

УДК 616.895.4-092:612.017.1.018

*И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас, Н.А. Пересадин***ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗОЛОФТОМ И ПОЛИОКСИДОНИЕМ**

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Луганский государственный медицинский университет, Луганская областная клиническая психоневрологическая больница, Луганский институт труда и социальных технологий

Ключевые слова: эндогенные депрессивные расстройства, липопероксидация, золофт, полиоксидоний, лечение.

По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2020 году депрессии выйдут на первое место по частоте распространения в мире, и тем самым обгонят по распространенности сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [13, 17]. Депрессивные состояния нередко характеризуют как эпидемии, охватившие за последние десятилетия экономически развитые страны, причем отмечается, что женщины страдают депрессиями в 2 раза чаще, чем мужчины той же возрастной группы [8, 18]. В настоящее время по данным эпидемиологических исследований не менее 60% больных, обращающихся в поликлинику на прием к терапевту и врачу общей практики имеют депрессивные расстройства (ДР) различной степени выраженности [18]. Однако при обычном терапевтическом приеме депрессия диагностируется не более чем у 5% всех обращающихся за медицинской помощью депрессивных больных, тогда как остальным 95% ставятся различные терапевтические диагнозы, они не получают целенаправленного лечения депрессии, которая в результате этого только усугубляется [5, 18].

Анализ динамики психических расстройств, осуществленный за последние десятилетия в Украине, позволил установить, что частота депрессий среди самодеятельного населения страны также имеет четко выраженную тенденцию к возрастанию, причем ДР под влиянием современных факторов патоморфоза в настоящий период характеризуются выраженной соматизацией, затяжным течением к значительной резистентностью к проводимому лечению [3, 16]. Лечение ДР представляет серьезную проблему, поскольку большинство классических антидепрессантов имеют незначительный диапазон между терапевтической и токсической дозой, длительный латентный период от времени начала применения препарата до появления тимоаналептического эффекта и

выраженные побочные явления, связанные с влиянием антидепрессантов на холинергическую и гистаминную систему, б- и в-рецепторы [13, 16]. Этих побочных эффектов в значительной степени лишен золофт (сертралин) – препарат бициклической структуры, который является мощным селективным ингибитором реаптейка серотонина и не вызывает блокаду мускариновых, серотониновых, адренергических и ГАМК-ергических рецепторов [4]. Поэтому золофт практически не обладает холинолитическими, кардиотоксическими и гепатотоксическими побочными эффектами [4, 14].

По всей видимости, оптимизация терапии депрессивных расстройств должна предусматривать также более глубокое изучение патогенеза этих патологических изменений психики и разработку на этой основе патогенетически обоснованных подходов к их лечению. В этом плане наше внимание привлекли иммунологические и биохимические аспекты патогенеза депрессий.

В доступной литературе имеются лишь единичные исследования, касающиеся роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) системы антиоксидантной защиты (АОЗ) в патогенезе ДР. Ранее нами было установлено, что у больных депрессиями существенно нарушены иммунные механизмы, обеспечивающие резистентность к генетически чужеродным факторам окружающей среды, в частности формируется Т-клеточный иммунодефицит [9]. Поэтому при разработке программы рациональной патогенетической терапии больных депрессиями мы изучали возможность включения в лечебный комплекс средств с антиоксидантной и иммуностропной активностью [9, 10]. В этом плане наше внимание привлек новый иммуноактивный препарат полиоксидоний (ПО). ПО – иммуномодулирую-

щий препарат нового поколения, который наряду с нормализацией собственно иммунологических параметров обладает также четко выраженным антиоксидантным эффектом [6, 19]. Нами показана клиническая эффективность комбинации золофта и ПО у больных с ДР [10]. Дальнейшие наши исследования направлены на более детальную характеристику механизмов фар-

макологического действия данной комбинации препаратов при депрессиях, в частности ее влияние на состояние системы антиоксидантной защиты организма.

Целью работы было изучение влияния комбинации золофта и полиоксидония на показатели ПОЛ и системы антиоксидантной защиты у больных депрессивными состояниями.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 86 пациентов в возрасте от 20 до 45 лет (58 женщин и 28 мужчин) с различными формами депрессий, в том числе 60 больных с диагнозом пролонгированной депрессивной реакции (F43.21 согласно МКБ-10), 18 – смешанной тревожной и депрессивной реакции (F43.22), 16 – депрессивного эпизода (F32.1). При сборе анамнеза было установлено, что среди причин развития ДР наиболее значимую роль играли факторы экзогенного характера, которые имели психотравмирующее значение: семейно-бытовые и социальные. При детальном анализе факторов, предрасполагающих к возникновению депрессии, следует отметить наличие конфликтной ситуации на работе (35 чел., 40,7%), семейно-бытовых конфликтов (20 чел., 23,2%), эмоциональная депривация вследствие остро переживаемого одиночества (19 чел., 22,1%), факторы, связанные с экстремальными ситуациями (12 чел., 14,0%). Особенностью психотравмирующих факторов, которые принимали весомое участие в становлении депрессий, у наблюдавшихся больных явилась их сочетанность, выраженная социальная «окрашенность» и субъективно переживаемая непреодолимость (невозможность поменять семейные отношения, постоянная критика со стороны непосредственного руководителя на работе и т.д.).

Для характеристики психического состояния наблюдаемых больных депрессиями использо-

вали стандартизованный многофакторный метод исследования личности СМЛ, метод цветочных выборов Люшера, клинический опросник для выявления и оценки степени выраженности невротических расстройств (Д.М. Менделевич), методику дифференциальной диагностики депрессивных состояний Зунге, опросники депрессивности Бека и Гамильтона. У лиц с установленным диагнозом депрессивных расстройств проводили также изучение концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови: конечного – малонового диальдегида (МДА) [1] и промежуточных – диеновых конъюгатов (ДК) [2], активности ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) – каталазы (КТ) [7] и супероксиддисмутазы (СОД) [15]. Вычисляли интегральный коэффициент Φ , который отображает соотношение прооксидантных и антиоксидантных свойств крови [20].

Статистическую обработку полученных результатов исследования осуществляли на персональном компьютере Intel Pentium III 800 с помощью многофакторного дисперсионного анализа с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof и Statistica [11]. При этом оценка эффективности комбинации золофта и ПО осуществлялась, исходя из основных принципов применения статистических методов в клинических испытаниях препаратов [12].

Полученные результаты и их обсуждение

У большинства обследованных нами пациентов при использовании многофакторного метода исследования личности СМЛ выявлено повышение профиля по шкалам 2, 1, 7, 8 с резким понижением 9, что говорит о наличии тревожно-депрессивного состояния с ипохондрическими включениями. В ряде случаев отмечен высокий подъем по шкале 2 с понижением по шкале 9, что соответствовало картине выраженной депрессии. По данным теста Люшера выбор 0,6,7 цветов на 1 и 2 позициях в первом и втором цветовых выборах

служило показателем наличия депрессивных расстройств. При выявлении у больных невротических расстройств измерения осуществляли по шести шкалам: тревоги, невротической депрессии, астении, истерии, обсессивно-фобических и вегетативных нарушений. Установлено, что у большинства наблюдавшихся пациентов имеет место наличие сочетанных синдромов: депрессивного и астенического (32 чел.; 37,2%), депрессивного и обсессивно-фобического (30 чел.; 34,9%), астено-депрессивного (24 чел.; 27,9%), наличие тревоги

зарегистрировано у 68 чел. (79,07%) из числа наблюдавшихся пациентов с ДР.

Для реализации цели работы все больные ДР, которые находились под наблюдением, были разделены на 2 группы – основную (46 пациентов) и группу сопоставления (40 больных), которые рандомизированы по полу, возрасту и клиническому диагнозу. Пациенты основной группы получали золофт в дозе от 50 до 100 мг в сутки однократно внутрь от 30 до 45 дней подряд. ПО вводился по 6 мг внутримышечно через день – 5 инъекций, затем 2 раза в неделю – еще 10 инъекций препарата (всего на курс – 90 мг ПО). Пациенты группы сопоставления получали лечение антидепрессантами согласно общепринятой методике.

Исследование показателей ПОЛ и ферментного звена системы АОЗ осуществляли у наблюдавшихся больных до начала лечения (исходный уровень) и после завершения купирующего курса приема золофта и введения ПО, т.е. через 40-45 дней от начала проводимого лечения.

До начала лечения у обследованных больных отмечено наличие однотипных сдвигов биохимических показателей, которые характеризуют состояние ПОЛ и системы АОЗ, а именно – повышение концентрации метаболитов липопероксидации – МДА и ДК в крови на фоне снижения активности СОД при разнонаправленных сдвиг

гах активности КТ (повышение у 31,25% больных основной группы и 37,5% пациентов группы сопоставления, снижение у 46,9% основной группы и 43,8% группы сопоставления, в пределах нормы у 21,85% случаев в основной группе и 18,7% в группе сопоставления). В целом концентрация конечного продукта ПОЛ – МДА в основной группе в этот период исследования была в среднем в 2,17 раза выше нормы ($P<0,001$), в группе сопоставления – в 2,14 раза ($P<0,001$). Содержание в крови больных основной группы промежуточных продуктов ПОЛ – ДК было повышено в среднем в 2 раза относительно нормы ($P<0,001$), в группе сопоставления – в 1,97 раза ($P<0,001$). Показатель ПГЭ в основной группе больных депрессиями составлял до начала лечения $9,4\pm 0,35\%$, т.е. был повышен в среднем в 2,68 раза относительно нормы ($P<0,001$). В группе сопоставления уровень ПГЭ до начала лечения составлял $9,2\pm 0,36\%$, т.е. был повышен в 2,63 раза относительно нормы ($P<0,001$). Достоверных различий данного показателя в основной группе и группе сопоставления не обнаружено ($P>0,1$). Активность фермента системы АОЗ – КТ у больных основной группы до начала лечения была в среднем в 1,3 раза ниже нормы ($P<0,001$), в группе сопоставления – в 1,26 раза ($P<0,001$), СОД – соответственно в 1,8 и 1,75 раза ($P<0,001$) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ПОЛ и системы АОЗ у больных ДР до начала лечения (M±m)

Показатели ПОЛ и АОЗ	Норма	Группы больных ДР		P
		основная (n=46)	сопоставления (n=40)	
МДА (мкмоль/л)	3,5±0,1	7,6±0,18***	7,5±0,22***	>0,1
ДК (мкмоль/л)	9,25±0,2	18,9±0,6***	18,6±0,5***	>0,1
ПГЭ, %	3,5±0,2	9,4±0,35***	9,2±0,36***	>0,1
КТ (МО/мгНб)	365±10	275±12*	280±13*	>0,05
СОД (МО/мгНб)	28,5±1,6	15,6±1,2***	16,1±1,5***	>0,05
Ф	2972±18	550±6,5***	628±8,5***	>0,05

Примечания: достоверность различия по отношению к показателю нормы: * - при $P<0,05$, ** - при $P<0,01$, *** - при $P<0,001$; столбик P – достоверность различия между показателями основной группы и группы сопоставления.

Интегральный показатель Ф до начала лечения был снижен у больных основной группы в среднем в 5,4 раза относительно нормы ($P<0,001$), группы сопоставления – в 4,7 раза ($P<0,001$), что свидетельствовало о существенном снижении антиоксидантных свойств крови на фоне преобладания прооксидантных потенциалов.

При повторном обследовании после заверше-

ния курса лечения было установлено, что почти у всех больных основной группы (которые получали комбинацию золофта и ПО) концентрация продуктов ПОЛ в сыворотке – МДА и ДК нормализовалась, тогда как в группе сопоставления, несмотря на некоторую позитивную динамику данных показателей, их уровень оставался достоверно выше показателей нормы и лиц основной группы, что свидетельствовало о со-

хранении повышенного уровня липопероксидации. Действительно, концентрация МДА в крови в этот период у больных группы сопоставления была в среднем в 1,66 раза выше нормы ($P<0,01$) и в 1,6 раза выше, чем в основной группе, пациенты которой получали комбинацию золофта и ПО ($P<0,05$). Уровень промежуточных продуктов липопероксидации – ДК в крови больных группы сопоставления был в среднем в 1,54 раза выше нормы ($P<0,01$) и в 1,53 раза – выше концентрации ДК в крови больных основной группы ($P<0,05$). Показатель ПГЭ в основ-

ной группе понизился к верхней границе нормы, а у больных из группы сопоставления составлял на указанный момент обследования $7,6\pm 0,24\%$, что в 2,17 раза выше нормы ($P<0,001$) и соответственно в 2 раза выше аналогичного показателя в основной группе. Показатель активности КТ у больных ДР группы сопоставления был в 1,2 раза ниже нормы ($P<0,05$) и в 1,17 раза ниже, чем в основной группе ($P<0,05$). Положительное влияние комбинации золофта и ПО установлено также в отношении системы АОЗ у больных ДР (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ПОЛ и системы АОЗ у больных ДР после завершения лечения ($M\pm m$)

Показатели ПОЛ и АОЗ	Норма	Группы больных СПЭВ		P
		основная (n=46)	сопоставления (n=40)	
МДА (мкмоль/л)	$3,5\pm 0,1$	$3,6\pm 0,15$	$5,8\pm 0,18^{**}$	$<0,05$
ДК (мкмоль/л)	$9,25\pm 0,2$	$9,3\pm 0,25$	$14,2\pm 0,3^{**}$	$<0,05$
ПГЭ, %	$3,5\pm 0,2$	$3,8\pm 0,2$	$7,6\pm 0,24^{***}$	$<0,01$
КТ (МО/мгНб)	365 ± 10	358 ± 12	$305\pm 10^*$	$<0,05$
СОД (МО/мгНб)	$28,5\pm 1,6$	$28,3\pm 1,8$	$22,6\pm 1,7^*$	$<0,05$
Ф	2972 ± 18	$2814\pm 22^*$	$1188\pm 15^{***}$	$<0,001$

Примечания: достоверность различия по отношению к показателю нормы: * - при $P<0,05$, ** - при $P<0,01$, *** - при $P<0,001$; столбик P – достоверность различия между показателями основной группы и группы сопоставления.

Так, активность СОД у больных группы сопоставления к концу второй – началу третьей недели лечения была в среднем в 1,26 раза ниже нормы ($P<0,05$) и в 1,25 раза ниже, чем в основной группе ($P<0,05$). Показательно, что в этот период обследования интегральный коэффициент Ф у пациентов группы сопоставления был в 2,4 раза ниже, чем у больных основной группы ($P<0,01$), что свидетельствует о сохранении у лиц из группы сопоставления существенного дисбаланса в соотношении ПОЛ – АОЗ с превалированием прооксидантных свойств крови.

Исходя из полученных данных, можно считать, что включение в комплексную терапию ДР различного генеза современных препаратов – золофта и ПО целесообразно в патогенетическом плане, поскольку нами установлено существенное снижение выраженности процессов липопероксидации и повышение активности ферментов системы АОЗ у больных, получавших данную комбинацию препаратов. Учитывая широкое распространение депрессий в современных условиях, полученные данные можно считать важными для клинической практики и перспективными для внедрения в клинической психиатрии.

Выводы

1. У больных с ДР различного генеза отмеча-

ются четко выраженные нарушения метаболического гомеостаза, которые характеризуются существенной активацией процессов липопероксидации биомембран, что в клиническом плане проявляется затяжным или рецидивирующим течением депрессии, а в лабораторно-биохимическом – существенным повышением уровня липопероксидации, что проявляется накоплением в сыворотке крови продуктов ПОЛ – МДА и ДК на фоне снижения активности ферментов системы АОЗ – каталазы и СОД. Это свидетельствует об активации свободнорадикального окисления липидов и снижении антиоксидантного потенциала крови.

2. Включение в комплекс лечебных средств с антидепрессанта золофта, обладающего также антиоксидантными свойствами и современного иммуномодулятора ПО обеспечивает снижение процессов липопероксидации в организме больных, что документируется уменьшением содержания продуктов липопероксидации в крови и показателя ПГЭ и повышением активности ферментов антиоксидантной защиты – каталазы и СОД.

3. Лечение больных депрессиями только классическими антидепрессантами не обеспечивает четко выраженной положительной динамики показателей ПОЛ и активности ферментов сис-

темы АОЗ, что свидетельствует о сохранении у этих пациентов повышенного уровня процессов липопероксидации и снижении антиоксидантного потенциала крови.

4. Полученные нами результаты позволяют

считать патогенетически обоснованным и перспективным для клинической практики применения комбинации золофта и полиоксидония в качестве средств патогенетической терапии у больных ДР различного генеза.

I.I. Kutko, V.M. Frolov, G.S. Rachkauskas, M.O. Peresadin

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ ІЗ ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПРИ ЛІКУВАННІ ЗОЛОФТОМ І ПОЛІОКСИДОНІЄМ

Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України, Луганський державний медичний університет, Луганська обласна клінічна психоневрологічна лікарня

Встановлено, що у хворих депресивними розладами (ДР) суттєво підвищений рівень продуктів липопероксидації – малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югат (ДК) у крові, а також збільшений показник перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) на фоні зниження активності ферментів системи АОЗ – каталази і СОД, що свідчить про активацію вільнорадикального окислення ліпідів і зниження антиоксидантного потенціалу крові. Лікування сучасним антидепресантом золофтом і імуноактивним препаратом, який володіє також антиоксидантними властивостями – поліоксидонієм (ПО), забезпечує зниження концентрації МДА і ДК в крові, а також показника ПГЕ та нормалізацію активності ферментів системи АОЗ. Це дозволяє вважати патогенетично виправданим включення золофта і ПО в програму лікування хворих на ДР. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2008. — № 1 (18). — С. 44-48).

I.I. Kutko, V.M. Frolov, G.S. Rachkauskas, M.O. Peresadin

DYNAMICS INDEXES OF THE PEROXIDATION OF THE LIPIDS AND SYSTEM ANTYOXIDATION PROTECTION AT THE PATIENTS WITH THE DEPRESSED DISORDERS AT THE TREATMENT WITH ZOLOFT AND POLIOXIDONIUM

Institute of neurology, psychiatry and narcology of the AMS Ukraine, Lugansk state medical university, Lugansk regional clinical psychoneurology hospital

It is set that at patients by the depressed disorders (DD) the substantially promoted level of products of lipoperoxidation – malone dialdehyde (MDA) and dienov konyugat (DK) operates new in a blood, and also index of perekis hemolysis of erythrocytes (PHE) with increase activity of enzymes system of antyoxidation protection – katalasa and SOD. These information testify to activating at patients with DD peroxidization of lipids (POL). Treatment by modern antidepressant by zoloft and immunoactive preparation which owns antyoxidation properties also – polioxidonium (PO), provides the decline of the MDA and DK concentration in a blood, and also the PHE index and normalization of the activity of enzymes system of antyoxidation protection. It allows to consider pathohenetich justified including of zoloft and PO in the program of treatment of patients on DD. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2008. — № 1 (18). — P. 44-48).

Литература

1. Андреев Л.И., Кожемякин Л.А. Методика определения малонового диальдегида // Лабораторное дело. - 1988. - №11. - С. 41-43.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. - 1983. - №3. - С. 33-36.
3. Гойда Н.Г., Жданова Н.П., Напреснюк О.К., Домбровська В.В. Психіатрична допомога в Україні у 2001 році та перспективи її розвитку // Український вісник психоневрології. - 2002. - Т. 10, Вип. 2. - С. 9 – 12.
4. Журавлев А.Ю. Золофт: фармакологическое и клиническое действие // Здоровье Украины. - 2001. - №6.
5. Кирилюк С.С., Кечур Р.В., Фільц О.О. Сучасні діагностичні критерії депресивних розладів у контексті їх соціально-культурного розуміння // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. - 2007. - № 1 (11). - С. 46 – 49.
6. Клебанов Г.И., Любицкий О.Б., Дьяконова В.А., Пинегин Б.В. Изучение антиоксидантных свойств иммуномодулятора полиоксидония / В кн.: Современные представления о механизме действия иммуномодулятора полиоксидония. - М.: Институт иммунологии МЗ РФ, 2004. - С. 40-45.
7. Корольок М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. - 1988. - № 1. - С. 16-18.
8. Кутько И.И., Стефановский В.А., Букреев В.И., Шестопалова Л.Ф. Депресивные расстройства. - Киев: Здоров'я, 1992. - 159 с.
9. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Клиническая иммунология депрессивных расстройств. - Харьков; Луганск, 2007. - 216 с.
10. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Динамика показателей липопероксидации у больных с депрессивными расстройствами при лечении золофтом и полиоксидонием // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. - 2007. - № 1 (11). - С. 112 – 115.
11. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - Киев: Морнион, 2000. - 320 с.
12. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. - Киев: Морнион, 2002. - 160 с.
13. Михайлов Б.В. Проблема депрессий в общемедицинской практике // Международный медицинский журнал. - 2003. - Т. 9, № 3. - С. 22 – 27.
14. Мосолов С.Н. Применение современных антидепрессантов в терапии депрессий // Психиатрия и психофармакология.-2000.- Т.1, №1. Приложение №1.
15. Поберезкина Н.Б., Осинская Л.Ф. Биологическая роль супероксиддисмутазы // Украинский биохимический журнал. - 1989. - Т. 61, № 2. - С. 14 – 27.
16. Подкорытов В.С., Чайка Ю.Ю. Депрессии. Современная терапия. - Харьков: Арис, 2003. - 350 с.
17. Салманс С. (Candra Salmans) Депрессия: Пер. с англ. - М.: КРОН-Пресс, 1997. -192 с.
18. Смулевич А.Б. Депрессии в общемедицинской практике. - М.: Берг, 2000.
19. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Полиоксидоний: новые аспекты применения // Новые лекарства. - 2003. - №3. - С. 21 – 24.
20. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение // Лаборат. дело. - 1991. - № 10. - С. 9-13.

Поступила в редакцию 11.09.2007