

УДК 616-055.2+616.89+616-007.16+616-02+541.121/.123+541.427.2.

*М. И. Винник, Н. П. Баранова, В. Н. Оськина.***НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ ИНВОЛЮЦИОННОГО ГЕНЕЗА У ЖЕНЩИН**

Украинский НИИ социальной и судебной психиатрии

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, инволюционные психозы.

Эпидемиологические исследования показали, что патологическое течение климактерия у женщин различных регионов Украины составляет от 35% до 70%, что выше, чем в странах Западной Европы, но соответствует аналогичному показателю в России [18]. Психоневрологические нарушения являются облигатными, а нередко — ведущими в структуре инволюционных расстройств [16, 19]. Как отмечают некоторые авторы, именно поэтому максимальное потребление психотропных средств женщинами приходится на возраст 45-59 лет [21].

Изучение патогенетических механизмов психических расстройств инволюционного генеза у женщин является весьма сложной задачей, ибо в формировании последних принимают участие как биологические, так и психологические факторы [12,16]. Из биологических факторов следует отметить состояние ведущих (катехоламин- и серотонинергических) нейромедиаторных систем головного мозга, исследование которых в последние годы ведется особенно интенсивно [2,12]. Роль социально-психологических факторов, прежде всего — структуры личности и ее способностей к преодолению стресса — признается многими авторами [4,16].

Одним из важных обобщений, нашедших отражение в научных работах, является мысль о том, что патологический климактерий, нервно-психические нарушения в его структуре — в том числе, являются следствием нарушения адаптационных возможностей человека на биологическом и психологическом уровнях в этом возрастном периоде жизни женщины [10].

Недостаточность адаптационных механизмов в возрасте климактерия у женщин может лежать в основе развития и психотических расстройств, подтверждением чему служит значительное увеличение частоты депрессий в это

время [22].

Среди множества систем, принимающих участие в поддержании постоянства внутренней среды организма, его адаптации к неблагоприятным воздействиям весьма важную роль играет система перекисного окисления липидов [11,20]. Согласно современным представлениям в процессе старения человека значительное место, среди других механизмов, занимает активация ПОЛ [8].

Общепризнано, что активация перекисного или свободнорадикального окисления липидов (СРО) является одним из ведущих звеньев в сложной цепи патогенетических механизмов при многих соматических и психических заболеваниях [3,5,7,14,15].

В доступной нам литературе состояние системы ПОЛ-АОЗ при психических расстройствах инволюционного генеза у женщин освещено крайне недостаточно. Практически отсутствуют работы, посвященные сравнительному изучению окислительного гомеостаза у женщин при пограничных и психотических формах нервно-психической патологии на почве инволюции.

Цель настоящего исследования состояла в сравнительном изучении некоторых показателей, характеризующих окислительный гомеостаз при пограничных и психотических формах нервно-психической патологии инволюционного генеза у женщин.

В задачи исследования входило определение в крови:

- 1) интенсивности процессов ПОЛ по содержанию малонового диальдегида (МДА) и уровню активности каталазы;
- 2) содержания среднемоллекулярных пептидов (СМП);
- 3) проведение сравнительного анализа изучаемых метаболических показателей в вышеуказанных группах больных.

Материал и методы исследования

Обследовано 16 больных с пограничными нервно-психическими расстройствами в структуре климактерического синдрома и 10 — с диагнозом инволюционная депрессия. Контрольную группу составили 15 женщин с физиологическим течением климакса.

Средний возраст женщин с пограничными нервно-психическими расстройствами на момент обследования составил 52,4 года .

Во всех случаях психические расстройства впервые появились у больных первой группы в пре- (5 чел.) или ранней постменопаузе (11 чел.) в возрасте 39 — 56 (в среднем — 49,5) лет.

Все женщины психотической группы находились в поздней постменопаузе и начало клинических проявлений психоза у них пришлось на возраст 49 — 58 (в среднем 56,6) лет, что значительно выше, чем начало заболевания в группе с пограничными расстройствами.

Средний возраст женщин контрольной группы на момент обследования составил 50,3 года.

Окислительный гомеостаз оценивали по содержанию в крови пациентов промежуточного продукта ПОЛ — МДА и по активности одного из ведущих ферментов физиологической антиоксидантной защиты — каталазы. Данные о состоянии системы ПОЛ — АОЗ, как считают многие авторы, несут важную информацию о характере метаболических сдвигов — компенсаторном, адаптивном или патологическом [5]. Продукты ПОЛ, в частности — МДА, к тому же, являются факторами эндогенной интоксикации организма, которая, как известно, играет важную роль в патогенезе психических расстройств.

При активации ПОЛ наряду с повреждением липидного слоя биомембран, происходит взаимодействие продуктов ПОЛ с мембранными белками, ДНК, свободными аминокислотами, что, в конечном итоге, может при-

вести к гибели клетки и сопровождается образованием среднемоллекулярных пептидов, определение которых в крови обследованных больных и было направлено на оценку степени эндогенной интоксикации организма последних. По данным литературы, определение этих соединений в биологических жидкостях широко используется как лабораторный показатель при заболеваниях, сопровождающихся активацией катаболических процессов и снижением естественной детоксикации.

Таким образом, выбор исследуемых в настоящей работе биохимических показателей был обусловлен их ролью в регуляции окислительного гомеостаза, а также возможностью судить о степени эндогенной интоксикации организма.

Содержание МДА в сыворотке крови определяли в тесте с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) и выражали в микромолях на 1 литр (мкмоль/л , Андреева Л.И. и соавт., [1]). При этом точно соблюдались обоснованные авторами условия проведения реакции, дающие возможность определить 98% МДА, образовавшегося в процессе ТБК-теста при разрушении перекисей липидов.

При определении активности каталазы использовали метод, описанный Корольюк М.А. и соавт. [13]. Активность фермента выражали в микрокаталях на 1 литр (мкат/л).

СМП определяли методом гель-фильтрационного разделения плазмы с последующей детекцией на спектрофотометре при длине волны 254 нм. Принцип метода заключается в регистрации светопоглощения в условных единицах экстинкции сыворотки крови после осаждения белков трихлоруксусной кислотой.

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента, различия считали достоверными при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На фоне типичных для климактерического синдрома обменно-эндокринных и сомато-вегетативных расстройств у всех женщин выявлялся широкий спектр психических расстройств пограничного уровня: от астенических до обсессивно-фобических в различных комбинациях и соотношениях. На начальных этапах заболевания указанная симптоматика носила диффузный характер и только со временем определялась

более четкая дифференциация психических нарушений. Сквозными были астения (100 % больных) и тревога (93,8% больных), что, очевидно, отражает некоторые «ядерные» механизмы формирования указанных расстройств.

Астенические проявления характеризовались более или менее выраженной общей слабостью, повышенной физической и психической истощаемостью, затруднениями в запоминании и вос-

произведении, нарушениями внимания. Пациентки предъявляли жалобы на повышенную нервозность, плаксивость, которые дополнялись склонностью к периодическим эксплозивным реакциям и дисфорическим состояниям.

При усложнении клинической картины депрессивными и ипохондрическими проявлениями обнаруживались сниженное настроение, общая угнетенность, постоянная сосредоточенность больных на своих ощущениях.

Наличие истерического радикала сопровождалось демонстративным поведением, разнообразной конверсивной симптоматикой.

Значительную роль в структурировании клинической картины имела тревога, внутренний дискомфорт, которые нередко были доминирующими.

Описанные симптомы развивались параллельно с разнообразными вегетативными нарушениями: приливами жара, повышенной потливостью, колебаниями артериального давления и др. Во многих случаях вегетативные расстройства переносились больными тяжелее, чем собственно психические и усиливали ипохондрические и депрессивные проявления, а иногда лежали в основе формирования об-

сессивно-фобической симптоматики в виде различных страхов (умереть от остановки сердца, инсульта и т.д.).

Психопатологические особенности пограничных расстройств в значительной степени определялись преморбидными особенностями больных, их соматическим состоянием и влиянием микросоциальных факторов.

Клиническая картина психозов характеризовалась постепенностью развития. Начальный этап заболевания у 60% больных сопровождался типичной для климактерического синдрома неврозоподобной симптоматикой, которая, постепенно нарастая, переходила на субпсихотический уровень. В других случаях климактерические проявления почти отзвучали и психотические проявления формировались на фоне редких приливов и невыраженной неврозоподобной симптоматики.

Типичными для депрессивных психозов на этапе развернутой клинической картины заболевания были тревожно-ажитированная и тревожно-ипохондрическая симптоматика. Реже встречались бредовая депрессия с мегаломеланхолическим и ипохондрическим вариантом синдрома Котара.

Таблица 1.

Содержание малонового диальдегида, активность каталазы и уровень среднемолекулярных пептидов в крови женщин с пограничными и психотическими расстройствами инволюционного генеза

Примечание — * означает, что различия достоверны по сравнению с контролем при $P < 0,05$.

Как видно из представленных в таблице результатов, содержание молекулярного продукта перекисного окисления липидов малонового диальдегида у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами не отличалось от такового у женщин с физиологическим течением климактерия, но в 1,6 раза превышало норму у больных с депрессивными психозами.

Характерно, что активность каталазы у обследованных женщин имела ту же направлен-

ность изменений, что и МДА. Рост активности фермента в 1,5 раза выявлен в группе больных психозами по отношению к контрольной группе.

Таким образом, в группе больных с пограничными расстройствами существенных нарушений в функционировании системы ПОЛ (на уровне содержания МДА и активности каталазы) в крови не выявлено. Отмечалась только некоторая тенденция к росту активности каталазы. В то же время у больных психозами обна-

ружено увеличение содержания МДА и рост активности каталазы соответственно в 1,6 и 1,5 раза. Такой характер метаболических сдвигов у больных психозами позволяет предполагать определенное напряжение окислительного гомеостаза у них, что, в свою очередь, является лабораторным признаком более глубоких изменений в организме последних по сравнению с группой с пограничными расстройствами.

Содержание СМП в крови обследованных больных, как показало исследование, почти в два раза превышало аналогичные данные в группе контроля. Таким образом, судя по содержанию СМП, значительная эндогенная интоксикация наблюдалась в обеих группах больных, однако в группе больных психозами выявлены более глубокие нарушения метаболизма, на что указывает повышенное содержание в крови последних не только СМП, но и продукта пероксидации липидов — МДА.

Поиск корреляционных зависимостей между клинической картиной и показателями активности ПОЛ и содержания СМП в обеих группах больных показал, что такой зависимости не существует. Последнее может свидетельствовать о том, что механизмы активации ПОЛ, будучи неспецифичными, играют существенную роль в развитии пограничных и, особенно, психотических форм нервно-психической патологии инволюционного генеза у женщин, однако, как можно предполагать, являются лишь звеном в сложной и многокомпонентной патодинамической системе.

Возможны различные механизмы выявленной в данной работе активации ПОЛ у женщин с психическими нарушениями инволюционного генеза. Одним из них может быть дефицит эстрогенов в возрасте климактерия.

Показано, что эстрогены выполняют функции замедления окисления липопротеинов низкой плотности *ex vivo* (Avigam M., 1995). Модифицированные формы липопротеинов низкой плотности способны проникать в эндотелиальные клетки стенок артерий. Кроме того, они могут поглощаться макрофагами и клетками гладких мышц, ускоряя развитие атеросклероза. Окисленные формы липопротеинов низкой плотности поражают и другие функции клетки, связанные с процессами атерогенеза: пролиферация, адгезия, воспаление, коагуляция и др. [23].

Необходимо учитывать, что реакции СРО могут способствовать изменению ответа эндотелиальных клеток на нейромедиаторы и другие вазоактивные вещества, вызывать на-

рушения синтеза простагландинов с последующим ухудшением микроциркуляции [23].

Истощение резервных возможностей антиоксидантных систем в результате активации ПОЛ ведет к увеличению агрегационных и свертывающих свойств крови [17].

Интенсивное и продолжительное усиление ПОЛ наблюдается при гипоксии в центральной нервной системе, развитию которой способствуют процессы атерогенеза, а также — типичные для инволюционных расстройств дистонические проявления [20,23].

Активация ПОЛ является общим звеном стресс-реакции. Ведущим механизмом активации СРО в этих случаях является увеличение функциональной активности гипофизарно-надпочечниковой системы, ведущей к повышенному выбросу катехоламинов и глюкокортикоидов, обладающих прооксидантными свойствами [6,9].

Имеет значение неравномерность изменений интенсивности ПОЛ и активности ферментов антиоксидантной защиты в различных структурах головного мозга в условиях стрессорного воздействия. По данным Т.А. Девяткиной и соавт. [9] при эмоционально-болевым стрессе наибольшее снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) наблюдается в области гипоталамуса, что может иметь весьма существенное значение в смысле влияния этих процессов на патогенетические механизмы психических расстройств инволюционного генеза у женщин, так как гипоталамус выполняет важнейшие функции интеграции на уровне сомы и психики.

С учетом полученных в данном исследовании результатов о нарушении процессов ПОЛ и эндогенной интоксикации организма при психических расстройствах инволюционного генеза у женщин возникает необходимость их коррекции при проведении патогенетической терапии последних.

Все обследованные больные с пограничными нервно-психическими расстройствами с целью заместительной гормональной терапии (ЗГТ) получали двухфазные препараты климакс (Шеринг, Германия) либо климакснорм (Йенафарм, Германия). Их назначение оправдано не только с точки зрения редукции психопатологической и соматоформной симптоматики. Благодаря влиянию на липидный обмен и локальные биохимические процессы в стенке артерий - перенос холестерина в интиму, синтез тромбосана, простагландинов и других эндотелиальных факторов — эстрогены противодействуют развитию атеросклероза, а инотропный и сосудорас-

ширяющий эффекты осуществляют благотворное влияние на сердечно-сосудистую систему, особенно при высоком артериальном давлении и стенокардии. Необходимо отметить и вегетостабилизирующее влияние эстрогенов. Отмеченные эффекты эстрогенов в значительной степени способствуют нормализации процессов ПОЛ и восстановлению метаболического гомеостаза. Гестагены, которые входят в состав упомянутых препаратов, благодаря низким дозам последних, не способны обеспечить антагонистический эффект.

С учетом ведущих механизмов активации

перекисного окисления липидов и развития эндогенной интоксикации организма при пограничных и психотических формах инволюционной нервно-психической патологии у женщин для восстановления равновесия в системе ПОЛ-АОЗ кроме эстрогенов показаны и другие группы препаратов, в частности, антиоксиданты (токоферол), антиагреганты (эуфиллин, компламин, кавинтон, трентал), антигипоксанты (актовегин), а также препараты, которые улучшают метаболические процессы (аминалон, пирацетам, глютаминовая кислота, витамины группы В, С) и другие.

Выводы

1. Обнаружена активация процессов перекисного окисления липидов в крови больных психозами, выражавшаяся в росте содержания МДА и активности фермента каталазы.

2. Выявлено увеличение содержания среднемолекулярных пептидов у больных психозами и

пограничными расстройствами.

3. Показано, что степень эндогенной интоксикации организма больных психозами была более глубокой, чем у больных с пограничными расстройствами, о чем свидетельствует рост содержания в крови уровня как СМП, так и содержания МДА.

М. І. Винник, Н.П. Баранова, В.М. Оськіна

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДАХ ІНВОЛЮЦІЙНОГО ГЕНЕЗУ У ЖІНОК

Український НДІ соціальної і судової психіатрії

В роботі на основі отриманих авторами даних, а також - аналізу літератури, показано роль систем перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і фізіологічного антиоксидантного захисту (АОЗ) в патогенезі межових і психотичних розладів інволюційного генезу у жінок. Описані основні механізми активації вказаних систем. Порівняльне вивчення метаболічних порушень у обох групах хворих дозволило виявити однаково спрямованість цих змін, що важливо з точки зору розв'язання питання про патогенетичні механізми і клінічну ідентичність інволюційних психозів. Підкреслено необхідність врахування виявлених порушень при проведенні лікувальних заходів. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 1999. — № 1 (5). — С.37-42).

M.I.Vinnik, N.P. Baranova., V.N.Oskina

PEROXIDE-OXIDATION OF LIPIDS UNDER PSYCHIC DISTURBANCES OF INVOLUTION GENESIS IN WOMEN

Ukrainian SRI of Social and Forensic Psychiatry

On this basis of the obtained by the authors data and literature analysis the role of systems of peroxide-oxidation of lipids (POL) and physiological antioxidant defence (PAOD) in nervous-psyche disturbances pathogenesis in the structure of climacteric syndrome (CS) and involution psychoses in women has been demonstrated. The main mechanisms of the these systems activation have been described. Comparative study of metabolic violation in two groups of patients allowed to reveal a single-direction of these changes being rather important from the point of view of solving the problem of nosologic independence of involution psychoses. The necessity of accounting the revealed disturbances while managing the treatment regimen has been stressed.

Key words: climacteric syndrome, involution psychosis, peroxide-oxidation of lipids, antioxidant defence system. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 1999. — № 1 (5). — P.37-42).

Литература

1. Андреева Л.И., Кожемякин ЛА, Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. — 1988. - №11. — С. 41-43.

2. Бабичев В. Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. - Пушино. — 1995. - 225с.

3. Вилков Г. А., Киров Р. И., Степнина Е., Г. Перекисное окисление липидов и микровязкость мембран эритроцитов больных шизофренией // Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 1991. - №10. — С.45-47.

4. Винник М. И. Личность и пограничные нервно-психические расстройства инволюционного генеза у женщин // Архив психіатрії. — 1997. - №3-4. — С.140 -143.

5. Владимиров Ю.А. Роль нарушений липидного слоя мембран в развитии патологических состояний // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1989. - №4. — С. 7-19.

6. Голиков П.П., Давыдов Б.В., Матвеев С.Б. Механизмы активации перекисного окисления липидов и мобилизации эндогенного антиоксиданта L-токоферола при стрессе // Вопр.

мед. химии. – 1987. - №1. – С.47-50.

7. Гуляева Н.В., Левшина И.П. Характеристика свободнорадикального окисления и антирадикальной защиты мозга при хроническом стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1988. - №106. – С.15-20.

8. Гусев В.А., Панченко Л.Ф. Современные концепции свободнорадикальной теории старения // Нейрохимия. – 1997. - №1. – С.14-29.

9. Девяткина Т.А., Тарасенко Л.М., Коваленко Э.Г. Антиоксидантная недостаточность и реакция тканей на острый эмоционально-болевого стресс // Вопросы мед. химии. – 1989. - №5. – С. 45-49.

10. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. - Л.: Медицина, 1983. - 408 с.

11. Каган В.Е., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. – М.: Медицина, 1986. - 156 с.

12. Колесникова Т.Н. Патофизиология системных изменений при преждевременном климаксе // Акушерство и гинекология. – 1990. - №12. – С.7-11.

13. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.П., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. - №1. – С.16-18.

14. Кутько И.И., Фролов В.М., Пустовой Ю.Т., Рачкаускас Г.С., Павленко В.В. Антиоксиданты в лечении шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1996. -

№6. – С. 32-34.

15. Панкин В.З., Вихерт А.М. Перекисное окисление липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза // Архив патологии. – 1989. - №1. – С.80-82.

16. Менделевич В.Д. Психопатология климакса. - Казань, 1992. - 167 с.

17. Мищенко В.П., Еремина Е.Л., Сорокина С.И. Влияние оздоровительного бега на перекисное окисление липидов, свертываемость крови и антиагрегационные свойства сосудистой стенки // Вопр. мед. химии. – 1985. - №1. – С. 99-102.

18. Сольський Я.П., Татарчук Т.Ф. Проблеми клімаксу в Україні // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1997. - №6. – С. 72-76.

19. Тювина Н.А., Балабанова В.В., Балан В.Е., Бутарева Л.Б. Психиатрический аспект климактерического синдрома // Акушерство и гинекология. – 1993. - №4. – С. 34-37.

20. Aviram M. Change of oxidation of low density lipoproteins and its influence on atherosclerosis // Isr. J. Med. Sci. – 1995. - №31. – P. 241-249.

21. Hebenstreit G., Papst H. Problem de Klimakteriyum // Prakt. Arzt. – 1981. - №35(439). – P.1178-1186.

22. John W.W. Studd, Roder N.J. Smith. Estrogens and Depression in Women. // Menopause. – 1994 – Vol.1. – N1. – P.33-37.

23. Sak M.A., Raden D.G., Kennon P.O. Oestrogens and slouring dour oxidation of low density lipoproteins in women post-menopausal // Lancet. – 1994. - №343. – P.269-270.

Поступила в редакцию 5.03.99г.