных**

Стресс в условиях боевых действий связан со множеством отрицательных влияний и прежде всего с длительностью его воздействия. При этом изменения в нервной системе человека успевают сформироваться и закрепиться, приводя к соответствующим нарушениям после психотравмирующего эпизода — формированию посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) (Литвинцев, 2005; Пальцев, 2010).

Расстройства с отставленным во времени и менее резким началом проявляются обычно после дополнительных, нередко незначительных воздействий. Феномен «запоздалой реактивности» является одной из наиболее характерных черт развития боевой психической патологии. Регулярное пребывание в жизнеопасной обстановке, психическое и физическое перенапряжение, психосоматическое истощение вызывают

психобиологические изменения, которые могут запускать патогенетический механизм боевой психической травмы.

Сущность боевой психической травмы состоит во включении патофизиологических механизмов регуляции гомеостаза, накоплении морфологических изменений в структурах ЦНС, нарастании специфической личностной дисгармонии и готовности к психопатологическому синдромообразованию [Литвинцев, 2005; Пальцев, 2010].

Патофизиологический механизм воздействия боевого стресса, как и любого другого стресса, включает нервную и эндокринную системы: особенности деятельности коры головного мозга, системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники, лимбической системы, ретикулярной формации и ствола мозга (Пальцев, 2008, 2010).

#### **4.1.1. Дисфункция ГГАС при экспериментальном моделировании ПТСР**

Одним из наиболее значимых факторов, способных оказать негативное влияние на нейроэтологические показатели, является постстрессорная дисфункция ГГАС.

Учитывая роль ГГАС в реализации стрессовых реакций, можно ожидать наличия существенных изменений у ветеранов, которые подвергаются боевому стрессу.

Внимание зарубежных исследователей фокусируется главным образом на изучении роли кортизола в патогенезе посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у ветеранов войн [Линдауэр Р.Й.Л., 2003]. Данные исследования, в которых изучалась функция ГГАС при хроническом стрессе либо посттравматическом стрессовом расстройстве, варьируют в зависимости от использовавшейся экспериментальной парадигмы или от изучавшейся популяции. Так, некоторые исследователи измеряют средние данные суточного выделения кортизола с мочой [Masi A.T., 1995], другие исследователи определяют уровень сывороточного

(плазменного) кортизола, обычно определяемого утром натощак [Boscarino J.A., 1996]. Понятно, что сравнивать данные, полученные с помощью разных подходов, следует с большой осторожностью.

В исследованиях у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством отмечалась повышенная [Lemieux A.M., 1995], сниженная и нормальная [Vinther F., 2011] секреция кортизола.

Meewisse и соавт. (2007) в своем обзоре отмечают, что при обследовании 828 человек с ПТСР различного происхождения, в том числе и военного, и 800 обследованных в качестве контрольной группы не выявлено достоверного различия в уровнях кортизола. В подгруппе, где концентрация кортизола измерялась в плазме или сыворотке, у обследованных больных с ПТСР наблюдались более низкие показатели, чем в контрольной группе () [Meewisse M.L., 2007].

У ветеранов с ПТСР при исследованиях отмечается такая же картина: определяется как понижение [Baker D.G., 1999], так и повышение [Pitman R.K., 1990] уровня кортизола. Одним из объяснений, как при низком, по сравнению с нормой, базальном уровне ГКГ (могут страдать нейроны головного мозга), является, возможно, имеющая место исходная или приобретенная повышенная чувствительность рецепторов гиппокампа () [Yehuda R., 1992; Mason J.W., 2002; Yehuda R., 2001].

Противоречивые данные о содержании кортизола в биологических жидкостях объясняются результатами недавно проведенных исследований, которые показали, что у лиц, страдающих ПТСР, имеет место не гипокортизолизм или гиперкортизолизм, а центральная регуляторная дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, характеризующаяся динамической тенденцией к сверхактивности с сильными колебаниями кортизола [Mason J.W., 2002].

Результаты, полученные J.W.Mason и соавт., не поддерживают концепцию статической «гипокортизолемии» или «гиперкортизолемии» в

патогенезе военного и другого ПТСР. Они скорее предлагают психогенное основание для изменений кортизола при ПТСР в результате психосоциального стресса и указывают на центральную регулирующую дисфункцию ГГАС, характеризующего динамической тенденцией слишком остро реагировать как в сторону усиления, так и понижения функционирования. Это исследование может быть важным для понимания расстройств у комбатантов в отдаленном периоде боевого психического стресса, когда они реадаптируются из боевой обстановки в обычную жизнь, подвергаясь вторичному стрессу мирной жизни – ретравматизации.

Такую эндокринную дисфункцию можно охарактеризовать как стресс-уязвимость, по терминологии D. Wasserman, который в своей модели возникновения психических расстройств уделяет основное место психосоциальному воздействию, но учитывающему нейро-биологические и генетические факторы [Wasserman D. A., 2001].

При исследовании функции ГГАС наблюдалось снижение содержания кортикостерона в сыворотке крови при неизменном содержании АКТГ по сравнению с контролем (таблица 13).

Отсутствие «реакции» на гипокортикостеронемия со стороны гипофиза свидетельствует о нарушении отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системе.

Кроме того, данные нейроэндокринные изменения можно рассматривать как проявление дезадаптации, сопровождающейся развитием состояния, которое сегодня принято обозначать как относительная недостаточность коры надпочечников (Relative Adrenal Insufficiency). Этим термином сегодня принято обозначать ситуации, в которых, несмотря на высокую степень активации ГГАС, выражающуюся высоким или нормальным абсолютным уровнем кортизола, ее может быть недостаточно для поддержания гомеостаза [Aucott S.W., 2012].

Содержание адренокортикотропного гормона и кортикостерона в сыворотке крови при экспериментальном моделировании ПТСР

<b>Показатель</b>	<b>Контроль (n=20)</b>	<b>ПТСР (n=30)</b>
АКТГ, пг/мл	122,65±1,13	110,29±11,16
Кортикостерон, нмоль/л	424,56±27,07	*201,47±47,47
* - статистически значимые отличия от показателей контрольной группы, P<0,05.		

Таким образом, дестабилизация ГГАС с последующим стойким гипо – или гиперкортицизмом может являться основой для соматических осложнений ПТСР. При этом весьма вероятным последствием такой дестабилизации является развитие окислительного стресса с последующим нарушением функций, затрагивающих практически все системы органов и ткани. Очевидно, что наиболее выраженными эти функциональные нарушения будут в органах и тканях, которые в наибольшей степени задействованы в реализацию стресс – реакции и адаптационных механизмов. Прежде всего, это касается компонентов ГГАС: гипоталамуса, гипофиза и коркового слоя надпочечников. Кроме того, эти изменения отразятся на метаболизме и функции различных структур ЦНС, печени, почках, органах кроветворения и иммуногенеза.

Поскольку в реализацию постстрессорных глюкокортикоид - зависимых повреждений указанных тканей с высокой степенью вероятности вовлечены процессы свободнорадикального окисления, считаем целесообразным рассмотреть известные и потенциально возможных механизмов регуляции свободнорадикального окисления глюкокортикоидными гормонами.

## 4.2. Проявления окислительного стресса при экспериментальном моделировании ПТСР

**Кровь.** Учитывая высокую значимость глюкокортикостероидов в регуляции различных метаболических процессов, выявленная постстрессорная дисфункция ГГАС, характерная для ПТСР, с высокой степенью вероятности может сопровождаться развитием окислительного стресса. Известно, что ГКГ активно вовлечены в регуляцию процессов свободнорадикального окисления. На сегодняшний день имеются сведения о глюкокортикоидной регуляции различных ферментов, обеспечивающих работу про – и антиоксидантных систем: NO-синтазы (Liu Y., 2009), глутатионпероксидазы (Patel R. , 2002), ксантиноксидазы, СОД, каталазы (Vallelian F. , 2010), образования АФК (Cuong T.T. , 2009 ), НАДФН -оксидазы (Seo J.S., 2012).

Следовательно, от функционального состояния ГГАС, которое в свою очередь, определяется прежде всего частотой, длительностью, кратностью, и характером действующих стрессоров, могут зависеть и многие особенности свободнорадикального окисления [Cuong T.T. , 2009; Y. Liu et al., 2009; F. Vallelian, C.A. et al., 2010; J.M. Curtis et al., 2012.].

При изучении лабораторных параметров свободнорадикального окисления можно сделать однозначные выводы о развитии достаточно выраженного окислительного стресса при экспериментальном моделировании ПТСР. Первым этапом работы явилось изучение основных маркеров окислительного стресса — пула АФК и SH-групп в белках плазмы крови исследованных групп. Согласно данным литературы (Nempel S. L., 1999) [362], используемый зонд на АФК - CM-H2DCF (нефлюоресцирующая форма) становится окисленным (формируется флюоресцирующая форма DCF) в системе  $H_2O_2 + Fe^{2+}$ , в результате которой образуется гидроксильный радикал  $OH\cdot$  (реакция Фентона). В связи с этим для более точной оценки пула АФК в плазме крови измеряли интенсивность флюоресценции до стимулирования ( $I_0$ ) и после

стимулирования его флюоресценции  $\text{FeSO}_4$  (как источник  $\text{Fe}^{2+}$ ) и аскорбатом (в качестве сильного прооксиданта) ( $I_{\text{Fe}}$ ), а итоговое значение ( $K$ ), отражающее уровень АФК в плазме, рассчитывали по соотношению (1):

$$K = \frac{I_{\text{Fe}} - I_0}{I_0}$$

Выявленные отличия от показателей контроля являются статистически значимыми, и демонстрируют наличие устойчивого источника АФК при изучаемом состоянии (рис.31).

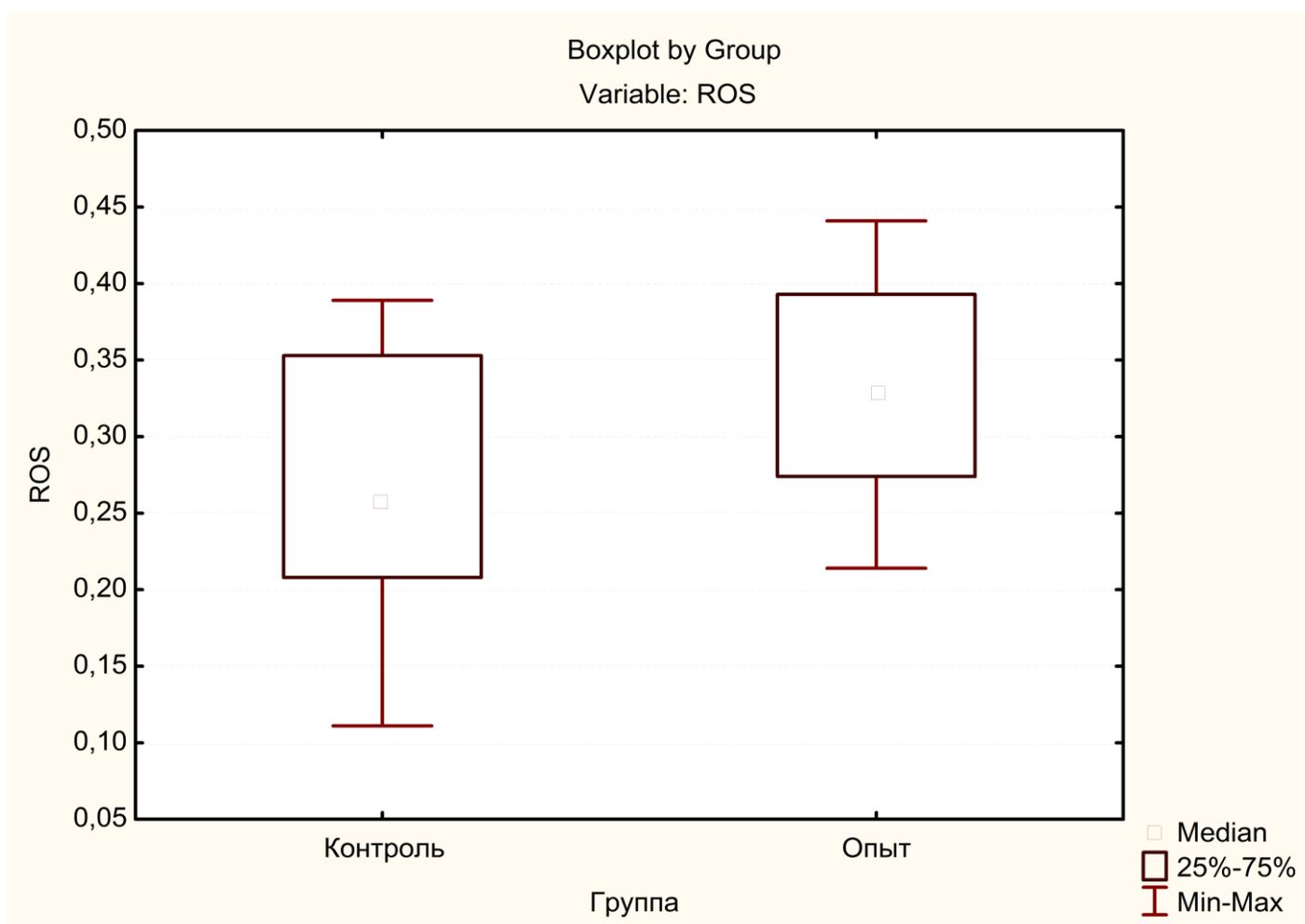


Рис. 31. Усиление генерации АФК в крови при экспериментальном моделировании ПТСР.

Усиление генерации АФК не сопровождалось приростом содержания сульфгидрильных групп белков, что следует трактовать в данном случае как

недостаточность одной из ключевых антиоксидантных систем. Проявления окислительного стресса в данном случае могут быть смягчены благодаря активации другого антиоксидантного фермента, супероксиддисмутазы (рис. 32).

В то же время известно, что антиоксидантная функция этого фермента весьма неоднозначна. Дело в том, что копродуктом реакции дисмутации супероксиданион-радикала является другой активный кислородный метаболит – пероксид водорода. Учитывая его относительную стабильность и липофильность, а также возможность индуцировать в присутствии ионов металлов переменной валентности (прежде всего железа), реакцию Фентона, пероксид при определенных условиях может стать мощнейшим индуктором окислительного стресса [Дубинина Е.Е., 2006].

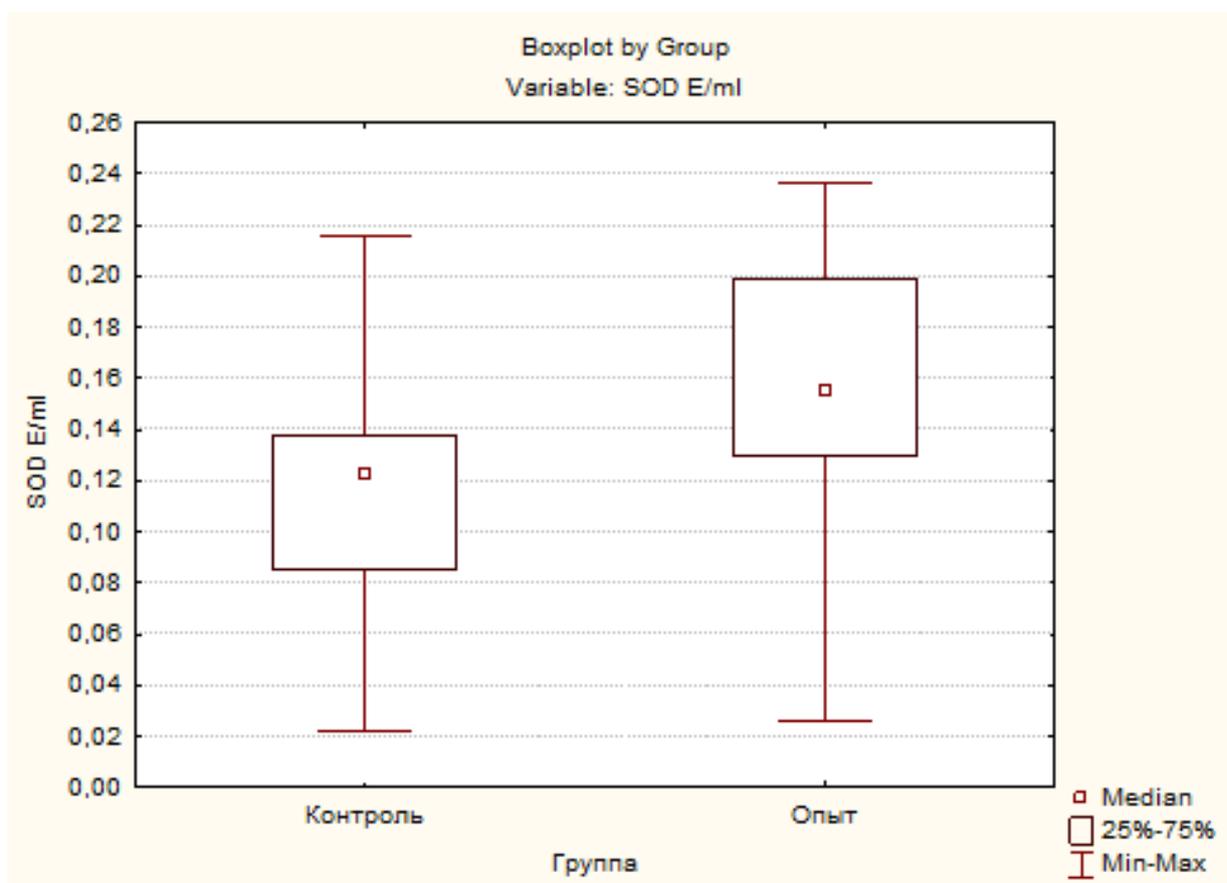


Рис. 32. Увеличение активности СОД в крови при экспериментальном моделировании ПТСП.

При анализе изменений содержания пероксида в крови выявлен его существенный прирост (рис. 33).

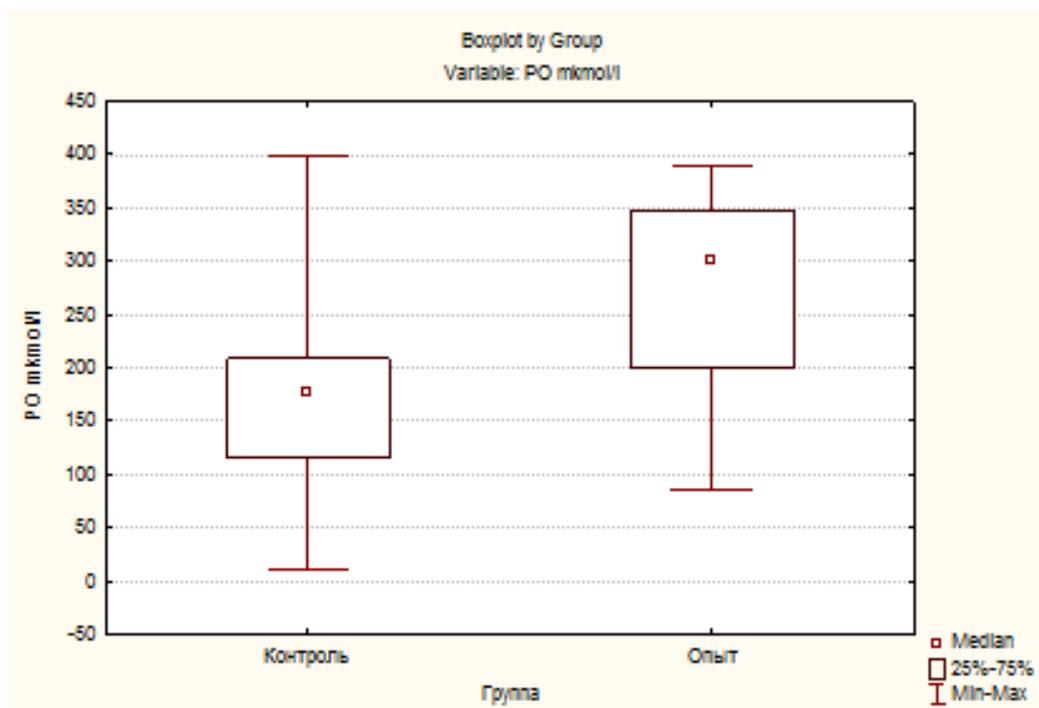


Рис. 33. Увеличение концентрации перекиси водорода в крови при экспериментальном моделировании ПТСП

Таким образом, при экспериментальном моделировании ПТСП в крови создаются «благоприятные» условия для усиления основных звеньев свободнорадикального окисления.

Однако при определении содержания продуктов перекисного окисления липидов не выявлено статистически значимых различий с контрольной группой. Таким образом, несмотря на явный дисбаланс между про- и антиоксидантными системами, проявляющийся усилением продукции пероксида, при экспериментальном моделировании ПТСП не происходит активации липопероксидации.

Липиды не единственный субстрат для свободнорадикального окисления. Существует мнение, согласно которому при окислительном стрессе атаке АФК подвергаются не липиды, а в первую очередь белки плазматических мембран [Дубинина Е.Е., 2006].

Подтверждением этого может служить феномен, названный «молекулярной памятью липидов» [Болдырев А.А, 1986]. Суть его заключается в том, что многие краткосрочные события, протекающие в белковой молекуле клеточной мембраны, влияют на долговременные параметры функционирования мембранного бислоя. При воздействии соответствующего агента на мембранный белок-рецептор конформация последнего изменяется и в дальнейшем индуцирует изменение белок-липидных контактов, состояние липидов, окружающих белок [Губский Ю.И., 2005]. Эти изменения состояния липидов сохраняются и после отщепления лиганда от рецептора, т.е. служат способом закрепления рецептора в возбужденной конформации.

В ОМБ особая роль принадлежит гидроксил-радикалу, NO-радикалу, пероксинитриту, гипохлориданион-радикалу. В результате окислительной модификации белков образуются: ортотирозин, 6-нитротриптофан, 3-нитротирозин, 2-оксогистидин, в белковой молекуле возникают карбонильные, сульфоновые группы, битирозиновые сшивки, а также повышается степень фрагментации молекул. Отрицательный эффект окислительно-модифицированных белков в клетке связан с тем, что окисленные белки способны выступать в качестве источника свободных радикалов, истощать запасы клеточных антиоксидантов, таких как аскорбиновая кислота и глутатион [Дубинина Е.Е., 2006].

При анализе изменений уровня окислительной модификации белка выявлено существенное увеличение концентрации нитротирозина в плазме крови животных (рис. 34).

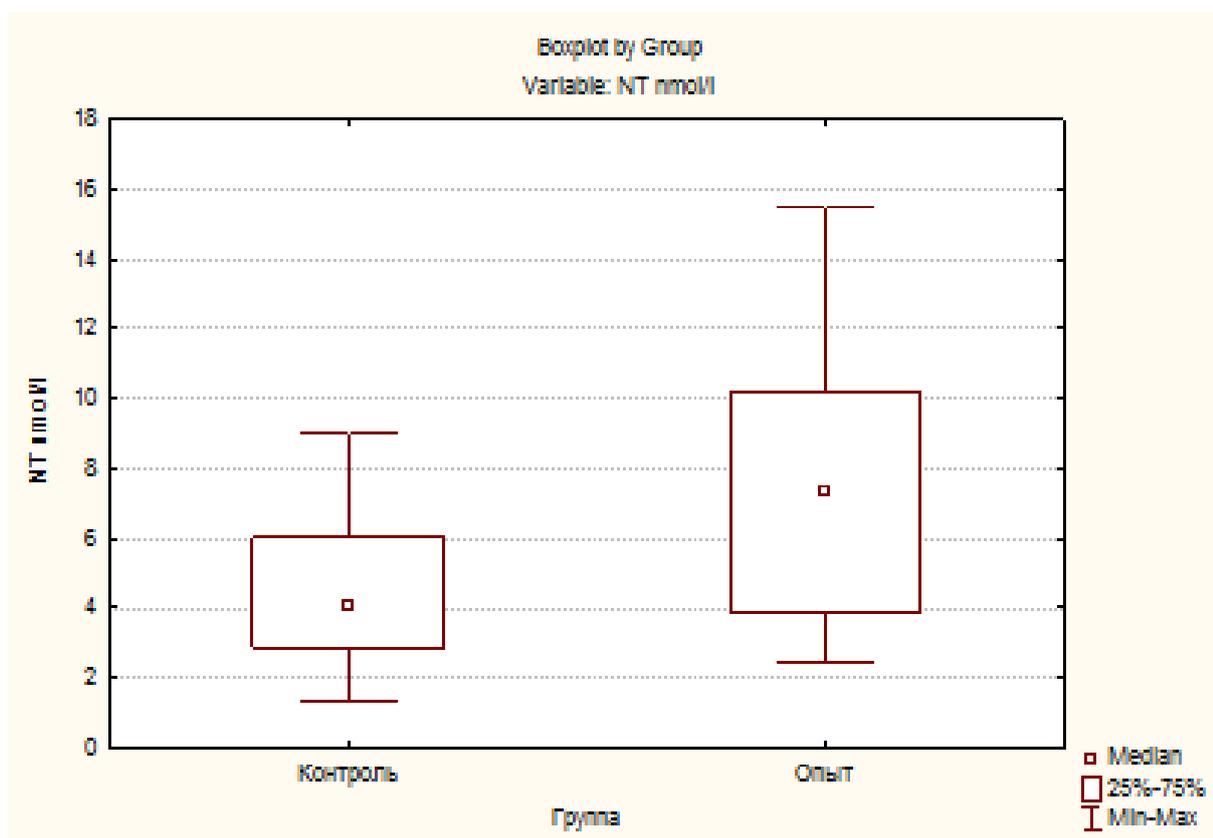


Рис.34. Увеличение концентрации нитротирозина в крови при экспериментальном моделировании ПТСП

**Нитротирозин** — продукт нитрования тирозина, осуществляемого с участием реактивных форм азота, таких как пероксинитрит и оксид азота (IV). Нитротирозин вырабатывается в организме при некоторых патологических состояниях и считается маркером NO-зависимого оксидативного стресса. Исследования последних десятилетий убедительно продемонстрировали важную роль нитроксидергических процессов в развитии ПТСП. Более того, именно NO – зависимый компонент окислительного стресса (нитрозативный стресс, nitrosative stress) считается на сегодняшний день ведущей причиной формирования нейродегенеративных изменений в условиях ПТСП [Oosthuizen F., 2005; Альтман Д.Ш., 2005, 2012; Miller M.W., 2014].

Другая разновидность окислительной модификации белков – их карбонилирование. Карбонилирование белков является их необратимой

ковалентной модификацией, поэтому данная разновидность ОМБ подвергается быстрому элиминированию из клеток. Умеренная выраженность карбонилирования белков имеет важное физиологическое значение, поскольку позволяет выявлять поврежденные белки с нарушенной нативной структурой, подлежащие протеолитической деструкции и элиминации. Таким образом, ОМБ являются важнейшим фактором контроля нативной конформации и протеолиза. Их содержание возрастает в случае нарушений в процессе трансляции, дефиците шаперонов, а также при денатурирующих воздействиях. При высоком внутриклеточном и внеклеточном уровне проявляется негативное значение ОМБ. Увеличение содержания карбонилированных белков может наблюдаться в результате их повышенной продукции или в случае снижения скорости их элиминации [Tsvetkov A.S., 2007]. Таким образом, резкое увеличение уровня ОМБ может сформироваться в результате определённого дисбаланса между генерацией и элиминацией карбонилированных белков. В настоящее время получены данные, позволяющие рассматривать ОМБ в качестве маркёров развития оксидативного стресса при развитии различных заболеваний. При окислительном стрессе, когда он носит хронический характер, окисленные белки и пептиды больше подвержены протеолизу [Дубинина Е.Е., 2006].

В ходе ряда патологических состояний окислительный стресс сочетается с карбонильным, возникающим в результате увеличения концентрации активных соединений, содержащих альдегидные и карбонильные группы. К этим соединениям относятся глиоксаль, метилглиоксаль, 3-гидроксиглюкозон, представляющие собой продукты окисления углеводов. Активными карбонильными соединениями являются также малоновый диальдегид и 4-гидроксиноненаль, возникающие при перекисном окислении липидов. Карбонильные продукты образуются также при свободнорадикальном окислении

белков [Miyata T.,1999]. Вышеперечисленные соединения модифицируют аминокислотные остатки белков и азотистые основания нуклеиновых кислот, меняя свойства этих важнейших биомолекул. Карбонильный стресс в настоящее время считается наиболее тяжелым проявлением оксидативного стресса, приводящим к инициации воспаления, аутоиммунным повреждениям, гибели клетки [Curtis J. M., 2012]. В сыворотке крови выявлено увеличение содержания карбонилированных белков (рис.35).

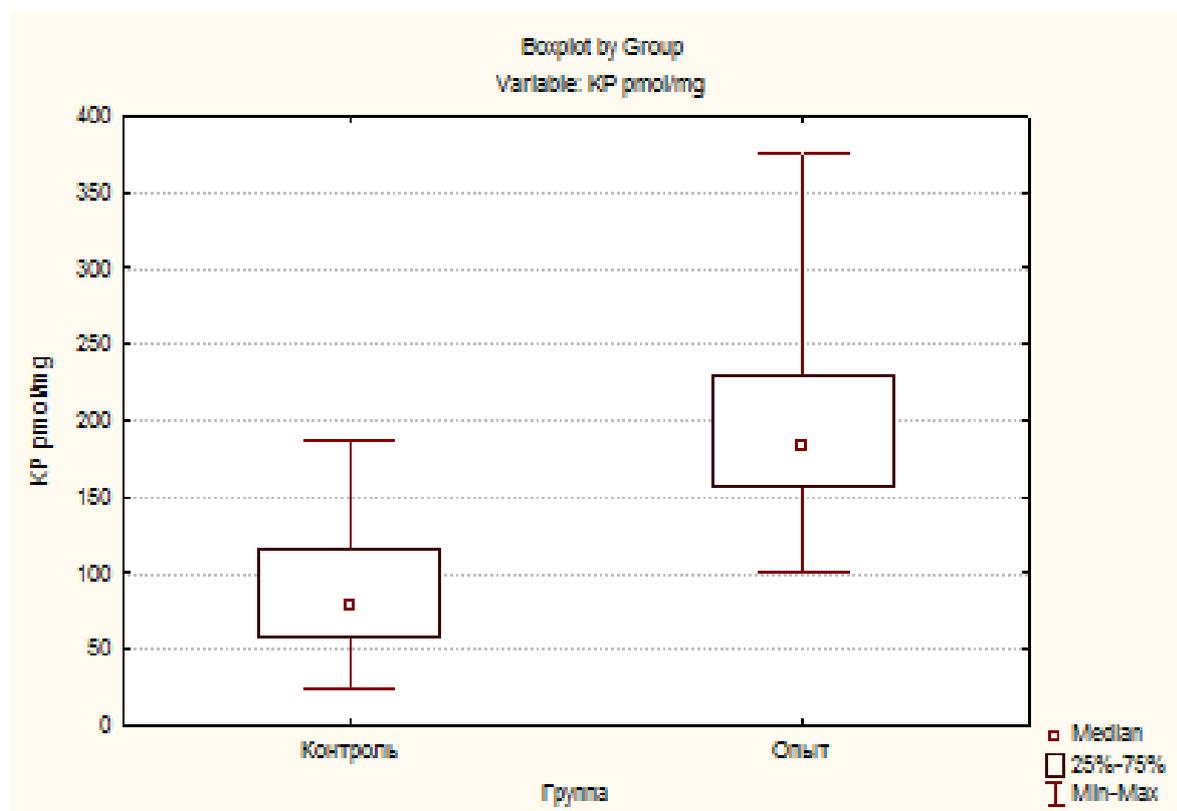


Рис. 35. Увеличение концентрации карбонилированных белков в крови при экспериментальном моделировании ПТСР.

Высокий уровень карбонилирования белков не привел к их более глубокому окислению: уровень продуктов глубокого окисления белков (АОРР) соответствовал контрольным значениям, что свидетельствует об относительной их сохранности (таблица 14).

Таблица 14

Проявления окислительного стресса в крови при экспериментальном моделировании ПТСР ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль (n=20)	Опыт (ПТСР) (n=30)
К (интенсивность генерации АФК)	0,275±0,018	0,328±0,013*
Сульфгидрильные группы белков	1,845±0,096	1,926±0,060
Общая антиокислительная активность	2,850±0,288	2,807±0,268
Нитротирозин, нмоль/л	4,435±0,505	7,660±0,692*
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл	0,114±0,012	0,158±0,010*
Перекиси, мкмоль/л	171,06±22,93	270,42±15,75*
Продукты ПОЛ, нмоль/образец	2,783±0,260	2,777±0,269
Карбонилированные белки, пмоль/мг	88,555±10,203	203,70±13,36*
АОРР, мкмоль/л	56,483±4,859	55,517±4,795
* - статистически значимые отличия от контрольной группы.		

Таким образом, преимущественным субстратом для свободнорадикального окисления в плазме крови стали белки. Уровень перекисного окисления липидов при этом не был изменен. Следует отметить прямую корреляционную взаимосвязь между уровнем карбонилированных белков в плазме крови и индексом тревожности ( $R_s=0,51$ ,  $P=0,004$ ) в опытной группе.

### **Головной мозг.**

Известно, что нейроны «новизны» участков фронтальной коры, клетки гипоталамуса, наряду с образованиями миндалина, таламуса и хвостатого ядра, играют важную роль в реализации рефлексов и поведенческих стереотипов, связанных с ранним формированием тревожности [Иваницкий А.М., 1997, Калуев А.В., 2006].

Тревожность является признаком мобилизации защитных сил организма в условиях, угрожаемых ему [Панин Л.Е., 2004]. Это наиболее отчетливо проявляется на ранних этапах стресса, которые принято обозначать как «стадия тревоги». При интенсивном и продолжительном стрессорном воздействии повышенный уровень тревожности стабилизируется в течение длительного времени. Нейрофизиологической основой устойчивого повышения тревожности при таких состояниях может являться модификация синаптических структур, вызванная усилением перекисного окисления фосфолипидов в них. Известно, что изменения физико-химических свойств мембран нейронов, ионных каналов, также как и вступление нейронов в апоптоз, сопряжено с изменением процессов свободнорадикального окисления. Наибольшее количество ненасыщенных жирных кислот в нейронах сосредоточено именно в области синапсов [Дубинина Е.Е., 2006].

Поэтому можно предположить, что возможная активация свободнорадикального окисления в ЦНС при экспериментальном моделировании ПТСР может быть весомой причиной формирования поведенческих расстройств.

При изучении основных параметров окислительного стресса, полученных при анализе гомогенатов головного мозга, не выявлено повышения генерации АФК (таблица 15). При этом, наблюдалось увеличение общей антиокислительной активности гомогенатов (Рис.35).

Проявления окислительного стресса в головном мозге при экспериментальном моделировании ПТСР ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль (n=20)	Опыт (ПТСР) (n=15)
К (интенсивность генерации АФК)	0,203±0,013	0,228±0,012
Сульфгидрильные группы белков	1,530±0,200	2,462±0,098*
Общая антиокислительная активность	1,507±0,067	2,698±0,220*
Нитротирозин, нмоль/л	2,987±0,287	4,994±0,232*
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл	0,196±0,020	0,189±0,021
Переокси, мкмоль/л	184,54±24,56	227,95±25,14
Продукты ПОЛ, нмоль/образец	2,182±0,130	4,763±0,601*
Карбонилированные белки, пмоль/мг	61,459±5,820	62,254±5,076
АОРР, мкмоль/л	47,203±5,174	43,430±4,927

\* - статистически значимые отличия от контрольной группы.

Основной причиной усиления ОАА можно считать увеличение количества сульфгидрильных групп белков в гомогенатах головного мозга.

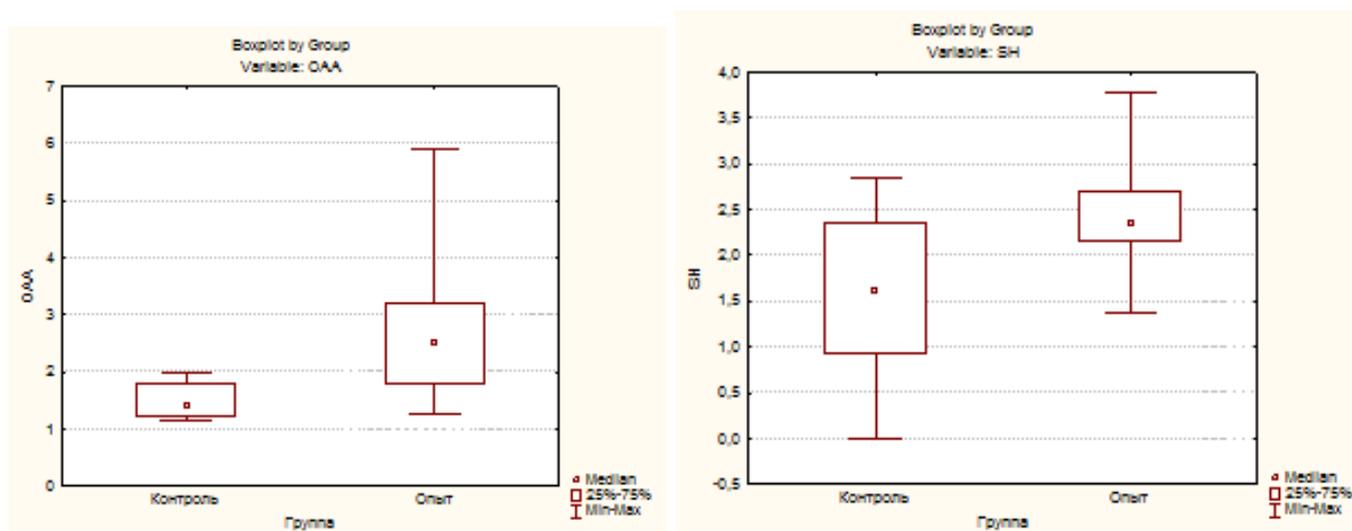


Рис. 35. Увеличение общей антиокислительной активности (А) и содержания сульфгидрильных групп белков (Б) в гомогенатах головного мозга при экспериментальном моделировании ПТСР.

Несмотря на отсутствие усиления генерации АФК и усиление антиокислительной активности в головном мозге, в гомогенатах выявлен достаточно высокий уровень продуктов перекисного окисления липидов (рис.36).

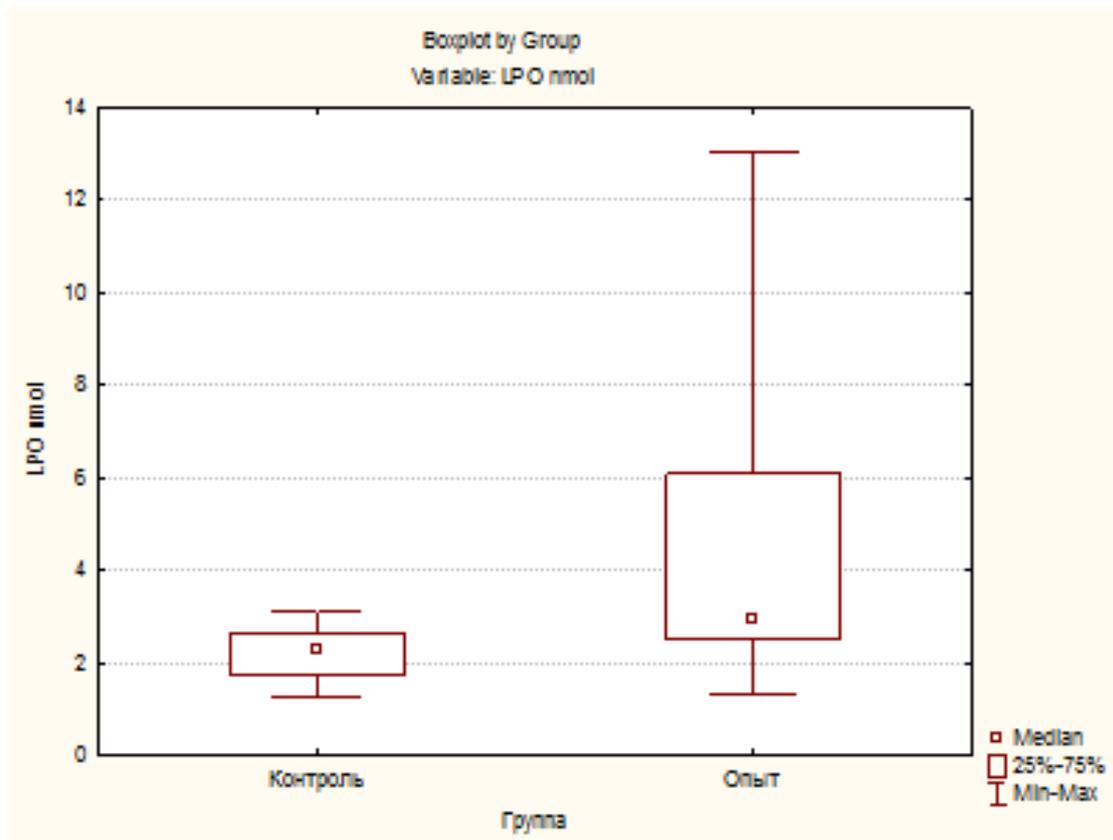


Рис. 36. Увеличение содержания продуктов ПОЛ в гомогенатах головного мозга при экспериментальном моделировании ПТСР

При этом другие исследованные показатели не отличались от контрольного уровня: не изменился уровень окислительной модификации белков, активности супероксиддисмутазы и концентрации перекиси водорода.

При обсуждении возможных причин усиления ПОЛ в ткани головного мозга следует обратить внимание на признаки активации нитроксидергических процессов в ЦНС: как и крови, выявлено повышенное по сравнению с контрольной группой содержание нитротирозина (рис.37.).

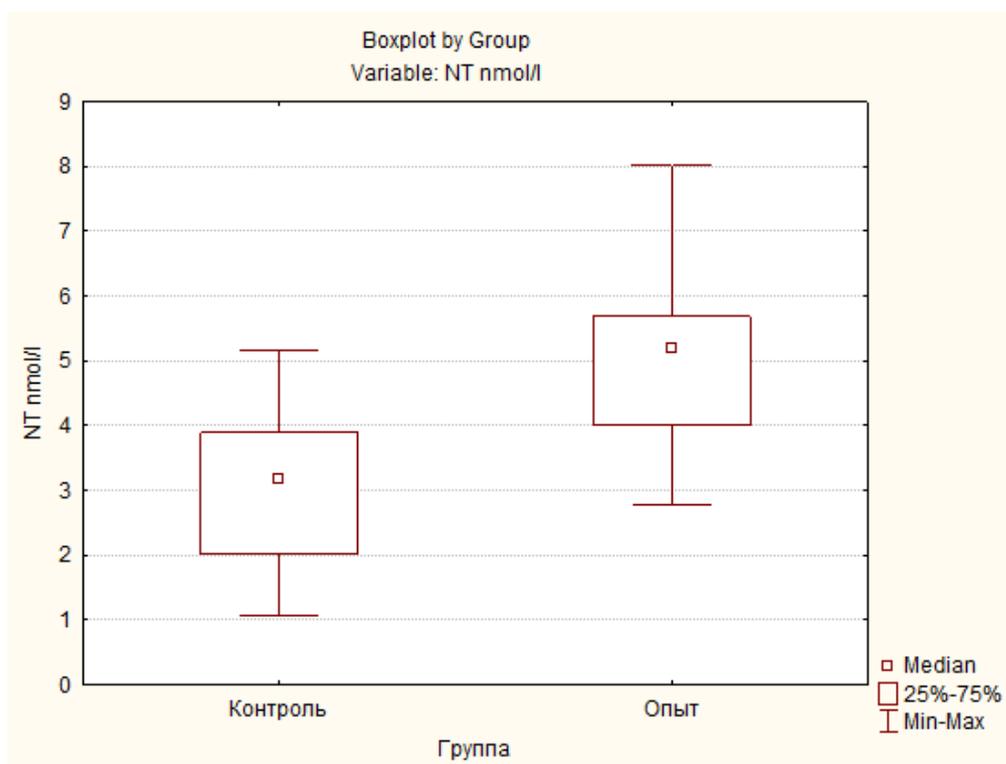


Рис. 37. Увеличение содержания нитротирозина в гомогенатах головного мозга при экспериментальном моделировании ПТСР

Отмеченные изменения соответствуют состоянию нитрозильного стресса, сопровождающегося накоплением в тканях продуктов нитрозилирования белков. Таким образом, нитрозилирование белков крови при ПТСР является ведущим механизмом их окислительного повреждения, а накопление нитротирозина является атрибутивным признаком ПТСР [Oosthuizen F., 2005].

В работе F.Oosthuizen и соавт. (2005) продемонстрированы патогенетические взаимосвязи между гиперсекрецией цитокинов, супероксиданион-радикала и NO при ПТСР, при взаимодействии последних образуется очень мощный окислитель – пероксинитрит, в результате чего в тканях поддерживается позитивная обратная связь, усугубляющая дальнейшие гистотоксические эффекты такого «порочного круга» (рис. 38).

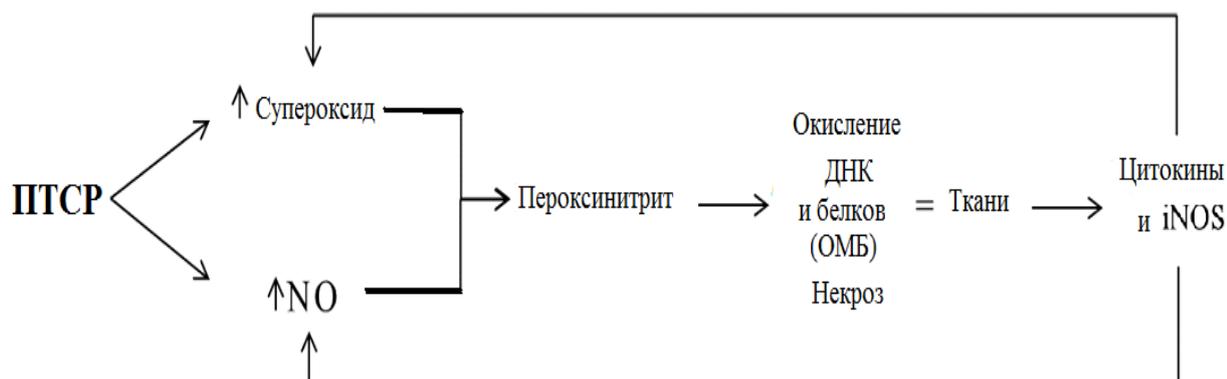


Рис.38. АФК и NO как причины повреждения тканей при ПТСР (по F.Oosthuizen и соавт. (2005)).

Вклад обнаруженных прооксидантных сдвигов в формирование нейроэтологических проявлений постстрессорных расстройств подтверждается корреляционным анализом (Рис. 39).

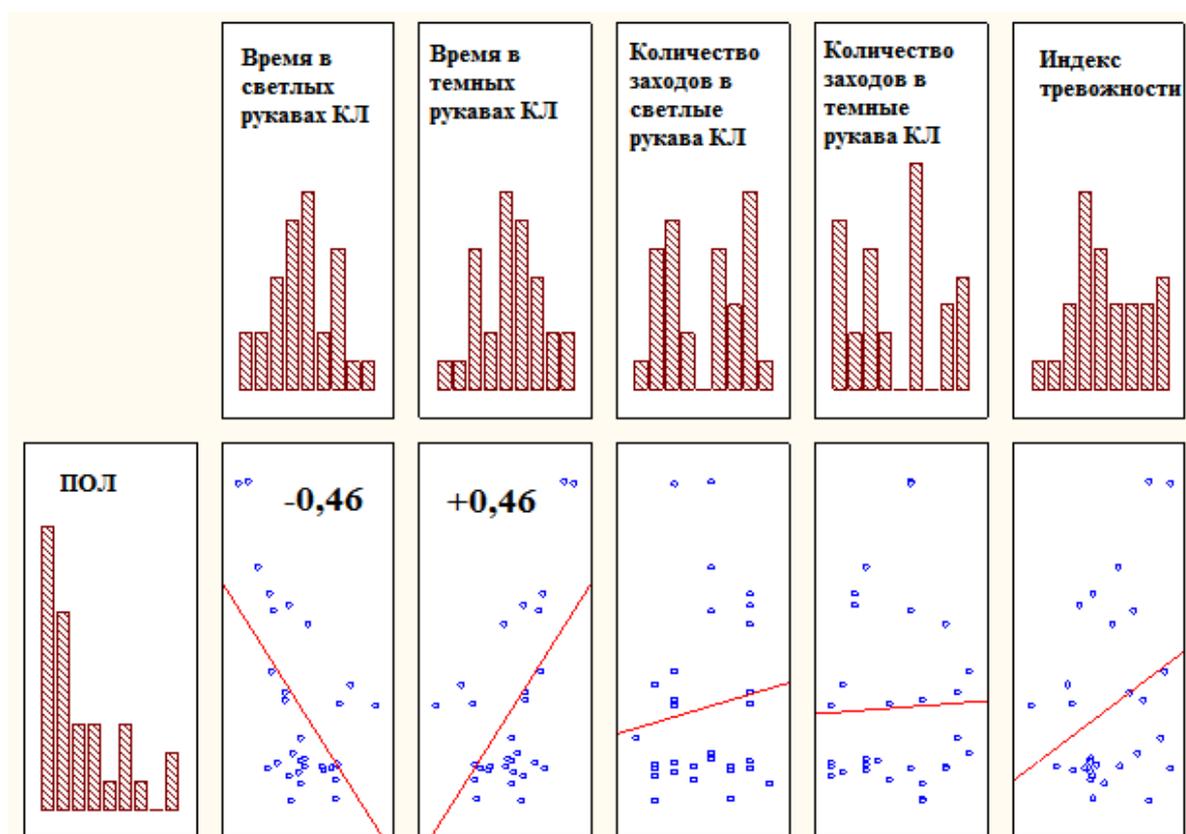


Рис. 39 Корреляционные взаимосвязи между уровнем перекисного окисления липидов в головном мозге и нейроэтологическими показателями

Из рисунка видно, что выявленные корреляционные взаимосвязи, а также обнаруженные прооксидантные сдвиги в виде усиления липопероксидации говорят о правомерности изначальной гипотезы об усилении липопероксидации как возможной причины снижения пластичности мембран синапса, что может, в свою очередь, являться основой развития тревожных и депрессивных расстройств поведения.

Обсуждая возможные причины активации свободнорадикального окисления в центральной нервной системе при стрессе, необходимо учитывать ее биохимические, физиологические и анатомические особенности. Высокая степень активности свободнорадикального окисления в нервной ткани обусловлена непрерывным протеканием в ней аэробных процессов и, как следствие, высоким содержанием кислорода и потребностью в нем.

Структуры ЦНС богаты фосфолипидами, включающими большое количество ненасыщенных жирных кислот. В тканях ЦНС содержится также большое количество металлов переменной валентности, являющихся мощным индуктором свободнорадикальных процессов. Микроглия большинства структур ЦНС является активным продуцентом супероксидных анион – радикалов [Дубинина Е.Е., 2006].

Важной особенностью головного мозга является и низкая активность некоторых компонентов антиоксидантной системы, и их неравномерное распределение между различными структурами мозга. И наконец, для мозговой ткани характерен высокий уровень метаболизма биогенных аминов, что также является одной из причин активации свободнорадикального окисления. АФК постоянно генерируются в ходе окислительного дезаминирования биогенных аминов, могут образовываться при аутоокислении дофамина. Кроме того, известно, что при состоянии окислительного стресса особое место в генерации активных форм кислорода в нервной ткани занимают нарушения

функции тканевого дыхания в митохондриях, метаболизм арахидоновой кислоты, катехоламинов и ксантиноксидаза [Дубинина Е.Е., 2006].

Полученные данные, несомненно, сопоставимы с имеющимися на сегодняшний день литературными данными о процессах свободнорадикального окисления при ПТСР. В эксперименте удалось воспроизвести не только основные нейроэтологические параметры изучаемого состояния (высокий уровень тревожности, сохраняющийся в течение длительного времени после завершения воздействия стрессора), но и наиболее значимые из известных на сегодняшний день патохимических сдвигов, характерных для ПТСР: постстрессорная дисфункция ГГАС со стойким снижением секреции глюкокортикостероидов; усиление окислительной модификации белков плазмы крови; активация липопероксидации и нитрозативный стресс ЦНС.

#### **4.3. Исследование анксиолитического действия калиевой соли 2-[1-(1,1 – диоксотетанил – 3) бензимидазолил-2-тио] уксусной кислоты**

В последние годы было синтезировано множество химических веществ, предположительно имеющих потенциал психотропных фармакологических соединений, причем наиболее часто они обладают противотревожным или анксиолитическим действием, например, вещество ПБИМ. Для исследования анксиолитического действия применяют различные виды конфликтного поведения-столкновения положительной (например, питьевой) и отрицательной (боязнь наказания) мотиваций, а также боязнь различных естественных факторов (например, высоты). Так как тревога - явление сложное, имеющее множество измерений, при ее изучении следует применять несколько методов, позволяющих оценить действие веществ на разные компоненты тревоги.

Наиболее популярными способами изучения противотревожного действия веществ являются методы конфликтной ситуации и приподнятого крестообразного лабиринта [Г.П. Востриков, 2002].

Целью данного раздела исследовательской работы являлось изучение анксиолитического действия вещества ПБИМ с помощью методов конфликтной ситуации и приподнятого крестообразного лабиринта. Работу проводили на беспородных белых крысах-самцах массой 200-260 г.

#### **4.3.1. Изучение влияния калиевой соли 2-[1-(1,1 – диоксоэтиланил – 3) бензимидазол-2-тио] уксусной кислоты на поведение крыс в конфликтной ситуации.**

Как известно, крысы контрольной группы в день опыта устремляются к поилкам, но, получив удар током, отказываются от попыток удовлетворить жажду. При этом они осуществляют  $80 \pm 66,88$  (без введения дистиллированной воды) и  $124,2 \pm 66,2$  (после введения дистиллированной воды) наказуемых взятий воды (0).

Феназепам в дозе 0,5 мг/кг оказывал анксиолитическое действие, которое проявлялось в увеличении числа наказуемых взятий воды до  $382,9 \pm 36,96$  (различие с контролем достоверно при  $P < 0,05$ ). Эффект феназепама сопровождается миорелаксантным действием, заметным, но неярко выраженным в этой дозе. Афобазол в дозе 5 мг/кг также оказывал анксиолитическое действие, увеличивая число наказуемых взятий воды до  $264,5 \pm 51,58$  (различие с контролем также достоверно). Афобазол, в отличие от феназепама, не оказывал миорелаксантного действия. Феназепам по выраженности антиконфликтного эффекта превосходил афобазол на 45 %. Вещество ПБИМ в дозе 2,5 мг/кг оказывает действие, сходное с действием феназепама и афобазола, то есть также увеличивает число наказуемых взятий воды до  $263,9 \pm 71,32$  (0, различие с контролем достоверно). В других дозах (5 и 10 мг/кг) вещество оказывает менее выраженное действие. В отличие от

феназепам, вещество ПБИМ не оказывает миорелаксантного действия (таблица 16).

Таблица 16

Влияние вещества ПБИМ на число наказуемых взятий воды в конфликтной ситуации у крыс

Группа	Доза, мг/кг	Число наказуемых взятий воды		
Контроль	абс чист	80	±	66,88
Контроль	дист в	124,2	±	66,2
Феназепам	0,5	382,9	±	36,96 *
Афобазол	5	264,5	±	51,58 *
ПБИМ	2,5	263,9	±	71,32 *
ПБИМ	5	174,4	±	54,95
ПБИМ	10	88,8	±	31,65

\*-различие с контрольной группой достоверно при  $P < 0,05$ .

#### 4.3.2. Изучение влияния калиевой соли 2-[1-(1,1 – диоксотетанил – 3) бензимидазол-2-тио] уксусной кислоты на поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте

Установлено, что крысы контрольной группы, будучи помещенными в центр приподнятого крестообразного лабиринта, пробыв некоторое время в нем, уходят в закрытые рукава лабиринта и проводят большую часть времени там. Изредка животные ненадолго выходят в открытые рукава и совершают там небольшое количество свешиваний. Такой тип поведения свидетельствует о высокой тревожности. Анксиолитики (и феназепам, и афобазол) увеличивают число выходов в открытые рукава лабиринта, время пребывания в них и число свешиваний. Это указывает на снижение тревожности крыс. Вещество ПБИМ в дозе 5 мг/кг оказывает сходные эффекты: увеличивает число выходов в открытые рукава лабиринта, время

пребывания в них, увеличивает число свешиваний. Следовательно, в этой дозе вещество ПБИМ также снижает тревожность крыс (оказывает анксиолитическое действие). При введении в других дозах (2,5 и 10 мг/кг) вещество оказывает менее выраженное действие (таблица 17).

В результате проведенной работы с помощью методов конфликтной ситуации и приподнятого крестообразного лабиринта была исследована возможная анксиолитическая активность вещества ПБИМ. Установлено, что вещество оказывает противотревожное (анксиолитическое) действие, сравнимое с эффектами эталонных анксиолитиков феназепама и афобазола, по обоим тестам. Анксиолитическое действие вещества ПБИМ не сопровождается характерным для бензодиазепиновых анксиолитиков (феназепам) миорелаксантным действием.

Можно предположить, что вещество ПБИМ имеет высокий потенциал в качестве анксиолитика, его исследование следует продолжить.

Таблица 17

Влияние вещества ПБИМ на поведение беспородных белых крыс в приподнятом крестообразном лабиринте.

Регистрируемый показатель	Контроль	Феназепам, 0,5 мг/кг	Афобазол 5 мг/кг	ПБИМ 5 мг/кг	ПБИМ 2,5 мг/кг	ПБИМ 10 мг/кг
Число выходов в открытые рукава	1.67± 1.21	4.33± 1.18 *	5.64±2.18 *	2.83± 1.72	1.00± 0.89	2.33± 2.25
Длительность пребыв. в откр. рукавах	9.55± 9.78	45.28± 15.26 *	41.44± 18.27 *	57.53± 45.86 *	13.55± 12.13	28.49± 8.5 *
Число заходов в закрытые рукава	4.33± 1.97	5.12± 2.37 *	7.49± 2.68 *	3.67± 1.51	4.67± 1.75	4.17± 1.17
Длительность пребыв. в закр. рукавах	139.32±19.74	89.36± 22.41 *	78.73± 23.48 *	62.55± 44.87 *	127.86± 24.31	113.27± 33.31
Число свешиваний	1.83± 1.47	14.39± 4.21 *	15.27± 7.17 *	9.00± 3.90 *	2.83± 2.23	8.00± 4.86 *
ЛП выхода из центра лабиринта	4.40± 3.38	6.19± 3.69	8.94± 6.18	7.41± 4.99	4.40± 3.68	6.10± 6.31

Примечание:

\*-различие с контрольной группой достоверно при  $P < 0,05$ .

### **4.3.3 Изучение влияния калиевой соли 2-[1-(1,1 – диоксоэтанамид – 3) бензимидазолил-2-тио] уксусной кислоты на процессы свободнорадикального окисления и нейроэтологические показатели при экспериментальном моделировании ПТСР**

Учитывая достаточно выраженный анксиолитический эффект производных бензимидазола, а также их прямое антиоксидантное действие, считаем целесообразным их использование для коррекции патохимических и поведенческих последствий при экспериментальном моделировании ПТСР.

С целью экспериментальной фармакологической коррекции основных проявлений ПТСР использовано ПБИМ, обладающее наиболее выраженным анксиолитическим и антиоксидантным действием: калиевая соль 2-[1-(1,1 – диоксоэтанамид – 3) бензимидазолил-2-тио] уксусной кислоты (ПБИМ). Опыты проводились на беспородных белых крысах, массой 120-180 гр. Животные были разбиты на 4 группы: 1- контроль, 2– ПТСР, 3 – ПБИМ(5 мг/кг); 4– ПТСР на фоне двукратного введения ПБИМ (5 мг/кг). Исследуемое вещество животным группы (4) вводили внутривентриально за 30 минут до начала воздействий, а также непосредственно после их окончания. Животные контрольной группы (1) и группы «ПТСР» (2) также внутривентриально получали эквивалентное количество стерильного физиологического раствора натрия хлорида на тех же этапах эксперимента.

### **4.3.4. Постстрессорные поведенческие расстройства и дисфункция ГГАС при экспериментальном моделировании ПТСР на фоне введения ПБИМ**

Как и в экспериментальной серии, проведенной ранее, при дополнительном введении животным ПБИМ в ходе моделирования ПТСР показано его анксиолитическое действие. Из данных таблицы 18 видно, что

Таблица 18

Проявления поведенческих расстройств при экспериментальном моделировании ПТСР на фоне введения ПБИМ

(M±m)

Показатель	Контроль (n=10)	ПТСР (n=10)	ПБИМ (n=10)	ПТСР+ПБИМ (n=10)
Латентный период захода в открытый рукав, сек	8,900±0,767	13,800±1,444 *	8,200±0,554	7,200±0,467 **
Время пребывания в открытых рукавах, сек	284,500±15,115	138,900±14,338 *	286,200±10,793	313,100±20,237 **
Время пребывания в закрытых рукавах, сек	317,100±18,090	461,100±14,338 *	313,800±10,793	286,900±20,237 **
Число заходов в открытые рукава	6,900±0,433	6,400±0,618	6,800±0,490	7,400±0,581
Число заходов в закрытые рукава	8,200±0,696	8,800±0,929	5,500±0,922 *	5,200±0,867 **
Число стоек	9,700±0,790	8,900±0,862	9,400±1,352	8,800±0,867
Число выглыдываний за пределы лабиринта (исследовательская активность)	9,400±0,792	10,200±1,083	9,100±1,080	8,900±1,622
Количество дефекаций	1,300±0,367	2,900±0,605 *	0,900±0,407	2,700±0,517
Индекс тревожности	0,555±0,032	0,633±0,040	0,570±0,024	0,564±0,035
* - статистически значимые отличия от контрольной группы. ** - статистически значимые отличия от группы «ПТСР»				

экспериментальное моделирование ПТСР на фоне введения ПБИМ привело к существенному ограничению основных показателей тревожности животных, регистрируемых в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Показатели, характеризующие пребывание животных в открытых и закрытых рукавах крестообразного лабиринта в группе «ПТСР+ПБИМ», находились на уровне соответствующих значений контрольной группы, которая не подвергалась стрессорным воздействиям.

Анксиолитическое действие препарата проявилось и при введении его интактным животным (группа «ПБИМ»): статистически значительно уменьшилось количество заходов в темные рукава лабиринта. Следует отметить, что исследуемое вещество не оказало существенного влияния на другой важный нейроэтологический показатель – индекс тревожности.

При исследовании функции ГГАС также выявлено протекторное действие ПБИМ. Двукратное введение препарата в ходе экспериментального моделирования ПТСР привело к ограничению постстрессорной гиперкортикостеронемии (таблица 19). Уровень кортикостерона при этом не достиг контрольных значений.

Таблица 19

Содержание АКТГ и кортикостерона в сыворотке крови при экспериментальном моделировании ПТСР на фоне введения ПБИМ

Показатель	Контроль (n=10)	ПТСР (n=10)	ПБИМ (n=10)	ПТСР+ПБИМ (n=10)
Кортикостерон, нмоль/л	446,34±49,393	224,933±35,264 *	505,636±45,427 *	322,733±25,934 **
АКТГ пг/мл	121,483±19,8 6	100,973±6,771	122,692±20,453	114,870±17,460
* - статистически значимые отличия от контрольной группы. ** - статистически значимые отличия от группы «ПТСР»				

Введение ПБИМ интактным животным привело к статистически значимому повышению содержания кортикостерона в крови животных. Данный эффект может быть связан с неспецифической активацией ГГАС вследствие введения препарата. Следует отметить, что подобного рода фармакологические эффекты характерны для многих адаптогенов и иммуномодуляторов (Арцимович Н.Г., 1996). Считается, что именно неспецифическая активация ГГАС лежит в основе повышения неспецифической сопротивляемости организма к широкому спектру вредных воздействий физической, химической и биологической природы при использовании данной группы препаратов. С точки зрения физиологии нейроэндокринной системы, адаптивный эффект в данном случае будет связан с так называемым препаративным действием глюкокортикостероидных гормонов, заблаговременная секреция которых позволяет сформировать основу адаптивных процессов на клеточном уровне, как бы подготавливая организм к воздействию стрессора () [Sapolsky, 2000].

Таким образом, дестабилизация ГГАС с последующим стойким гипокортицизмом, являющаяся основой для соматических осложнений ПТСР, существенно ограничивается на фоне введения ПБИМ.

#### **4.3.5. Проявления оксидативного стресса при экспериментальном моделировании ПТСР на фоне введения ПБИМ**

##### **Кровь.**

В данной серии экспериментов были воспроизведены основные проявления окислительного стресса, характерные для экспериментального ПТСР (таблица 20). Было выявлено увеличение содержания нитротирозина в сыворотке крови и прирост уровня карбонилированных белков. Антиоксидантные эффекты ПБИМ,

продемонстрированные ранее в опытах *in vitro*, подтверждены и в экспериментах *in vivo*. Несмотря на тенденцию к прооксидантным сдвигам, выявленным в крови интактных животных при введении ПБИМ (статистически незначимое увеличение продукции перекиси водорода), препарат существенно ограничивал уровни карбонилированных белков и нитротирозина при экспериментальном моделировании ПТСР (таблица 20).

### **Головной мозг.**

Как было показано выше, основными проявлениями окислительного стресса при экспериментальном моделировании ПТСР на уровне ЦНС является развитие так называемого нитрозативного стресса с одновременным усилением липопероксидации. Введение ПБИМ на фоне экспериментального стресса позволило ограничить интенсивность ключевых свободнорадикальных процессов в головном мозге (таблица 21).

Прежде всего, следует отметить существенный прирост общей антиоксидантной активности в головном мозгу при введении препарата интактным животным. При этом другие исследованные показатели не претерпели статистически значимых изменений (таблица 21). Следовательно, ПБИМ оказывает антиоксидантный эффект, регистрируемый и на уровне ЦНС. Более того, при экспериментальном моделировании ПТСР на фоне введения ПБИМ наблюдался еще более выраженный прирост общей антиоксидантной активности в гомогенатах головного мозга, превосходящий соответствующий показатель группы «контроль» в 5,5 раз. Возможно, именно ПБИМ – индуцированная активация антиоксидантной защиты в ЦНС является причиной существенного ограничения липопероксидации при моделировании ПТСР на фоне введения препарата:

Таблица 20

Проявления окислительного стресса в ткани головного мозга при экспериментальном моделировании ПТСР на фоне введения ПБИМ (M±m)

Показатель	Контроль (n=10)	ПТСР (n=10)	ПБИМ (n=10)	ПТСР+ПБИМ (n=10)
К (интенсивность генерации АФК)	0,306±0,024	0,303±0,020	0,324±0,021	0,318±0,021
Сульфгидрильные группы белков	1,941±0,169	1,764±0,095	1,938±0,137	1,939±0,190
Общая антиокислительная активность	2,432±0,332	2,741±0,428	2,424±0,320	2,217±0,265
Нитротирозин, нмоль/л	4,959±0,829	7,264±0,960 *	4,873±0,812	5,184±0,868 **
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл	0,114±0,015	0,140±0,021	0,112±0,016	0,118±0,017
Переокси, мкмоль/л	198,539±33,809	263,388±19,179 *	210,667±30,103	203,270±37,443 **
Продукты ПОЛ, нмоль/образец	2,418±0,339	2,247±0,473	2,439±0,382	2,486±0,421
Карбонилированные белки, пмоль/мг	79,217±10,105	200,341±28,146 *	74,637±8,508	97,231±10,266 **
АОРР, мкмоль/л	56,705±7,285	61,367±7,634	55,086±6,484	56,146±8,262
* - статистически значимые отличия от контрольной группы. ** - статистически значимые отличия от группы «ПТСР»				

Таблица 21

Проявления окислительного стресса в ткани головного мозга при экспериментальном моделировании ПТСР на фоне введения ПБИМ ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль (n=10)	ПТСР (n=10)	ПБИМ (n=10)	ПТСР+ПБИМ (n=10)
К (интенсивность генерации АФК)	0,214±0,023	0,233±0,029	0,209±0,016	0,248±0,034
Сульфгидрильные группы белков	1,732±0,411	2,204±0,151	1,558±0,202	3,552±0,510
Общая антиокислительная активность	1,499±0,104	2,554±0,281 *	3,144±0,397 *	8,262±1,144 **
Нитротирозин, нмоль/л	3,159±0,407	5,230±0,571 *	3,526±0,537	6,790±0,511
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл	0,244±0,035	0,221±0,043	0,180±0,019	0,253±0,054
Переокиси, мкмоль/л	173,363±34,673	248,672±32,936 *	186,849±51,4 54	424,131±49,728 **
Продукты ПОЛ, нмоль/образец	2,430±0,226	6,424±1,573 *	2,373±0,234	3,725±0,691 **
Карбонилированные белки, пмоль/мг	68,437±8,572	61,267±10,428	59,470±8,081	75,491±10,814
АОРР, мкмоль/л	44,683±7,376	51,386±8,221	54,769±7,878	39,181±6,984

\* - статистически значимые отличия от контрольной группы. \*\* - статистически значимые отличия от группы «ПТСР»

уровень продуктов ПОЛ в группе животных «ПТСР+ПБИМ» был существенно ниже соответствующего показателя группы «ПТСР» (таблица 20). Однако, исходя из полученных данных, нельзя считать антиоксидантный эффект ПБИМ в ЦНС однозначно доказанным. Несмотря на существенное ограничение прироста продуктов ПОЛ, введение ПБИМ на фоне ПТСР не привело к уменьшению содержания нитрозины, а генерация пероксида при этом увеличилась в 1,7 раза. При этом отмечена статистически незначимая тенденция к усилению интенсивности карбонилирования белков. Таким образом, моделирование ПТСР на фоне введения ПБИМ позволяет существенно ограничить процессы ПОЛ в ЦНС. При этом попытка фармакологической коррекции окислительного стресса в ЦНС не привела к снижению уровня нитрозативного стресса.

В целом данные экспериментального этапа работы свидетельствуют о целесообразности использования ПБИМ в качестве анксиолитического и антиоксидантного средства в профилактике комплексной терапии последствий боевого стресса, с одной стороны, и необходимости продолжения экспериментальной работы, направленной на поиск оптимальных схем фармакологической коррекции ПТСР с помощью ПБИМ.

Вторая часть экспериментального раздела изучению значению чувствительности к глюкокортикоидам, иммунного статуса при гипкинетическом стрессе.

Поскольку в настоящее время не существует универсальной экспериментальной модели, которая могла бы воспроизвести все основные черты ПТСР, принято подчёркивать какой конкретно признак ПТСР (депрессия, тревожность, фобии и т.д.) данная модель воспроизводит.

Согласно представлениям R. Yehuda (2007) и R. de Cloet (2006), существенной чертой ПТСР является повышенная чувствительность к

глюкокортикоидам. Глюкокортикоиды могут снижать уровень свободнорадикального окисления за счёт снижения активности ферментов генерирующих активные формы кислорода, например, моноаминоксидазы (Волчегорский И.А. и соавт., 2003). Имеются данные о способности стрессорных воздействий, со сниженной чувствительностью к глюкокортикоидам, увеличивать уровень липопероксидации в органах и тканях (Синицкий А.И., 2008; Бубнов Н.В., 2009). Это позволило нам предположить, что стрессорные воздействия с повышенной чувствительностью к глюкокортикоидам воспроизводят характерное для дисфорического типа ПТСР снижение свободнорадикального окисления.

Ранее было показано, что для различных интервалов гипокинетического стресса наблюдалась повышенная чувствительность к глюккортикоидам. Поэтому было проведено сопоставление изменения уровня липопероксидации и окисления белков при дисфорическом типе ПТСР и гипокинетическом стрессе.

#### **4.3.6. Состояние свободнорадикального окисления в иммунных органах при введении экзогенного глюкокортикоида и при гипокинетическом стрессе**

Для воспроизведения способности гипокинетического стресса повысить чувствительность к глюкокортикоидам, использовался тест чувствительности лимфоидной ткани к гипоплазирующему действию глюкокортикоидного препарата триамцинолона ацетонида (ТА).

Установлено, что на различных интервалах гипокинетического стресса от 1 до 30 дней повышается чувствительность вилочковой железы и костного мозга к гипоплазирующему действию глюкокортикоидного препарата триамцинолон ацетонида (ТА). Введение ТА нестрессированным животным вызывало отчётливую гипоплазию тимуса, селезёнки (табл. 22).

Таблица 22

Влияние гипокнетического стресса на количество ядросодержащих клеток в тимусе и селезенке

Показатель	1	2	3	4
	Контроль (n=6)	ГК 1 (n=6)	ТА (n=6)	ГК 1 + ТА (n=6)
ЯСК тимуса (x10 <sup>6</sup> клеток)	232,5±28,4	159,37±29,65	122,65±24,43*	107,81±12,46
ЯСКселезенки (x10 <sup>6</sup> клеток)	395,62±44,65	312,19±45,53	213,28±36,88*	244,69±48,81

\* – статистически значимые отличия от показателей контрольной группы.

Согласно данным проточной цитофлуориметрии в тимусе экзогенный глюкокортикоид вызывал усиление апоптоза, что проявлялось в увеличении содержания клеток, составляющих суб G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> пик (табл. 22). Одновременно наблюдалось угнетение пролиферации проявлявшееся в снижении содержания клеток S+G<sub>2</sub>+M пика.

Дополнительное введение экзогенного глюкокортикоидного препарата стрессированным животным привело к более выраженному снижению количества тимоцитов, как при 1-дневной (ГК<sub>1</sub>), так и при 30-дневной гипокинезии (ГК<sub>30</sub>). Причём на этих сроках повышенная чувствительность к глюкокортикоидам сопровождалась угнетением иммунного ответа (табл.23)

Таблица 23

Влияние триамсинолона-ацетонида и односуточной гипокинезии на уровень апоптоза и содержание покоящихся и пролиферирующих тимоцитов

Группы	n	ПИК М1	ПИК М2	ПИК М3
Контроль	8	6,07±1,24	79,09±2,36	14,52±2,0
ТА	8	39,85±6,5*	28,85±9,6	8,0±2,57*
ГК1 +ТА	8	46,02±2,62	12,54±3,58**	0,9±0,34**

Примечание. Клетки вступившие на путь апоптоза составили пик М1, покоящиеся клетки составили пик М2, активно делящиеся клетки составили пик М3. \* – статистически значимые отличия от показателей контрольной группы. \*\* – статистически значимые различия между группами «ТА» и «ГК1+ТА».

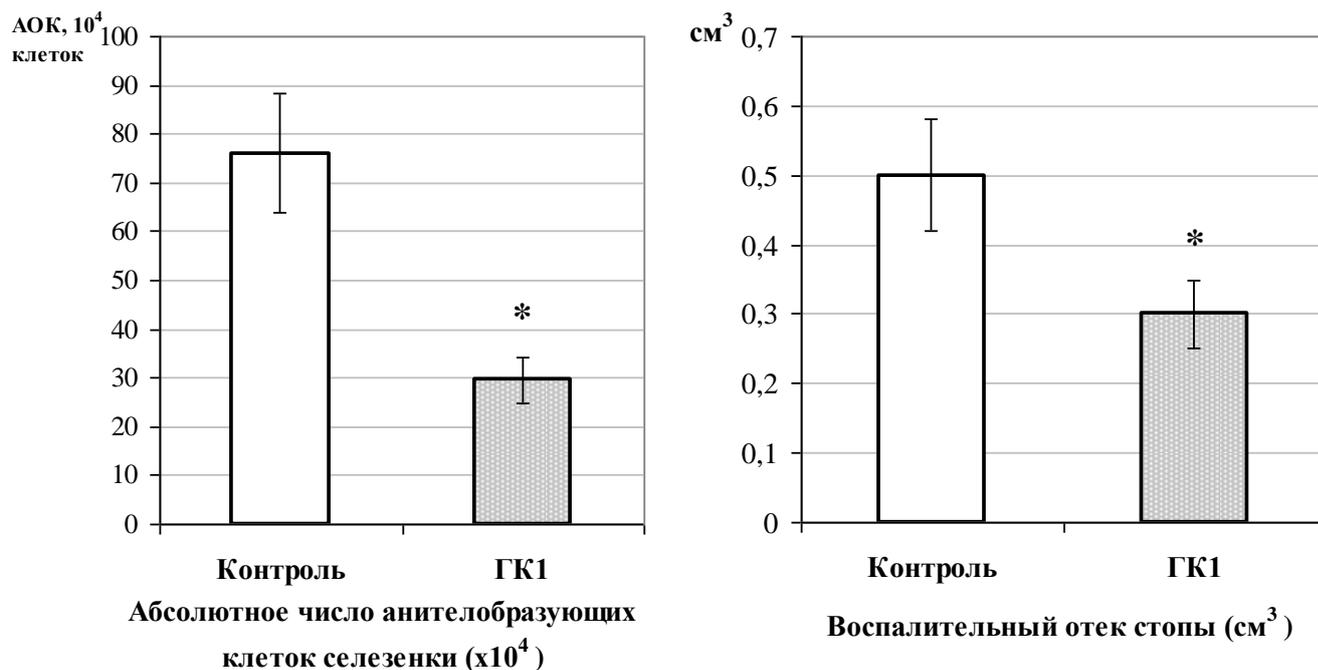


Рис. 40. Интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа через 24 часа после завершения гипокинезии

\* – статистически значимые отличия от показателей контрольной группы, U – критерий Манна – Уитни. ГК1 – гипокинезия 24 часа.

Результаты, полученные на этой модели стрессорных воздействий диаметрально противоположны полученным ранее данным, по соотношению между иммунным ответом и чувствительностью вилочковой железы к гипоплазирующему действию глюкокортикоидов периодических стрессорных воздействиях (Волчегорский И.А., 1998). В случае трёхкратного 1 часового иммобилизационного стресса с интервалом между воздействиями в 24 часа наблюдалось усиление Th-1 и Th-2 иммунного ответа и формирование повышенной устойчивости тимуса к гипоплазирующему действию ГА.

Таким образом, при различных вариантах стрессорных воздействий воспроизводятся реципрокные отношения между иммунным ответом и стрессорной реактивностью. При непродолжительной гипокинезии угнетение

клеточного звена иммунного ответа может быть связано со стрессорной регуляцией иммунопоэза. Следует отметить, что иммунопоэз в вилочковой железе предусматривает помимо пролиферации и дифференциации селекцию клонов прекурсоров иммунокомпетентных клеток. В настоящее время, иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов прежде всего связывают с угнетением пролиферации «двойных негативных тимоцитов» (CD4-/CD8-). Глюкокортикоиды являются важнейшими регуляторами численности популяции тимоцитов и процесса позитивной и негативной селекции. Причём они в небольшом количестве могут синтезироваться *in situ*. Вместе с тем глюкокортикоиды играют существенную роль в формировании как Th1 так и Th2 хелперов. Поэтому кортикостероиды вовлечены в формирование не только иммуносупрессивных, но и аутоиммунных расстройств, стрессорная природа которых в данный момент активно изучается.

Роль глюкокортикоидов в регуляции дифференцировки тимоцитов позволяет понять гипотеза взаимного антагонизма (*mutual antagonism*), согласно которой как связывание глюкокортикоидного рецептора с лигандом, так и связывание Т-клеточного рецептора (TCR) с комплексом МНС/пептид является апоптогенным для тимоцитов, но при совместной активации рецепторов, как в случае низкоавидной активации TCR происходит ан-тагонизм сигналов.

В случае высокоавидного связывания глюкокортикоиды не способны блокировать апоптогенный сигнал с TCR (Vacchio M.S., Ashwell J.D., 2000). Нарушение иммунного ответа при непродолжительной гипокинезии может быть связано с усилением в вилочковой железе процесса негативной селекции, вследствие потенцирования высокоавидного связывания комплекса МНС/пептид с TCR. В пользу этого предположения свидетельствует факт одновременного снижения выраженности реакции ГЗТ и уменьшения количества АОК после завершения гипокинетического воздействия.

Влияние 30-ти суточной гипокинезии на чувствительность тимоцитов к проапоптогенному действию ТА

Группы	Количество тимоцитов(*10 <sup>6</sup> кл)	Содержание апоптотирующих тимоцитов (величины субG <sub>1</sub> /G <sub>0</sub> пиков)	Содержание тимоцитов, находящихся в SG <sub>2</sub> M фазах (SG <sub>2</sub> M пик)	Содержание тимоцитов, находящихся в G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> фазах (G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> пик)
Контроль (n=5)	366,562±163,931	0,816±0,219	17,332±1,758	78,552±1,282
Триамцинолон ацетонид; (n=4)	165,62±68,00*	3,311±1,238*	7,943±1,296*	78,861±5,676
30-ти суточной гипокинезии 2 (n=5)	176,55±1,28 *	0,135±0,065*	12,5±0,9	85,877±0,827
30-ти суточная гипокинезия + триамцинолон ацетонид (n=7)	78,86±5,67	7,23±1,19**	3,444±0,795**	64,618±7,801

Примечание: Клетки вступившие на путь апоптоза составили пик M1, покоящиеся клетки составили пик M2, активно делящиеся клетки составили пик M3. \* – статистически значимые отличия от показателей контрольной группы. \*\* – статистически значимые различия между группами «ТА» и «ГК1+ТА».

Подобные изменения могут быть объяснены одновременным подавлением формирования клонов Th1 и Th2 хелперов либо исключительно за счёт глюкокортикоидзависимой индукции апоптоза, либо за счёт взаимного антагонизма глюкокортикоидных рецепторов с TCR.

Снижение пролиферативного потенциала лимфоидных клеток способствует индукции апоптоза. Глюкокортикоидзависимые механизмы

апоптоза ассоциированы с повышенной экспрессией глюкокортикоидных рецепторов (van den Brandt J. et al., 2007). Это положение особенно иллюстративно демонстрируют эксперименты, выполненные на крысах трансгенных по глюкокортикоидному рецептору с мутацией С656G, обуславливающей повышенное сродство к лиганду (Herold M.J. et al., 2006). Для этих животных характерны более высокие темпы апоптоза тимоцитов и нарушение созревания Т-лимфоцитов.

При этом незначительное количество Т-лимфоцитов оказалось способной к колонизации вторичных иммунных органов. Вероятно, глюкокортикоид-сенситизирующий эффект непродолжительной гипокинезии связан либо с увеличением плотности глюкокортикоидных рецепторов на тимоцитах, либо с увеличением их авидности.

В случае 1-дневной гипокинезии стрессорное усугубление глюкокортикоидзависимой гипоплазии сопровождалось четырёхкратным снижением содержания пролиферирующих тимоцитов при статистически недостоверной тенденции к увеличению содержания апоптотических клеток (табл. 23). Для 30 дневной гипокинезии дополнительное введение ТА привело к более выраженной индукции апоптоза и к более заметному угнетению пролиферативной активности в тимусе, по сравнению с нестрессированными крысами. Так, в группе «ГК30+ТА» по сравнению с группой «ТА» повышено содержание клеток суб G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> пика и снижено содержание клеток S+G<sub>2</sub>+M пика (табл. 23).

Таким образом, как на самых ранних, так и на самых поздних этапах гипокинетического стресса наблюдается повышение чувствительности тимуса к гипоплазирующему действию ТА. Следовательно, экспериментальное моделирование гипокинетического стресса позволяет воспроизвести такой атрибутивный признак ПТСР,

как повышенная чувствительность к глюкокортикоидам. В дальнейших исследованиях мы посчитали целесообразным ограничиться начальным этапом, так как при длительном гипокинетическом стрессе наблюдается усугубление дистрофических процессов в мышцах, что может существенно модифицировать метаболические процессы во внутренних органах.

Так, через 96 часов после завершения однодневного гипокинетического стресса, зарегистрировано снижение уровня свободнорадикального окисления в сыворотке крови (табл. 25), а также в вилочковой железе и в селезёнке (табл. 26).

В сыворотке крови снижено содержание гептанрастворимых шиффовых оснований при одновременном снижении содержания карбонилированных белков. Полученные результаты гомологичны сдвигам показателей свободнорадикального окисления, наблюдаемым при ПТСР.

Таблица 25

Переокисление липидов и карбонилирование белков в сыворотке крови при суточной гипокинезии и введении глюкокортикоидного препарата

Показатель	Контроль (n=5)	Гипокинезия (1 сут.) (n=9)	ТА (n=6)
Диеновые конъюгаты (гептановая фаза)	0,61±0,11	0,60±0,25	0,58±0,15 P <sub>1,3</sub> =0,015 U
Кетодиены и сопряжённые триены (гептановая фаза)	0,013±0,009	0,011±0,008	0,071±0,005 P <sub>1,3</sub> =0,015 U
Шиффовы основания (гептановая фаза)	0,0021±0,0001	0,0012±0,0001 P <sub>1,2</sub> =0,045 U	0,0019±0,0001
КДФГ основные, мМ/ г ткани	29,60±3,45	16,70±2,11 P <sub>1,2</sub> =0,034 U	17,71±2,41 P <sub>1,3</sub> =0,04 U

Примечание. P<sub>1,2</sub> P<sub>1,3</sub> статистически значимые отличия от показателей контрольной группы U-критерий Манна-Уитни.

Тенденция к снижению уровня свободнорадикального окисления воспроизвелась и по отношению к иммунным органам. В тимусе уменьшено содержание изопропанолрастворимых кетодиенов и сопряжённых триенов. В селезёнке уменьшено содержание окислительно модифицированных белков, а также гептанрастворимых диеновых конъюгатов.

В костном мозге базальный уровень свободнорадикального окисления не отличался статистически значимо от контрольных значений. Однако отмечено статистически значимое возрастание уровня  $Fe^{+2}$ /аскорбат Инду-цированного ПОЛ, что свидетельствует о росте окисляемости полярных липидов, благодаря повышению эффективности антиоксидантной защиты.

Таблица 26

Особенности свободнорадикального окисления в иммунных органах при суточной гипокинезии и введении глюкокортикоидного препарата

Показатель	Контроль (n=5)	Гипокинезия (1 сут.) (n=6)	ТА (n=6)
Кетодиены и сопряжённые триены (изопропанольная фаза) (тимус)	0,277±0,017	0,212±0,018 $P_{1,2}=0,028U$	0,196±0,008 $P_{1,3}=0,006U$
Диеновые конъюгаты (гептановая фаза) (селезёнка)	0,753±0,156	0,500±0,085 $P_{1,2}=0,047U$	0,362±0,045 $P_{1,3}=0,009U$
Диеновые конъюгаты (гептановая фаза) (костный мозг)	0,756±0,017	0,736±0,003	0,713±0,013 $P_{1,3}=0,028U$
Диеновые конъюгаты (изопропанольная фаза), индукция АК	1,105±0,004	1,111±0,025 $P_{1,2}=0,044WW$	1,123±0,012
КДФГ нейтральные, мМ/г ткани (тимус)	0,170±0,046	0,116±0,012	0,050±0,014 $P_{1,3}=0,049U$
КДФГ основные, мМ/г ткани (селезёнка)	3,878±0,399	1,833±0,138 $P_{1,2}=0,035U$	1,513±0,349 $P_{1,3}=0,009U$
КДФГ нейтральные, мМ/ клетка (костный мозг)	6,165±0,444	7,905±1,030	4,516±0,427 $P_{1,3}=0,028U$

$P_{1,2}$   $P_{1,3}$  статистически значимые отличия от показателей контрольной группы U-критерий Манна-Уитни .

Характерные для гипокинетического стресса изменения свободнорадикального окисления в иммунных органах сопоставимы по направленности с изменениями, наблюдаемыми после введения экзогенного глюкокортикоида.

В тимусе, после введения глюкокортикоидного препарата, также как и при гипокинетическом стрессе, наблюдалось снижение изо-пропанол-растворимых кетодиенов и сопряжённых триенов. Однако в отличие от стрессированных животных, введение экзогенного глюкокортикоида повлекло за собой помимо снижения липопероксидации ещё и снижение окисления белков. В селезёнке через 96 часов после введения ГА тоже наблюдалось снижение гептанрастворимых диеновых конъюгатов. Кроме того, у животных этой группы отмечено снижение содержания карбонилированных белков. Введение глюкокортикоидного препарата также сопровождалось снижением окисления белков в костном мозге. Одновременно в органе наблюдалось снижение содержания гептанрастворимых диеновых конъюгатов.

#### **4.3.7. Состояние свободнорадикального окисления в различных отделах головного мозга при гипокинетическом стрессе**

Установлено, что гипокинетический стресс сопровождался угнетением свободнорадикального окисления в исследованных отделах головного мозга (табл. 27). Так, в коре наблюдалось снижение содержания изо-пропанол растворимых диеновых конъюгатов и шиффовых оснований. В гиппокампе отмечено снижение содержания карбонилированных белков и гептанрастворимых диеновых конъюгатов. В среднем мозге наблюдалось снижение изопропанол-растворимых шиффовых оснований, а для продолговатого мозга характерно снижение гептанрастворимых шиффовых оснований. В мозжечке наблюдалось только снижение содержания карбонилированных белков. Полученные результаты свидетельствуют, что

в различных отделах головного мозга, так же как и в иммунных органах наблюдается снижение липопероксидации и окисления белков.

Таблица 27

Влияние гипокинетического стресса и ТА на показатели свободнорадикального окисления в некоторых отделах головного мозга

Показатель	Контроль (n=5)	Гипокинезия (1 сут.) (n=6)	ТА (n=6)
Шиффовы основания (изопропанольная фаза) (кора головного мозга)	0,080±0,004	0,044±0,005 <i>P<sub>1,2</sub>=0,044WW</i>	0,040±0,003 <i>P<sub>1,3</sub>=0,025U</i>
Диеновые конъюгаты (гептановая фаза) (гиппокамп)	0,297±0,028	0,196±0,038 <i>P<sub>1,2</sub>=0,047U</i>	0,378±0,058
Шиффовы основания (изопропанольная фаза) (средний мозг)	0,034±0,012	0,024±0,012 <i>P<sub>1,2</sub>=0,044WW</i>	0,041±0,011
Шиффовы основания (гептановая фаза) (продолговатый мозг)	0,291±0,021	0,211±0,023 <i>P<sub>1,2</sub>=0,016U</i>	0,147±0,072
Карбонилированные белки (гиппокамп)	2,762±0,193	1,961±0,261 <i>P<sub>1,2</sub>=0,047U</i>	2,936±0,483
Карбонилированные белки (средний мозг)	7,857±1,812	7,762±1,698	3,190±0,410 <i>P<sub>1,3</sub>=0,036U</i>
Карбонилированные белки (продолговатый мозг)	0,188±0,072	0,127±0,038 <i>P<sub>1,2</sub>=0,043U</i>	0,202±0,061
Карбонилированные белки (мозжечок)	0,100±0,008	0,084±0,011 <i>P<sub>1,2</sub>= 0,044WW</i>	0,105±0,008

Примечание. *P<sub>1,2</sub>* *P<sub>1,3</sub>* статистически значимые отличия от показателей контрольной группы U-критерий Манна-Уитни (статистическая обработка произведена с использованием критерия Манна-Уитни – U).

В коре головного мозга наблюдалось снижение содержания изо-пропанол растворимых диеновых конъюгатов и шиффовых оснований. В гиппокампе отмечено снижение содержания карбонилированных белков и гептанрастворимых диеновых конъюгатов. В среднем мозге наблюдалось снижение изо-пропанолрастворимых шиффовых оснований, а для продолго-

ватога мозга характерно снижение гептанрастворимых шиффовых оснований. В мозжечке наблюдалось только снижение содержания карбонилиро-ванных белков.

Полученные результаты свидетельствуют, что в различных отделах головного мозга, так же как и в иммунных органах наблюдается снижение липопероксидации и окисления белков. Характерные для гипокинетического стресса изменения свободнорадикального окисления в некоторых отделах головного мозга, в целом, сопоставимы по направленности с изменениями, наблюдаемыми после введения экзогенного глюкокортикоида.

В коре введение ТА нестрессированным животным привело к двухкратному снижению содержания шиф-фовых оснований. В гиппокампе введение глюкокортикоидного препарата нестрессированным животным сопровождалось снижением содержания гептанрастворимых шиффовых оснований. В среднем мозге введение ТА нестрессированным животным привело к снижению содержания карбони-лированных белков, а также изо-пропанол-растворимых шиффовых оснований. В мозжечке и продолговатом мозге введение экзогенного глюкокортикоида нестрессированным животным не сопровождалось статистически значимыми изменениями показателей липопероксидации и окисления белков.

## Заключение

Проведенные исследования позволили выявить соответствие структуры соматической патологии у лиц после боевого стресса с синдромом ПТСР в ближайший и острооченные периоды наблюдения. Для этого контингента характерно наличие ИБС, гипертонической болезни, атеросклероза, ожирения, панкреатита, нарушения углеводного обмена, функциональные нарушения печени, что соответствует данным зарубежной литературы (Jakovljevic M. et al., 2006; Kozaric-Kovachich D. et al., 2009).

Представленные данные свидетельствуют о том, что у лиц с дисфорическим типом ПТСР воспроизведены такие атрибутивные признаки ИБС, как рост показателя индекса массы миокарда, гипертрофия левого желудочка, изменение сегмента ST, увеличение размеров левого предсердия.

Традиционна точка зрения о том, что ПОЛ сыворотки/плазмы крови отражает ПОЛ в липопротеидных фракциях (Волчегорский И.А., Харченкова Н.В., 2004; Левин А.М., 2006). В наших исследованиях развитие гипертриглицеридемии и повышения уровня холестерина также наблюдалось на фоне сниженных темпов перекисления липопротеидных фракций. Вероятно, это связано с наличием при ИБС инсулинорезистентности. В частности имеются данные развития гипергликемии на фоне сниженного уровня перекисления липопротеидных фракций (El Maqadmi et al., 2006).

В наших исследованиях установлено, что развитие ПТСР сопряжено с увеличением показателей гуморального иммунитета. Особенно отчетливо эта тенденция проявлялась у лиц с тревожным типом ПТСР, у которых наблюдался более высокий уровень иммуноглобулинов. Интересно отметить, что повышенный уровень иммуноглобулинов наблюдался на фоне сниженного содержания В-лимфоцитов. Снижение содержания В-лимфоцитов может быть связано с их усиленным транзитом в лимфоузлы и в селезёнку. Полученные результаты могут свидетельствовать об активации

гуморального иммунного ответа, снижении функциональной активности макро-фагов и достаточно высоком риске развития аутоиммунных процессов.

Согласно литературным данным ПТСР наряду со сниженным уровнем кортизола, характеризуется повышенным уровнем чувствительности к глюкокортикоидам, а это может вызвать развитие инсулинорезистентности (Yehuda R., 2000; de Kloet R.S. et al., 2006; Schelling R., 2006; Strohle E., 2008; Metzger D. et al., 2008). Вероятно, с ростом инсулинорезистентности связаны характерные для этого типа ПТСР прирост АД, а также гиперхолестеринемия. Вместе с тем, повышенная чувствительность к глюкокортикоидам может вызвать развитие эндотелиальной дисфункции, что в свою очередь способствует повышению АД (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2009). При обсуждении полученных результатов следует принять во внимание перmissive эффект глюкокортикоидов по отношению к катехоламинам и другим гормонам. При тревожном типе ПТСР сниженный уровень кортизола может препятствовать реализации перmissive действия катехоламинов и это также может способствовать развитию гипертонической болезни. Развитию гипертонической болезни может способствовать и низкий уровень дегидроэпиандростерона, для которого характерны антиглюкокортикоидные эффекты (Maninger N. et al., 2009). В частности в присутствии дегидроэпиандростерона снижаются нейротоксичные эффекты кортикостерона по отношению к гиппокампу. Кроме того, низкий уровень дегидроэпиандростерона может способствовать развитию хронического панкреатита преимущественно при тревожном типе ПТСР, а также провоспалительных поражений печени преимущественно при дисфорическом типе, для которого характерен более высокий уровень кортизола и более низкий уровень дегидроэпиандростерона. На первый взгляд кажется парадоксальным наличие провоспалительных изменений в печени при повышенном уровне глюкокортикоидов–гормонов с широким спектром противовоспалительного действия, которые к тому же

используются в клинике для коррекции гепатитов. Тем не менее, именно глюкокортикоиды за счёт целого ряда опосредованных эффектов могут оказывать и провоспалительное действие. Например, для кортизола и кортикостерона известна способность усиливать проницаемость кишечной стенки для грамм-отрицательной флоры и продуктов её жизнедеятельности. В результате формируется поток антигенов/флогогенов, который попадает через воротную вену в печень и вызывает в ней воспалительный процесс (Зурочка А.В., 1984).

Несмотря на общепризнанную роль, свободнорадикального окисления в развитии деструктивных процессов на уровне отдельных клеток, а также тканей и органов, этот процесс в условиях ПТСР изучен гораздо хуже, чем при других стрессорных состояниях.

Необходимо отметить, что у лиц с ПТСР среди факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, помимо курения и злоупотребления алкоголем, присутствует и гиподинамия. Между тем низкий уровень двигательной активности приводит к снижению аэробных процессов, в том числе и свободнорадикального окисления (Белоусова Н.А., 1999). В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о негативных эффектах не только повышенного, но и сниженного уровня свободнорадикального окисления. Например, при ожоговой травме наибольшая выраженность тканевого поражения печени наблюдалась на фоне минимального содержания продуктов ПОЛ и максимального прироста активности АЛТ (Волчегорский И.А., 1993). Напротив, восстановление объёмной плотности гепатоцитов и купирование гиперферментемии протекают на фоне усиления ПОЛ в печени обожженных животных. В связи с этим необходимо обратить внимание на многочисленные данные, демонстрирующие значение липопероксидации для обновления фосфолипидного бислоя клеточных мембран.

Полученные в ходе исследования данные дают основание предполагать глюкокортикоидзависимый характер снижения свободнорадикального окисления при ПТСР. Для обоснования этого предположения было исследовано состояние свободнорадикального окисления при экспериментальных стрессорных воздействиях с повышенной чувствительностью к глюкокортикоидам, а также при введении экзогенного глюкокортикоидного препарата. В качестве критерия, по которому оценивалась чувствительность к глюкокортикоидам, была выбрана устойчивость иммунных органов к глюкокортикоидному препарату кеналогу (тримцинолон ацетонид) (Волчегорский И.А. и соавт., 2000).

Впервые с помощью «кенолового теста» В.Э. Цейликманом и соавторами (2003) продемонстрирована повышенная чувствительность к экзогенному глюкокортикоиду при гипокинетическом стрессе. Однако в этих исследованиях отсутствовали данные по соотношению между ПОЛ и окислением белков. В другой серии экспериментов установлено, что стрессорные исследования со сниженной чувствительностью к глюкокортикоидам характеризуются усилением липопероксидации (Волчегорский И.А. и соавт., 2003). Механизм развития этого феномена определяется активацией фермента моноаминоксидазы, генерирующего  $H_2O_2$  и активность которого подавляется глюкокортикоидами. Причём ингибитор MAO-B селегенил полностью предупреждал стрессорную активацию ПОЛ (Цейликман В.Э. и соавт., 2009). Вполне возможно, что обнаруженное нами при гипокинетическом стрессе угнетение свободнорадикального окисления также связано с глюкокортикоидзависимой супрессией MAO-B. В пользу предположения о глюкокортикоидзависимом характере угнетения свободнорадикального окисления при гипокинетическом стрессе свидетельствует высокая гомология полученных результатов с данными по ГА-зависимым изменениям липопероксидации и окисления белков в исследованных иммунных органах и отделах головного

мозга. Наши исследования впервые показали, что угнетение свободнорадикального окисления в этот промежуток времени не ограничивается липопероксидацией, и распространяется ещё и на окисление белков. В связи с этим уместно отметить, что глюкокортикоиды обладают способностью снижать уровень окисления белков.

Сопоставление полученных результатов с клиническими наблюдениями пациентов с отсроченными проявлениями ПТСР выявили гомологию между снижением уровня свободнорадикального окисления при дисфорическом типе ПТСР и при экспериментальном гипокинетическом стрессе (табл. 28).

Таблица 28

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 изучаемых показателей; ↑ – увеличение значения изучаемых показателей; ± – отсутствие статистически значимых изменений.

Интересно отметить, что в сыворотке крови лиц с ПТСР также как и при экспериментальном моделировании стресса с повышенной чувствительностью к глюкокортикоидам наблюдалось снижение содержания гептанрастворимых шиффовых оснований. После введения ТА в сыворотке крови наблюдалось снижение содержания других гептанрастворимых продуктов ПОЛ, а именно диеновых конъюгатов и гептанрастворимых кетодиенов и сопряжённых триенов. Тем не менее, во всех рассматриваемых

случаях в крови наблюдалось снижение содержания карбонилированных белков. Следует отметить, что, несмотря на то, что в большинстве исследованных органах наблюдалась универсальная тенденция снижения уровня свободнорадикального окисления, её конкретные проявления имели органоспецифический характер, проявлявшийся в снижении одних продуктов свободнорадикального окисления в одном органе и других продуктов в другом органе. В целом полученные экспериментальные данные по уровню свободнорадикального окисления полностью согласуются только с данными, касающимися дисфорического типа ПТСР. Напротив, у лиц с тревожным типом ПТСР наблюдалось усиление свободнорадикального окисления на фоне более низкого содержания кортизола.

Данные различия особенно важно учитывать в случае использования антиоксидантных препаратов для коррекций нарушений психосоматического статуса.

Подводя итоги проведенных исследований, следует отметить, что при планировании реабилитационных мероприятий у лиц с ПТСР после боевого стресса необходимо учитывать его тип. Так, гипертоническая болезнь (62,5%), метаболический синдром (32,5%), а также хронический панкреатит (60,0%) чаще встречается 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.

Синдром посттравматических стрессовых расстройств у комбатантов приводит к дисфункции надпочечников, при отсроченных его проявлениях не затрагивает ось гипоталамус – гипофиз-щитовидная железа, тогда как при острых проявлениях ПТСР наблюдается классическая картина биохимических проявлений стресса (стойкая гипокортикостеронемия, усиление окислительной модификации белков плазмы крови, активация

липопероксидации и нитрозативного стресса), что подтверждается экспериментом при экспозиции с хищником.

Для ПТСР характерно снижение содержания циркулирующих молекулярных продуктов перекисного окисления липидов и карбонилированных белков. Тем не менее, снижение содержания продуктов липопероксидации, выявленное при обследовании лиц с посттравматическим стрессовым расстройством нельзя считать прогностически и диагностически значимым, поскольку у комбатантов без признаков посттравматического стрессового расстройства наблюдаются аналогичные изменения.

Значительное усиление уровня окислительных модификаций белков при посттравматическом стрессовом расстройстве, сопровождающееся существенным приростом маркеров глубокого и необратимого окислительного повреждения их структуры, может являться прямым следствием поражения структур головного мозга, в первую очередь – гиппокампа. Поэтому уровень окислительной модификации белков при посттравматическом стрессовом расстройстве может быть использован как биомаркер развития психосоматических заболеваний.

Экспериментальный (гипокинетический) стресс вызывает изменения уровня свободнорадикального окисления, проявляющиеся в снижении содержания в сыворотке крови молекулярных продуктов перекисного окисления липидов и карбонилированных белков, а введение экзогенного глюкокортикоида триамцинолона ацетонида сопровождаются снижением уровня свободнорадикального окисления в вилочковой железе, селезёнке и в различных отделах головного мозга.

В ходе серии экспериментов по использованию производных бензимидазола для коррекции посттравматического стрессового расстройства на модели экспозиции с хищником показано, что выраженность дестабилизации гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы, уровень карбонилированных белков плазмы крови, а также выраженность

постстрессорных нейроэтологических изменений существенно ограничивается на фоне введения производных бензимидазола. Это свидетельствует о целесообразности дальнейшего поиска оптимальных схем комплексной профилактики и терапии посттравматического стрессового расстройства с использованием производных бензимидазола в военно-медицинской практике как анксиолитического и антиоксидантного средства.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверин, С.В. Медико-психологическая реабилитация сотрудников органов внутренних дел с применением комплексных программ физиотерапии / С.В. Аверин, Н.П. Аверина, Н.С. Караваев // Медицинский вестник МВД. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 56-60.

2. Адериho, К.Н. Состояние иммунной системы и частота встречаемости соматической патологии у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с ишемической болезнью сердца // Здоровоохранение. – 2003. – № 9. – С.15–17.

3. Алексеев, Е.Н. Состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» при кардиомиопатиях и влияние на нее теста с динамической физической нагрузкой: дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2002. – 166 с.

4. Алхутова, Н.А. Клинико-лабораторные критерии ускорения темпов старения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: дис. ... канд. биол. наук. – СПб., 2005. – 114 с.

5. Амелина, О.В. Особенности течения артериальной гипертензии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и пути оптимизации их диспансерного наблюдения: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 110 с.

6. Активность ферментов антиоксидантной защиты и окисление мембранных белков эритроцитов при некоторых патологиях беременности / Н.М. Козлова, Л.П. Касько, А.Г. Кутько [и др.] // Известия НАН Беларуси. Сер.: Медицинские науки. – 2010. – № 3. – С. 97-101.

7. Алферов, П.К. Типы индивидуальных реакций на стресс и их трансформации у больных артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Алферов Петр Константинович. – Курск, 2008. – 22 с.

8. Анализ нарушений обменных процессов у сотрудников МВД с психосоматическими расстройствами в отдельном периоде после участия

в боевых действиях / Е.Д. Пятибрат, С.Г. Цикунов [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2012. – № 1. – С. 54-56.

9. Апчел, В. Стресс и стрессустойчивость человека / В.Я. Апчел, В.Н. Цыган. – СПб., 1999. – 69 с.

10. Артериальные гипертонии у сотрудников правоохранительных органов: современные подходы к диагностике, лечению, профилактике и военно-врачебной экспертизе / А.Ж. Мишкин, О.В. Евдокимова, К.В. Седых, Л.П. Шитикова // Актуальные вопросы кардиологии. – Тюмень, 2002. – С. 101-102.

11. Балдецкий, А.А. Военно-врачебная экспертиза при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: метод. рекомендации МВД РФ / А.А. Балдецкий, С.В. Горбунова, Т.Е. Мельникова. – М., 2004. – 19 с.

12. Бажан, Е.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у лиц, подвергшихся влиянию экстремальных факторов / Е.В. Бажан // Врачеб. дело. – 1998. – № 8. – С. 47–51.

13. Близнюк, А.И. Соматические и психологические аспекты здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС/А.И. Близнюк, С.С. Корытько// Мед. новости.– 2000. – № 1.– С. 3–10.

14. Бронский, В.И. Социально-стрессовые расстройства и предпосылки реабилитации взрослого населения в отдаленном периоде Чернобыльской катастрофы: автореферат дис. ... д-ра. мед. наук – СПб., 2005. –42 с.

15. Бубнов, Н.В. Чувствительность к глюкокортикоидам и состояние прооксидантных и антиоксидантных систем в условиях анксиогенного стресса: дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2009. – 119 с.

16. Бундало, Н.Л. Хроническое посттравматическое стрессовое расстройство – Красноярск: КрасГМУ, 2009. – 349 с.

17. Бурмистрова, Е. К. Прогнозирование артериальной гипертензии у лиц, подверженных хроническим стрессовым ситуациям / Е.К. Бурмистрова, А. И. Глушаков // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья / РАМН. – 2006. – Вып. 2. – С. 58–59.

18. Белов, В.Г. Совершенствование профессионального психологического отбора и профориентационных мероприятий в системе Министерства внутренних дел / В.Г. Белов, Н.А. Белевич, Ю.А. Парфенов // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2010. – Т. 65, № 7. – С. 6

19. Беспалюк, Г.Н. Морфофункциональный анализ и коррекция состояния внутренних органов и крови при отравлении карбофосом: дис. ... канд. мед. наук: 03.00.25 / Беспалюк Георгий Николаевич. – М., 2005. – 127 с.

20. Биология окиси азота / С.Я. Проскурянов, В.Г. Скворцов, А.И. Иванников, А.Г. Конопляников // Успехи современной биологии. – 1999. – № 4. – С. 380-395.

21. Бодров, В.А. Информационный стресс: учебное пособие для вузов / В.А. Бодров. – М.: ПЕРСЭ, 2000. – 352 с.

22. Бодров, В.А. Проблема преодоления стресса. Ч. 1: "COPING STRESS" и теоретические подходы к его изучению / В.А. Бодров // Психологический журнал. – 2006. – Т. 27, № 1. – С. 122-133.

23. Бодров, В.А. Психологический стресс: процессы, ресурсы, стратегии и стили преодоления / В.А. Бодров // Психотерапия. – 2005. – № 11. – С. 28-33.

24. Болдырев, А.А. Введение в биохимию мембран / А.А. Болдырев. – М.: Высшая школа, 1986. – 112 с.

25. Болевич, С.Б. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты) / С.Б. Болевич. – М.: Медицина, 2006. – 256 с.

26. Бурлачук, Л.Ф. Психодиагностика: учебник для вузов / Л.Ф. Бурлачук. – СПб.: Питер, 2006. – 351 с.

27. Вейн, А.М., Стресс, депрессия и психосоматические заболевания / А.М.Вейн, О.В.Воробьева, Г.М.- М., 2003.– 116с.

28. Влияние анксиогенного стресса на чувствительность к глюкокортикоидам, толерантность к глюкозе и устойчивость к диабетогенному действию аллоксана у крыс / И.А. Волчегорский, В.Э. Цейликман, С.А. Шип [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2002. – № 6.– С. 41–44.

29. Влияние депренила на свободнорадикальное окисление в головном мозге крыс при иммобилизационном стрессе / В.Э. Цейликман, А.И. Синицкий, К.А. Поярков, Е.В. Вожаев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 12. – С. 615–616.

30. Волошин, В.М. Клиническая типология посттравматических стрессовых расстройств и вопросы дифференцированной психофармакотерапии / В.М. Волошин // Психиатрия и психофармакология. – 2001. – Т. 3., № 4. – С. 125–129.

31. Волчегорский, И.А. Модифицированный метод спектрофотометрического определения активности моноаминоксидазы с бензиламином в качестве субстрата / И.А. Волчегорский, Н.А. Скобелева, Р.И. Лифшиц // Вопр. мед. химии. – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 86–89.

32. Волчегорский, И.А. Неспецифическая регуляция адаптивных процессов при термических ожогах и некоторых других экстремальных состояниях: дис. .... д-ра мед. наук. – Челябинск, 1993. – 609 с.

33. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13-19.

34. Влияние нервно-психического напряжения на репродуктивную функцию женщин молодого возраста / Н.В. Шевчик, В.М. Зуев, А.Б. Леонова, В.В. Чубаровский // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 27-30.

35. Влияние острого и многократного умеренного стресса на нарушения реактивности лимфатических сосудов брыжейки крыс при воспалении / Б.А. Умарова, Т.В. Лелекова, Г.Н. Копылова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 12. – С. 604-607.

36. Влияние пролонгированных экстремальных ситуаций на эпидемиологию и клинику язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки среди сотрудников полиции / А.Г. Шогенов, А.М. Муртазов, Э.Р. Ашхотов [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2012. – № 2. – С. 30-35.

37. Военно-экологическая характеристика профессиональной деятельности танкистов в горной местности / В.А. Шабалин [и др.] // Военная медицина в локальных войнах и вооруженных конфликтах: матер. Всерос. науч. конф. – СПб.: Айсинг, 2009. – С. 174-176.

38. Востриков, Г.П. Роль наследственных факторов в этиологии хронического дуоденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Г.П. Востриков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – № е2. – С. 9-12.

39. Гамаюнова, А.В. Семья и профессия как социально-психологические системы, специфика взаимодействия (по материалам социологического исследования в Волчихинском отделе МВД полиции, Алтайский край) / А.В. Гамаюнова, С.Г. Чудова // Современная

психология: матер. II междунар. науч. конф. – Пермь: Меркурий, 2014. – С. 21-23. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов н/Д., 1977. – 120 с.

40. Гольдберг, Е.Д. Методы культуры тканей в гематологии / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, В.П. Шахов. – Томск, 1992. – 278 с.

41. Горизонтов, П.Д. Стресс и система крови / П.Д. Горизонтов, О.И. Белоусова. М.И. Федотова. – М.: Медицина, 1983. – 120 с.

42. Горкин, В.З. Система аминоксидаз: современные достижения в исследовании природы, функции и их нарушении / В.З. Горкин, Л.Н. Овчинникова // Вопр. мед. химии. – 1993. – № 4. – С. 2–10.

43. Горностаева, А.Б. Метаболические особенности адренореактивности при стрессорных воздействиях с различным характером адаптационных стратегий: дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2008. – 135 с.

44. Григорьев, И.И. Иммунотропные эффекты хронического стресса и чувствительность лейкоцитарного звена системы крови к действию интерлейкина 1  $\beta$ : дис. ... канд. биол. наук. – Челябинск, 2007. – 140 с.

45. Григорьева, М.В. Оценка системы иммунитета у участников ликвидации последствий аварии на чернобыльской АЭС в отдаленном периоде / М.В. Григорьева // Вест. Урал. мед. акад. науки. – 2010. – № 2. – С. 119-120.

46. Гизатуллин Т.Р.. Психосоматические компоненты боевого стресса и их патогенетическая коррекция (клинико-экспериментальное исследование). Дисс. на соиск. уч. степени доктора мед.наук. Санкт - Петербург- 2016, 403 с.

47. Горобец, Т.Н. Стресс: сущность, функция, значение / Т.Н. Горобец, О.И. Жданов // Мир психологии. – 2008. – Т. 56, № 4. – С. 45-54.

48. Гремлинг, С.Е. Практикум по управлению стрессом / С.Е. Гремлинг, С.М. Ауэрбах. – СПб.: Прогресс, 2002. – 235 с.

49. Давыдович М.Г., Павлов В.Н., Катаев В.А., Гильманов А.Ж., Башарова Г.Р., Гизатуллин Т.Р., Бояринова Н.В., Габбасов А.Р. Заболевания щитовидной железы: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика, оксидативный стресс. Уфа: 2014. – 204 с.

50. Динамика активности моноаминоксидазы Б и ферментов антиоксидантной защиты головного мозга в процессе постнатального развития человека / И.А. Волчегорский, Н.В. Малиновская, О.В. Шумелева, С.Е. Шемяков // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 8. – С. 158–166.

51. Динамика содержания продуктов ПОЛ и окислительной модификации белков на этапах постнатального развития человека / И.А. Волчегорский, Н.В. Малиновская, О.В. Шумелёва, С.Е. Шемяков // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – Т. 44, № 8. – С. 159–169.

52. Домененко, Н.А. Взаимосвязь стресса и рецидивирования ЯБЖ и ДПК у военнослужащих / Н.А. Домененко // Гастро-2004: матер. 9-го Славяно-Балтийского науч. форума. – СПб., 2004. – С. 65-67.

53. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток: физиологические и клинко-биохимические аспекты / Е.Е. Дубинина. – СПб.: Медпресса, 2006. – 400 с.

54. Дубинина, Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е.Е. Дубинина // Вопр. мед. химии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561–581.

55. Дьяченко, М.И. Психологический анализ боевой деятельности советских воинов: дис. ... д-ра психол. наук: 19.00.01 / Дьяченко, М.И. – М.: ВПА, 1969. – 304 с.

56. Дюк, В.А. Обработка данных на ПК в примерах / В.А. Дюк. – СПб.: Питер, 1997. – 240 с.

57. Заградская О.В. Клинико-метаболические аспекты отдаленных последствий действия радиации у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих ИБС: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2002. – 25 с.

58. Зависимость функциональных эффектов продуктов ПОЛ от их содержания в организме / Е.И. Львовская, Д.А. Дятлов, Н.М. Григогрьева, Е.Д. Пушкарев. – Челябинск, 2005. – 170 с.

59. Зайчик, А.Ш. Основы общей патологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб., 1999. – 687 с.

60. Заяц, А.Ф. Анализ клеточного состава периферической крови у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС / А.Ф. Заяц, В.В. Оболонкин // Мат. междунар. Конф. молодых учёных и студентов «Сахаровские чтения 2001 года: эколог. Пробл. XXI века». – Минск: «Триолета», 2001. – С. 162–163.

61. Ибрагимова, Н.В. Исследование количества ядрышек в ядрах лимфоцитов периферической крови у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Цитология. – 2001. – Т. 43, № 10. – С. 941–943.

62. Иваницкий, А.М. Синтез информации в ключевых отделах коры как основа субъективных переживаний / А.М. Иваницкий // Журнал высшей нервной деятельности. – 1997. – Т. 47, № 2. – С. 209–227.

63. Иммунодиагностика и иммунотерапия в лечебных учреждениях Вооруженных сил Российской Федерации: методическое пособие. – СПб.: ВМедА, 2011. – 176 с.

64. Ичитковкина, Е.Г. Клинико-диагностические аспекты боевой психической травматизации полицейских спецподразделений / Е.Г. Ичитковкина, М.В. Злоказова // Медицинский вестник МВД. – 2013. – № 1. – С. 68–73.

65. Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония и метаболический синдром у сотрудников органов внутренних дел / А.Г. Шогенов, А.М. Муртазов [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2011. – № 5. – С. 14-18.

66. Карпов, А.М. Самозащита от стресса / А.М. Карпов. – Казань: Медицина, 2003. – 68 с.

67. Климов, А.Н. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения: руководство для врачей / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб.: Питер, 1999. – 505 с.

68. Кулинский, В.И. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях – резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов / В.И. Кулинский, И.А. Ольховский // Успехи совр. биологии. – 1992. – № 6. – С. 697–714.

69. Коропчевский, А.А. Психология войны / А.А. Коропчевский. – СПб.: издание М.М. Ледерле. 1892. – 39 с.

70. Линдауэр, Р.Й.Л. Нейробиология посттравматического стрессового расстройства / Р.Й.Л. Линдауэр, И.В.Е. Карльер, Б.П.Р. Герсонс // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 1. – С. 146-150.

71. Литвинов, Н.Н. Профилактика нарушений здоровья человека, обусловленных антропогенным химическим стрессом / Н.Н. Литвинов // Вопросы питания. – 2003. – № 3. – С. 16-20.

72. Лифшиц, В.Б. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение: учебное пособие для врачей / В.Б. Лифшиц, Р.К. Ситдыков. – М.: МВД России, 2003. – 44 с. Любченко П.Н. и др. Некоторые клинико-цитогенетические сопоставления у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдалённом периоде // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2001. – Т.46, №3. – С. 17–21.

73. Львовская, Е.И. Нарушение процессов липидной пероксидации при термической травме и патогенетическое обоснование лечения антиоксидантами из плазмы крови: дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 1998. – 261 с.

74. Малкина-Пых, И.Г. Экстремальные ситуации / И.Г. Малкина-Пых. – М.: Эксмо, 2005. – 960 с.

75. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.

76. Меерсон, Ф.З. Концепция долговременной адаптации. – М.: Дело, 1993. – 137 с.

77. Меерсон, Ф.З. Развитие суперрезистентности к гипоксической гипоксии под влиянием адаптации к кратковременным стрессорным воздействиям / Ф.З. Меерсон, Т.Г. Миняйленко, В.П. Пожаров // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – № 3. – С. 45–47.

78. Медико-психологическая коррекция специалистов «силовых структур»: методическое пособие / под ред. А.Б. Белевитина. – СПб.: Айсинг, 2010. – 268 с.

79. Медицинская реабилитация раненных и больных / под ред. Ю.Н. Шанина. – СПб: Специальная литература, 1997. – 960 с.

80. Модели и методы изучения экспериментальных эмоциональных стрессов / отв. ред. Ю.А. Перов. – Волгоград, 1977. – 343 с.

81. Молодавкин, Г.М. Многоканальная установка для поиска транквилизаторов и изучения механизмов их действия по методу конфликтной ситуации / Г.М. Молодавкин, Т.А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1995. – Т. 58, № 2. – С. 54-56.

82. Морозов, Д.В. Актуальные вопросы состояния здоровья сотрудников специальных подразделений милиции / Д.В. Морозов, А.В. Каляев, Г.В. Шутко // Медицинский вестник МВД. – 2008. – № 3. – С. 1-4.

83. Морозов, Д.В. Организационные вопросы профессионального психологического отбора и медико-психологического сопровождения деятельности органов внутренних дел Российской Федерации / Д.В. Морозов // Медико-психологические аспекты обеспечения органов внутренних дел Российской Федерации: матер. выступлений участников Всерос. науч.-практич. конф. – М., 2008. – С. 4-10.

84. Морозов, Д.В. Язвенная болезнь - оборотная сторона стресса / Д.В. Морозов, А.В. Коньков // Медицинский вестник МВД. – 2011. – № 4. – С. 25-28.

85. Мякотных, В.С. Стресс-индуцированные расстройства / В.С. Мякотных, М.Н. Торгашев; под ред. М.М. Дьяконова. – СПб., 2015. – 216 с.

86. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Менщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.]. – М.: Слово, 2006. – 556 с.

87. Окнин, В.Ю. Проблема утомления, стресса и хронической усталости / В.Ю. Окнин // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, №5. – С. 276-279.

88. Оксидантный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство / под ред. О.Г. Хурцилавы, Н.Н. Плужникова, Я.А. Накатиса. – СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. – 340 с.

89. Олдендерфер, М.С. Кластерный анализ / М.С. Олдендерфер, Р.К. Блэшфилд // Факторный, кластерный и дискриминантный анализ: пер. с англ. / Дж.-О. Ким, Ч.У. Мьюллер, У.Р. Клекка [и др.]; под ред. И.С. Енюкова. – М.: Финансы и статистика, 1989. – С. 139-210.

90. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод её определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1995. – № 41. – С. 24–26.

91. Организационные и клиничко-патофизиологические аспекты совершенствования медицинского обеспечения ветеранов войн, проживающих в провинции / К.Н. Мовчан, В.Н. Цыган, А.Н. Ткаченко, М.Т. Хабибулин. – СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. – 132 с.

92. Особенности микроциркуляторной картины у лиц с гиперхолестеринемией и артериальной гипертонией / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова, М.А. Секисова, Ж.В. Терехова // Российский национальный конгресс кардиологов стран СНГ. – М., 2007. – С. 50-51.

93. Пажильцев, И.В. Психологические особенности личности сотрудников спецподразделений МВД России - участников контртеррористической операции на Северном Кавказе и их психотерапевтическая коррекция: автореф. дис. ... канд. дис.: 05.26.02; 19.00.04 / Пажильцев Илья Владимирович. – СПб., 2007. – 19 с.

94. Панин, Л.Е. Усенго Г.А. Тревожность, адаптация, и донозологическая диспансеризация. Новосибирск, 2004. – 315с.

95. Парцерняк, С.А. Вегетозы: болезни стресса: учебное пособие / С.А. Парцерняк, П.И. Юнацкевич. – СПб.: Сентябрь, 2002. – 424 с.

96. Пахомов, С.М. Некоторые медико-социальные последствия аварии на Чернобыльской АЭС / С.М. Пахомов // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С. 88-91.

97. Перекисное окисление и стресс / В.А. Барабой, И.И. Брехман, В.Г. Голотин [и др.]. – СПб.: Наука, 1992. – 148 с.

98. Посттравматические стрессовые нарушения у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / Н.В. Тарабрина, Е.О. Лазебная, Е.В. Петпрухин [и др.] // Чернобыльский след: медико-

психологические последствия радиационного воздействия. – М., 1996. – С. 192–237.

99. Проблемы индивидуальности и изменение синдрома неспецифической активности под воздействием малых доз радиации / Т.Ф. Базылевич, В.Г. Асеев, М.В. Бодунов [и др.] // Чернобыльский след: медико-психологические последствия радиационного воздействия. – М.: Вотум, 1992. – С. 155–178.

100. Программа психологической помощи сотрудникам и военнослужащим, осуществляющим контртеррористические мероприятия в Северо-Кавказском регионе / МВД РФ, Главное управление кадров; Медицинское управление. – М., 2001. - 564с.

101. Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях / Б.Р. Гельфанд, В.А. Гурьянов, А.Н. Мартынов [и др.] // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 464-467.

102. Психологическая подготовка воинов как составная часть процесса боевой учебы // Психология и педагогика профессиональной деятельности офицера / Б.П. Бархаев, А. Караяни, В. Перевалов, И. Сыромятников. – М.: Воениздат, 2009. – С. 65-73.

103. Психологическое обеспечение деятельности личного состава ОВД в экстремальных условиях (на опыте психологического обеспечения в период вооруженного конфликта в Чеченской Республике) / И.О. Котенев, Н.В. Андреев, Н.Г. Хохлова, С.В. Долгополов. – М.: Академия МВД России, 1997. – 58 с.

104. Пушкарев А. Л., Доморацкий В. А., Гордеева Е. Г. Посттравматическое стрессовое расстройство: диагностика, психофармакотерапия, психотерапия //М.: Изд-во Института психотерапии. – 2000. – Т. 200. – С. 128.

105. Пшенникова, М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии (продолжение) / М.Г. Пшенникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2001. – № 1. – С. 26-31.

106. Рубанова, М. П. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией и экспериментальных животных при стрессе / М. П. Рубанова, В. Р. Вебер, С. В. Жмайлова ; Федер. агентство по образованию, Новгород. гос. ун-т им. Ярослава Мудрого [и др.]. - Великий Новгород : НовГУ им. Я. Мудрого, 2008. - 190 с.

107. Руководство по реабилитации лиц, подвергшихся стрессорным нагрузкам / под ред. В. И. Покровского. – М.: Медицина, 2004. – 400 с.

108. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

109. Рылова, М.Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте / М.Л. Рылова. – М.: Медицина, 1964. – 230 с.

110. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме: пер. с англ. / Г. Селье. – М., 1960. – 254 с.

111. Сергеев, М.Ю. Особенности сексуально-репродуктивного поведения военнослужащих / М.Ю. Сергеев, С.Б. Артифексов // Военно-медицинский журнал. – 2009. – № 7. – С. 55-59.

112. Сидоренко, В. А. Особенности клинической картины соматической патологии, эндокринной регуляции и иммунного статуса у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде: дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2000. – 140 с.

113. Синицкий А.И. Особенности свободнорадикального окисления при гипо- и гиперкортикоидных состояниях. Дисс. на соиск. уч. степ.

доктора мед. Наук, Челябинск – 2013, 310 с.

114. Система крови при действии на организм эмоционального стресса и ионизирующей радиации в низких дозах / Ю.Б. Дешевой, Б.Б. Мороз, А.В. Лырщикова, В.Г. Лебедев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2001. – № 4. – С. 18-20.

115. Спектрофотометрическое определена конечных продуктов перекисного окисления липидов / Е.И. Львовская, И.А. Волчегорский, С.Е. Шемяков, Р.И. Лифшиц // Вопр. мед. химии. – 1991. – № 4. – С. 92–94.

116. Судаков, К.В. Новые акценты классической концепции стресса / К.В. Судаков // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1997. – Т. 123, № 2. – С. 124–131.

117. Сушкевич Г.Н. Патофизиологические подходы к анализу медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Г.Н. Сушкевич, А.Ф. Цыб, Л.И. Ляско // Мед. радиология. – 1992. – Т. 37, № 9–10. – С. 51–58.

118. Стресс и постстрессовые расстройства: личность и общество / С.Г. Сукиасян, А.С. Тадевосян, С.С. Чшмаритян, Н.Г. Манасян. – Ереван: Асогик, 2003. – 348 с.

119. Тиетазол (К-134) - новый перспективный актопротектор класса бензи-мидазолов / Р.Ф. Садыков, С.А. Сергеева, О.В. Черненко [и др.] // От *Materia medica* к современным медицинским технологиям: тез. докл. Всерос. науч. конф. – СПб., 1998. – С. 147.

120. Титов, В. Н. Биологическая функция стресса, врожденный иммунитет, реакция воспаления и артериальная . / Клиническая лабораторная диагностика / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Научное общество клинической лабораторной диагностики Рос. Федерации, Союз научных обществ клинич. лаб. диагностики. – 2008. – № 12. – С. 3–16.

121. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, С.В.Павлов [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2005. – № 3. – С. 20-26.

122. Фаллер, Д. Молекулярная биология клетки: руководство для врачей: пер. с англ. / Д. Фаллер, Д. Шилдс. – М.: БИНОМ-Пресс, 2003. – 272 с.

123. Фархутдинов, Р.Р. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилуминомере ХЛ-003 / Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдорадзе // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ. – М.: РУДН, 2005. – С. 147-154.

124. Фархутдинов, Р.Р. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине / Р.Р. Фархутдинов, В.А. Лиховских. – Уфа: БГМУ, 1995. – 90 с.

125. Федотчев, А.И. Стресс, его последствия для человека и современные нелекарственные подходы к их устранению / А.И. Федотчев // Успехи физиологических наук. – 2009. – Т. 39, № 1. – С. 77-91.

126. Фоменко, Н.П. Психосоматическая концепция в развитии язвенной болезни / Н.П. Фоменко, С.С. Петренко // Гастро-2004: матер. 9-го Славяно-Балтийского науч. форума. – СПб., 2004. – С. G7-G8.

127. Хребтова, Н.Л. Взаимосвязь соматической патологии и тиреоидной дисфункции у ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдаленный период: дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2003. – 154 с.

128. Цейликман, В.Э. Влияние повторных стрессорных воздействий на чувствительность организма к глюкокортикоидам и инсулину / В.Э. Цейликман, И.А. Волчегорский, О.Л. Колесников // Пробл. эндокринологии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 34-36.

129. Цейликман, В.Э. Изменение стрессорной реактивности системы крови при переходе к толерантной стратегии адаптации: дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1998. – 332 с.

130. Цейликман, О.Б. Провоспалительные и противовоспалительные гепатотропные эффекты хронического стресса и монооксигеназная система печени: дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 2005. – 330 с.

131. Цыб, А.Ф. Медицинские последствия аварии на ЧАЭС // Мед. радиология и радиационная безопасность –2005.– № 1.–С. 15-18.

132. Цыган, В.Н. Адаптация к военно-профессиональной деятельности / В.Н. Цыган // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т. 98, № 1. – С. 72-82.

133. Цыган, В.Н. Адаптация при стрессе и ее значение в развитии посттравматического стресса / В.Н. Цыган, А.Д. Фесюн, В.В. Васильченко // Проблемы реабилитации. – 2000. – № 1. – С. 79-87.

134. Цыган, В.Н. Нейрофизиологические механизмы компенсации при травмах в экстремальных условиях военно-профессиональной деятельности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.17; 14.00.16 / Цыган Василий Николаевич. – СПб., 1995. – 40 с.

135. Черненко, И.В. Фармакокинетика и метаболизм тиетазола: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Черненко Игорь Валерьянович. – Волгоград, 1999. – 169 с.

136. Черненко, И.В. Фармакокинетика и метаболизм тиетазола: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Черненко Игорь Валерьянович. – Волгоград, 1999. – 169 с.

137. Чичиленко, М.В. Динамика показателей здоровья и стресс-реактивности лиц юношеского возраста в зависимости от сезона года / М.В. Чичиленко, С.В. Черно, А.Н. Глушков // Физиология человека. – 2001. – Т. 27, № 6. – С. 111-113.

138. Шамрей, В.К. Психическое здоровье ветеранов локальных войн / В.К. Шамрей, В.М. Лыткин // Военная медицина в локальных войнах и вооруженных конфликтах: матер. Всерос. науч. конф. / под ред. А.Б. Белевитина. – СПб.: ВМА, 2009. – Ч. 1. – С.71-79.

**139.** Шикалов, В.Ф. Анализ медико-биологических последствий аварии на Чернобыльской АЭС для участников ликвидации последствий аварии — сотрудников Российского научного центра “Курчатовский институт” // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 2002. –Т.47, №3. – С. 23–33.

140. Шутко, Г.В. О психофизиологических аспектах профессионального отбора сотрудников ОВД / Г.В. Шутко, А.И. Ермачков // Индивидуальная работа с сотрудниками ОВД и новые технологии в психологическом обеспечении: Материалы научно-практической конференции. – Геленджик, 2005. – С.230-235.

141. Эльгаров, А.Л. Медицина труда опасных профессий / А.Л. Эльгаров, А.М. Муртазов, А.Г. Шогенов // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 5. – С. 1-7.

142. Эпидемиологические и профилактические аспекты артериальной гипертонии у сотрудников органов внутренних дел / А.Г. Шогенов, А.А. Эльгаров, А.М. Муртазов [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2003. – № 6 (7). – С. 13-17.

143. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптационных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников, В.Э. Цейликман. – Челябинск, 2000. –167 с.

144. Яворницкий, В.П. Современные подходы к диагностике и лечению артериальных гипертоний у сотрудников правоохранительных органов / В.П. Яворницкий, А.Ж. Мишкин, Н.Ф. Ганоева // Медицина и охрана здоровья 2001: матер. симпозиума. – М., 2001. – С. 69. Ястребов, А.П. Регуляция гемопоза при взаимодействии на организм

экстремальных факторов / А.П. Ястребов, Б.Г. Юшков, В.Н. Большаков. – Свердловск: УрО АН СССР, 2004. – 155 с.

145. A clinician rating scale for assessing current and lifetime PTSD: The CAPS-1 / D.D. Blake [et al.] // *Behav. Therapy.* – 1990. – Vol. 13. – P. 187–88.

146. A distinct pattern of intracellular glucocorticoid-related responses is associated with extreme behavioral response to stress in an animal model of post-traumatic stress disorder / N. Kozlovsky, M.A. Matar, Z. Kaplan [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 19, № 11. – P. 759–71.

147. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD / A. Karl, M. Schaefer, L.S. Malta [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2006. – Vol. 30. – P. 1004–1031.

148. Abu-Zidan, L.D. Proteolysis in severe sepsis is related to oxidation of plasma protein / L.D. Abu-Zidan, J.A. Windsor // *Eur. J. Surgery.* – 2002. – Vol. 168, № 2. – P. 119–23.

149. Adamec, R.E. Relationship of the predatory attack experience to neural plasticity, pCREB expression and neuroendocrine response / R.E. Adamec, J. Blundell, P. Burton // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2006. – Vol. 30, № 3. – P. 356–75.

150. Agus D. B., Vera J. C., Golde D. W. Stromal cell oxidation a mechanism by which tumors obtain vitamin C // *Cancer research.* – 1999. – T. 59. – №. 18. – C. 4555-4558.

151. Andresen, M. Lipoperoxidation and protein oxidative damage exhibit different kinetics during septic shock / M. Andresen, T. Regueira, A. Bruhn // *Mediators Inflamm.* – 2008. – Vol. 7. – P. 168–220.

152. Association of posttraumatic stress disorder with somatic symptoms, health care visits, and absenteeism among Iraq war veterans / C.W. Hoge, A. Terhakopian, C.A. Castro [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164, № 1. – P. 150–3.

153. Australian guidelines for the treatment of adults with acute stress disorder and post-traumatic stress disorder / D. Forbes, M. Creamer, A. Phelps [et al.] // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 41. – P. 637–48.

154. Arango C., Kirkpatrick B., Koenig J. At issue: stress, hippocampal neuronal turnover, and neuropsychiatric disorders // *Schizophr. Bull.* — 2001. — Vol. 27, No 3. — PP. 477–480.

155. Aucott, S.W. The challenge of defining relative adrenal insufficiency / S.W. Aucott // *J. Perinatol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 397-98.

156. Basal and suppressed salivary cortisol in female vietnam nurse veterans with and without PTSD / L.J. Metzger, M.A. Carson, N.B. Lasko [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2008. – Vol. 161, № 3. – P. 330–35.

157. Biological factors of post-traumatic stress: neuroendocrine aspects / P. Birmes, M. Escande, P. Gourdy, L. Schmitt // *Encephale*. – 2000. – Vol. 26, № 6. – P. 55–61.

158. Birukov, K.G. Oxidized lipids: the two faces of vascular inflammation / K.G. Birukov // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 223-31.

159. Bisson, J. Post-traumatic stress disorder / J. Bisson // *Occup. Med. (Lond)*. – 2007. – Vol. 57, № 6. – P. 399–403.

160. Blunted ACTH response to dexamethasone suppression-CRH stimulation in posttraumatic stress disorder / A. Ströhle, M. Scheel, S. Modell, F. Holsboer // *J. Psychiatr. Res.* – 2008. – Vol. 42, № 14. – P. 1185–88.

161. Body mass index in male Caucasian veterans with or without posttraumatic stress disorder / D. Kozaric-Kovacic, M.G. Ilic, Z. Romic [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 33, № 8. – P. 1447-50.

162. Burgess, A. Rape trauma syndrome / A. Burgess, R. Holmstrom // *Am. J. Psychiatry*. – 1974. – Vol. 131. – P. 981–85.

163. Boscarino, J.A. Post-traumatic stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among Vietnam veterans: findings and clinical implications / J.A. Boscarino // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1996. – Vol. 64. – P. 191-201.

164. Bremner J. D., Narayan M., Anderson E. R. et al. Hippocampal volume reduction in major depression // *Am. J. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 157, No 1. — PP. 115 - 117.

165. Brown E. S., John Rush A., McEwen B. S. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders // *Neuropsychopharmacology.* — 1999. — Vol. 21, No 4. — PP. 474–484.

166. Campbell S., MacQueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression // *J. Psychiatry Neurosci.* — 2004. — Vol. 29, No 6. — PP. 417–426.

167. Cannistraro P. A., Rauch S. L. Neural circuitry of anxiety: evidence from structural and functional neuroimaging studies // *Psychopharmacol. Bull.* — 2003. — Vol. 37, No 4. — PP. 8–25.

168. Can posttraumatic stress disorder be prevented? / J. Zohar, R. Sonnino, A. Juven-Wetzler, H. Cohen // *CNS Spectr.* – 2009. – Vol. 14, № 1 (Suppl. 1). – P. 44–51.

169. Card, J. Epidemiology of PTSD in a national cohort of Vietnam veterans / J. Card // *J. Clin. Psychol.* – 1987. – № 3. – P. 6–17.

170. Cattaruzza, M. Protein carbonylation and decarboxylation: a new twist to the complex response of vascular cells to oxidative stress / M. Cattaruzza, M. Hecker // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102, № 3. – P. 273–74.

171. CO oxidation catalyzed by supported gold: cooperation between gold and nanocrystalline rare-earth supports forms reactive surface superoxide and peroxide species / J. Guzman, S. Carretin, J.C. Fierro-Gonzalez [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2005. – Vol. 44, № 30. – P. 4778–781.

172. Cognitive therapy for posttraumatic stress disorder: development and evaluation / A. Ehlers, D. Clark, A. Hackmann [et al.] // *Behav. Res. Therapy.* – 2005. – Vol. 43. – P. 413–31.

173. Collins, D.L. Chronic stress from the Goiania 137Cs radiation accident / D.L. Collins, A.B. de Carvalho // *Behav. Medicine.* – 1993. – Vol. 18. – P. 149–57.

174. Cortisol metabolic predictors of response to psychotherapy for symptoms of PTSD in survivors of the World Trade Center attacks on September 11, 2001 / R. Yehuda, L.M. Bierer, C. Sarapas [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2009. – Vol. 34, № 9. – P. 1304–313.

175. Cortisol production rate in posttraumatic stress disorder / G. H.T. Wheler, D. Brandon, A. Clemons [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, № 9. – P. 3486–89.

176. Cortisol and posttraumatic stress disorder in adults: Systematic review and meta-analysis / M.L. Meewisse, J.B. Reitsma, G.J. de Vries [et al.] // *Br. J. Psychiatr.* – 2007. – Vol. 191. – P. 387-92.

177. Cox, T. A psychological model of occupational stress. A paper presented to medical research council meeting mental health in industry / T. Cox, C.J. Mackay. – London, 1976. – 563 p.

178. Dean, R.T. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation / R.T. Dean, R. Stocker, M. Davies // *J. Biochem.* – 1997. – №15(324). –p.1-18.

179. Dean, R.T. Cutting to the quick: proteolytic control of oxygen sensors / R.T. Dean // *Redox. Rep.* – 1999. -№4(4). - p.135-6.

180. Dean, R.T. Free radical damage to proteins: the influence of the relative localization of radical generation, antioxidants, and target proteins / R.T. Dean, J.V. Hunt, A.J. Grant et al. // *Free Rad. Biol. Med.* —1991. —V. 11, №12. —P. 161—165. Dean, R.T. Free radical mediated fragmentation of monoamine oxidase in the mitochondrial membrane. Role for lipid radicals /

R.T. Dean, S.M. Thomas, A. Garner // *Biochem. J.* – 1982. – Vol. 240. – P. 489–94.

181. Depression, stress, and blood pressure in urban African-American women / N.T. Artinian, O.G. Washington, J.M. Flack [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Nurs.* – 2006. – Vol. 21, № 2. – P. 68–75.

182. Dew, M.S. Predictors of temporal patters of psychiatric distress during 10 years following the nuclear accident at Three Mile Island / M.S. Dew, E.J. Bromet // *Soc. Psych. Psychiatr. Epidemiol.* – 1993. – Vol. 28. – P. 49–55.

183. Dhiman, M. Enhanced nitrosative stress during *Trypanosoma cruzi* infection causes nitrotyrosine modification of host proteins: implications in Chagas' disease / M. Dhiman, J.G. Estrada-Franco, J.M. Pando // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2009. – Vol. 18. – P. 405–407.

184. Differential regulation of pulmonary endothelial monolayer integrity by varying degrees of cyclic stretch / A.A. Birukova, S. Chatchavalvanich, A. Rios [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2006. – Vol. 168, № 5. – P. 1749–761.

185. Dygalo, N.N. Stress concept in the centennial of Hans / N.N. Dygalo // *Selye. Usp. Fiziol. Nauk.* – 2007. – Vol. 38, № 4. – P. 100–102.

186. Dihydrofluorescein diacetate is superior for detecting intracellular oxidants: comparison with 2',7' dichlorodihydrofluorescein diacetate, 5(and 6)-carboxy-2',7' dichlorodihydrofluorescein diacetate, and dihydrorhodamine 123 / S.L. Hempel, G.R. Buettner, Y.Q. O'Malley [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 27, № 1-2. – P. 146-59.

187. Egendorf, A.N. The postwar healing of Vietnam Veterans. Recent research / A.N. Egendorf // *Hospital Com. Psychiatry.* – 1982. – Vol. 33. – P. 901–908.

188. Enduring effects of severe developmental adversity, including nutritional deprivation, on cortisol metabolism in aging Holocaust survivors /

R. Yehuda, L.M. Bierer, C. Sarapas [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2009. – Vol. 43. – P. 877–83.

189. Enhanced effects of cortisol administration on episodic and working memory in aging veterans with PTSD / R. Yehuda, P.D. Harvey, M. Buchsbaum [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2007. – Vol. 32, № 12. – P. 2581–91.

190. Elks, C.M. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome / C.M. Elks, J. Francis // *Curr. Hypert. Reports.* – 2010. – Vol. 12, № 2. – P. 99-104.

191. Engin A. Differences in blood glutathione levels of patients with advanced or localized carcinoma // *Tumori.* – 1994. – T. 81. – № 2. – C. 132-134.

192. Etkin, A. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia / A. Etkin, T.D. Wager // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164, № 10. – P. 1476–488.

193. Enhanced glucocorticoid receptor signaling in T cells impacts thymocyte apoptosis and adaptive immune responses / J. van den Brandt, F. Lühder, K. McPherson [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 170, № 3. – P. 1041–53.

194. Evaluation of effectiveness of prophylactic cerclage of a short cervix according to interleukin-8 in cervical mucus / M. Sakai, A. Shiozaki, M. Tabata [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 194. – P. 14–19.

195. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder / R. von Känel, U. Hepp, B. Kraemer [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2007. – Vol. 41, № 9. – P. 744–52.

196. Family survivors of homicide victims: Theoretical perspectives and an exploratory study / A. Amick-McMullan, D.G. Kilpatrick, L.J. Veronen, S. Smith // *J. Traumat. Study.* – 1989. – Vol. 2. – P. 21–35.

197. Farberow, N.L. Combat experience and postservice psychosocial status as predictor of suicide in Vietnam veterans / N.L. Farberow, H.K. Kang, T.A. Bullman // *J. Nervous. Mental. Dis.* – 1990. – Vol. 178. – P. 32–37.

198. Fedorova, M. Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: Update of analytical strategies/ M. Fedorova, R.C. Bollineni, R.Hoffmann // *Mass Spectrom. Rev.*- 2013.- Jul 7.

199. Ferrada-Noli, M. A cross-cultural breakdown of Swedish suicide / M. Ferrada-Noli // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 1997. – Vol. 96, № 2. – P. 108–117.

200. Galigniana, M.D. Inhibition of glucocorticoid receptor binding by nitric oxide / M.D. Galigniana, G. Piwien-Pilipuk, J. Assreuy // *Molec. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 55, № 2. – P. 317–23.

201. Garaliene, V. Endothelium and nitric oxide / V. Garaliene // *Medicina (Kaunas).* – 2008. – Vol. 44, № 7. – P. 564–69.

202. Glover, D. Urinary cortisol and catecholamines in mothers of child cancer survivors with and without ptsd. / D. Glover, R. Poland // *Psychoneuroendocrinology.*- 200227: 805–819.

203. Glucocorticoid receptor agonist compound K regulates dectin-1-dependent inflammatory signaling through inhibition of reactive oxygen species / T.T. Cuong, Y. Chul-Su, Y. Jae-Min [et al.] // *Life Sciences.* – 2009. – Vol. 85. – P. 625-33.

204. Glucocorticoid response elements and 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases in the regulation of endothelial nitric oxide synthase expression / Y. Liu, D. Mladinov, J.L. Pietrusz [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 140-47.

205. Glucocorticoid treatment skews human monocyte differentiation into a hemoglobin-clearance phenotype with enhanced heme-iron recycling and antioxidant capacity / F. Vallelian, C.A. Schaer, T. Kaempfer [et al.] // *Blood.* – 2010. – Vol. 116. – P. 5347-56.

206. Graef F. G. Biological basis of posttraumatic stress disorder (Article in Portuguese) // *Rev. Bras. Psiquiatr.* — 2003. — Vol. 25, Suppl. 1. — PP. 21–24.

207. Gurvits T.V., Shenton M.E., Hokama H. et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic combat related posttraumatic stress disorder // *Biol. Psychiatry.* 1996. Vol. 40. P. 1091–1099.

208. Halliwell, B. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy / B. Halliwell, J.M.C. Gunderidge // *Lancet.* — 1984. — Vol. 8. — P. 1396–398.

209. Hamilton J. P., Siemer M., Gotlib I. H. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies // *Mol. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 13, No 11. — PP. 993–1000. Hensley, L. PTSD symptoms and somatic complaints following Hurricane Katrina: the roles of trait anxiety and anxiety sensitivity / L. Hensley, R.E. Varela // *J. Clin. Child. Adolesc. Psychol.* — 2008. — Vol. 37, № 3. — P. 542–52.

210. Herold, M.J. Glucocorticoids in T cell apoptosis and function / M.J. Herold, K.G. McPherson, H.M. Reichardt // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2006. — Vol. 63. — P. 60–72.

211. Höper, J. Attenuation of hypoxic response in cerebral microcirculation following deprenyl / J. Höper, E. Kozniowska // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* — 1992. — Vol. 11, № 3. — P. 287–95.

212. Hull, A.M. Neuroimaging findings in post-traumatic stress disorder. Systematic review // *Br. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 180. P. 102–110.

213. Increased hippocampal nitric oxide synthase activity and stress responsiveness after imipramine discontinuation: role of 5HT 2A/C-receptors / B.H. Harvey, R. Retief, A. Korff, G. Wegener // *Metab. Brain. Dis.* — 2006. — Vol. 21, № 2-3. — P. 211–20.

214. Individual reactivity to the open-field predicts the expression of stress-induced behavioural and somatic pain sensitization / G.J. Geerse, L.C.

van Gurp, V.M. Wiegant, R. Stam // *Behav. Brain. Res.* – 2006. – Vol. 174. – P. 112–8.

215. Interplay between neuroimmunoendocrine systems during post-traumatic stress disorder: a minireview / M.E. Bauer, A. Wieck, R.P. Lopes [et al.] // *Neuroimmunomodulation.* – 2010. – Vol. 17. – P. 192–95.

216. Inflammation and oxidative stress are elevated in the brain, blood, and adrenal glands during the progression of post-traumatic stress disorder in a predator exposure animal model / C.B. Wilson [et al.] // *PloS one.* – 2013. – Vol. 8, №. 10. – P. e76146.

217. Karlović, D. Increase of serum triiodothyronine concentration in soldiers with combat-related chronic post-traumatic stress disorder with or without alcohol dependence / D. Karlović, S. Marusić, M. Martinac // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2004. – Bd. 116, № 11-12. – S. 385–90.

**218.** Kilpatrick, D.G. Mental health correlates of criminal victimization / D.G. Kilpatrick, C.L. Best, L.J. Veronen // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1985. – Vol. 53. – P. 866–873.

219. Lee, E. Assesment and treatment of Asian-American survivors of mass violence / E. Lee, F. Lu // *J. Traumat. Stress.* – 1989. – Vol. 2. – P. 93–120.

220. Leitch, M.L. Somatic experiencing treatment with social service workers following Hurricanes Katrina and Rita / M.L. Leitch, J. Vanslyke, M. Allen // *Soc. Work.* – 2009. – Vol. 54, № 1. – P. 9–18.

221. Li, H. Light-mediated liberation of enzymatic activity: "small molecule" caged protein equivalents / H. Li, J.M. Hah, D.S. Lawrence // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 130, № 32. – P. 10474–475.

222. Lipid peroxidation scavengers prevent the carbonylation of cytoskeletal brain proteins induced by glutathione depletion / O.A. Bizzozero, S. Reyes, J. Ziegler [et al.] // *Neurochem. Res.* – 2007. – № 6. – P. 320–25.

223. Lemieux, A.M. Abuse-related posttraumatic stress disorder: evidence for chronic neuroendocrine activation in women / A.M. Lemieux, C.L. Coe // *Psychosom. Med.* – 1995. – Vol. 57. – P. 105-15.

224. Liljehquist, S. The effects of GABA and benzodiazepine receptor antagonists on the anticonflict actions of diazepam or ethanol / S. Liljehquist, J.A. Engel // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1984. – Vol. 21. – P. 521-25.

225. Lymphocyte glucocorticoid receptor number in posttraumatic stress disorder / R. Yehuda, M.T. Lowy, S.M. Southwick [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 148. – P. 499-504.

226. Maggio N., Segal M. Steroid modulation of hippocampal plasticity: switching between cognitive and emotional memories // *Frontiers in cellular neuroscience.* – 2012. – T. 6.

227. Marked lability in urinary cortisol levels in subgroups of combat veterans with posttraumatic stress disorder during an intensive exposure treatment program / J.W. Mason, S. Wang, R. Yehuda [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2002. – Vol. 64. – P. 238-46.

228. Masi, A.T. Sex hormones and rheumatoid arthritis: cause or effect relationships in a complex pathophysiology? / A.T. Masi // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 13. – P. 227-40.

229. Maxillofacial trauma and psychiatric sequelae: post-traumatic stress disorder / F. Rocca, A. Dell'Acqua, G. Angelini, S. Berrone // *J. Craniofac. Surg.* – 2005. – Vol. 16, № 3. – P. 355–60.

230. Meincke, U. Psychiatric disorders following myocardial infarction / U. Meincke, P. Hoff // *Med. Klin. (Munich).* – 2006. – Vol. 101, № 5. – P. 373–77.

231. Miyashita, M. Clinical Features of Schizophrenia With Enhanced Carbonyl Stress / M. Miyashita, M. Arai, A. Kobori, T. Ichikawa, K. Toriumi, K. Niizato, et al. // *Schizophr. Bull.* - 2013.- September, 23.

232. Miyashita, M. Clinical Features of Schizophrenia With Enhanced Carbonyl Stress / M. Miyashita, M. Arai, A. Kobori, T. Ichikawa, K. Toriumi, K. Niizato, et al. // *Schizophr. Bull.* - 2013. - September, 23.

233. Microtubule-binding proteins CLASP1 and CLASP2 interact with actin filaments / A.S. Tsvetkov, S. Amsonov, A. Akhmanova [et al.] // *Cell. Motil. Cytoskeleton.* - 2007. - Vol. 64. - P. 519-30.

234. Miyata, T. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of “carbonyl stress” in long-term uremic complications / T. Miyata, C. De Strihou, K. Kurokawa // *Kidney Internat.* - 1999. - Vol. 55, № 2. - P. 389-99.

235. NADPH Oxidase mediates depressive behavior induced by chronic stress in mice / J.S. Seo, J.Y. Park, J. Choi [et al.] // *J. Neurosci.* - 2012. - Vol. 32. -P. 9690-99.

236. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS) / N. Maninger, O.M. Wolkowitz, V.I. Reus [et al.] // *Front. Neuroendocrinol.* - 2009. - Vol. 30. - P. 65-91.

237. Nitric oxide modulation of metabolic and haemodynamic balance / R. Dzúrik, V. Spustová, M. Gajdos [et al.] // *Bratisl. Lek. Listy.* - 2005. - Vol. 106, № 8-9. - P. 252-256.

238. Nuller, Yu.L. Resistance to inhibiting effect of dexamethasone in patients with endogenous depression / Yu.L. Nuller, M.N. Ostroumova // *Acta Psychiat. Scand.* - 1980. - Vol. 61. - P. 169-177.

239. Oosthuizen, F. Nitric oxide as inflammatory mediator in post-traumatic stress disorder (PTSD): evidence from an animal model / F. Oosthuizen, G. Wegener, B.H. Harvey // *Neuropsychiatr. Dis. Treatm.* - 2005. - Vol. 1, № 2. - P. 109.

240. Ommeren, van M. Mental and social health during and after acute emergencies: emerging consensus? / M. van Ommeren, S. Saxena, B. Saraceno // *Bull. World Health Organ.* – 2005. – Vol. 83. – P. 71–75.

241. Oxidized low density lipoprotein suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in microglia: oxidative stress acts through control of inflammation / O.S. Kim, C.S. Lee, E.H. Joe, I. Jou // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – Vol. 342, № 1. – P. 9–18.

242. Pacak, K. Stressor-specific activation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis / K. Pacak // *Physiol. Res.* – 2000. – Vol. 49, Suppl. 1. – P. S11-7.

243. Pall, M.L. Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder / M.L. Pall, J.D. Satterlee // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 933. – P. 323–29.

244. Posttraumatic stress disorder and body mass index in military veterans. Preliminary findings / W.V. Vieweg, D.A. Julius, J. Benesek [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 30, № 6. – P. 1150–54.

245. Pellow, S. Anxiolytic and anxiogenic drugs effects on exploratory activity in an elevated plus-maze. A novel test of anxiety in the rat / S. Pellow, S.E. File // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1986. – Vol. 24. – P. 525-29.

246. Pitman, R.K. Twenty-four hour urinary cortisol and catecholamine excretion in combat-related posttraumatic stress disorder / R.K. Pitman, S.P. Orr // *Biol. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 2. – P. 245-47.

247. Posttraumatic stress disorder and health functioning in a non-treatment-seeking sample of Iraq war veterans: a prospective analysis / J.J. Vasterling, J. Schumm, S.P. Proctor [et al.] // *J. Rehabil. Res. Dev.* – 2008. – Vol. 45, № 3. – P. 347–58.

248. Post-traumatic stress disorder: diagnosis, management and treatment / J.R. Davidson [et al.]. – London, 2000. – P. 211–242.

249. Protein synthesis and the mechanisms of lasting change in anxiety induced by severe stress / R. Adamec, K. Strasser, J. Blundell [et al.] // *Behav. Brain. Res.* – 2006. – Vol. 167, № 2. – P. 270-86.

250. Protein carbonylation and metabolic control systems / J.M. Curtis, W.S. Hahn, E.K. Long, J.S. Burrill // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 23, № 8. – P. 399-406.

251. Psychological treatments for chronic post-traumatic stress disorder. Systematic review and meta-analysis / J.I. Bisson, A. Ehlers, R. Matthews [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 190. – P. 97–104.

252. Reu I.J.M., Rothuizen J., de Kloet E.R. Age-related changes in the dog hypothalamic-pituitary-adrenocortical system: neuroendocrine activity and corticosteroid receptors // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1991.Vol. 40. P. 63–69. Reagan, L.P. The As and Ds of stress: metabolic, morphological and behavioral consequences / L.P. Reagan, C.A. Grillo, G.G. Piroli // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 585, № 1. – P. 64–75.

253. Rohleder, N. Role of endocrine and inflammatory alterations in comorbid somatic diseases of post-traumatic stress disorder / N. Rohleder, A. Karl // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164, № 1. – P.150–53.

254. Sapolsky, R.M. Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system: the current state of confusion // *Stress.* 1996. N 1. P. 1–19.

255. Sahin, E. Marked changes in erythrocyte antioxidants and lipid peroxidation levels of rats exposed to acute, repeated and chronic restraint stress / E. Sahin, S. Gümüşlü // *Pharmazie.* – 2004. – Vol. 59, № 12. – P. 961–64.

256. Sahin, E. Stress-dependent induction of protein oxidation, lipid peroxidation and anti-oxidants in peripheral tissues of rats: comparison of three stress models (immobilization, cold and immobilization-cold) / E. Sahin,

S. Gümüslü // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2007. – Vol. 34, № 5–6. – P. 425–31.

257. Schelling, G. Post-traumatic stress disorder in somatic disease: lessons from critically ill patients / G. Schelling // *Prog. Brain. Res.* – 2008. – Vol. 167. – P. 229–37.

258. Sears, J.E. Anti-vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity / J.E. Sears // *Br. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 92, № 11. – P. 1437–438.

259. Seckl, J.R. Glucocorticoid «programming» and PTSD risk / J.R. Seckl, M.J. Meaney // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1071. – P. 351–57.

260. Single high dose dexamethasone treatment decreases the pathological score and increases the survival rate of paraquat-intoxicated rats / R. Dinis-Oliveira, J. Duarte, F. Remiao [et al.] // *Toxicology.* – 2006. – Vol. 227. – P. 73–85.

261. Single prolonged stress: toward an animal model of posttraumatic stress disorder / S. Yamamoto, S. Morinobu, S. Takei [et al.] // *Depress. Anxiety.* – 2009. – Vol. 26, № 12. – P. 1110–17.

262. Stein, D.J. Cape town consensus on posttraumatic stress disorder / D.J. Stein // *CNS Spectr.* – 2009. – Vol. 14. – P. 52–58.

263. Stratakis, C.A. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system / C.A. Stratakis, G.P. Chrousos // *Stress. Basic mechanisms and clinical implications.* – N.Y.: New York Academy Sci., 1995. – 320 p.

264. Single intranasal neuropeptide Y infusion attenuates development of PTSD-like symptoms to traumatic stress in rats / L.I. Serova, A. Tillinger, L.G. Alaluf [et al.] // *Neuroscience.* – 2013. – Vol. 236. – P. 298–312.

265. Tsai J., Jain M., Hsieh C. et al. // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. P. 3667–3370.

266. Tsyb, A.F., Ivanov V.K. Remote health effects of the Chernobyl accident: prediction and actual data. / Tsyb, A.F., Ivanov V.K // *Int J Radiat Med.* – 2001. – Vol. 3. – P. 135–6.

267. The ACTH Response to Dexamethasone in PTSD / R. Yehuda, J.A. Golier, S.L. Halligan [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161. – P. 1397–403.

268. The psychology of ongoing threat – Relative risk appraisal, the September 11 attacks, and terrorism-related fears / R.D. Marshall, R.A. Bryant, L. Amsel [et al.] // *Am. Psychol.* – 2007. – Vol. 62. – P. 304–16.

269. Yehuda, R. Stress and glucocorticoid / R. Yehuda // *Science.* – 1997. – Vol. 275. – P. 1662–63.

270. Yehuda, R. Conflict between current knowledge about posttraumatic stress disorder and its original conceptual basis / R. Yehuda, A.C. McFarlane // *Am. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152. – P. 1705–713.

271. You, J.-M. Mechanism of glucocorticoid-induced oxidative stress in rat hippocampal slice cultures / J.-M. You, S.-J. Yun, K. N. Nam et al. // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2009, 87(6): 440-447.

272. Vespa, P.M. Hormonal dysfunction in neurocritical patients. / P.M. Vespa // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2013 Feb 7.

273. Vinther, F. The minimal model of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / F. Vinther, M. Andersen, J. Ottesen // *J. Math. Biol.* – 2011. – Vol. 63. – P. 663-90.

274. Wasserman, D. A stress-vulnerability model and the development of the suicidal process / D. Wasserman // *Suicide, an unnecessary death.* – London: Martin Dunitz, 2001. – P. 13-27.

275. Yehuda R. Biology of posttraumatic stress disorder // *J. Clin. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 62, Suppl. 17. — PP. 41–46.

276. Warzone violence in Vietnam: an examination of premilitary, military and postmilitary factors in PTSD in-patients / B. Hiley-Young, D.D. Blake, F.R. Abueg [et al.] // *J. Traum. Stress.* – 1995. – № 8. – P. 125–41.

Научное издание

Гизатуллин Т.Р., Цейликман В.Э.,  
Катаев В.А., Давыдович М. Г.

**Клиника и биохимия боевого стресса**

Издано при поддержке Диабетического общества  
Республики Башкортостан «Феникс»

Подписано к печати 11.09.2018 г.  
Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Усл.-печ. л. 12,4.  
Тираж 500 экз. Заказ № 104

Отпечатано с готового оригинал-макета в  
ООО Издательство «Здравоохранение Башкортостан»  
450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293, тел. +7(347)-250-13-82