

ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ И КЛАССИЧЕСКИЙ КАСКАД КОМПЛЕМЕНТА ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ

Оганесян Л. П., Мкртчян Г.М., Бояджян А.С., Сукиасян С.Г. *

E-mail: aboyajyan@sci.am

Институт молекулярной биологии НАН РА, Ереван

**Стресс Центр Армении, Ереван*

Введение, цель

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) - это комплексное, тяжелое психическое заболевание с хроническим течением, относящееся к группе тревожно-депрессивных расстройств, возникающее как затянувшийся ответ на экстремальное событие исключительно угрожающего или катастрофического характера, которое, оставляя неизгладимый след в психике индивида, в дальнейшем постоянно и настойчиво повторяется в его воображении. Для больных ПТСР характерно клинически значимое тяжелое эмоциональное состояние, снижение адаптивных возможностей организма, нарушение социальной и профессиональной сфер жизнедеятельности. Распространенность ПТСР колеблется в диапазоне от 1% до 14%, а в группах риска может достигать 58%. Установлено, что каждый год число больных ПТСР возрастает на 3.6%, и через 10 лет от 8 до 10% населения в мире составят больные ПТСР [1, 2].

Таким образом, очевидно, что ПТСР представляет огромную угрозу современному обществу, являясь одной из важнейших и требующих безотлагательного решения проблем здравоохранения и социально-экономической сферы.

Молекулярные основы этиопатогенеза ПТСР еще недостаточно изучены, что затрудняет разработку эффективных методов лечения этого заболевания. Однако результаты некоторых исследований свидетельствуют, что одним из патологических процессов, вносящих свой вклад в развитие ПТСР является дисфункция иммунной системы организма [3, 4].

Целью настоящей работы являлась исследование иммунного ответа в молекулярные патомеханизмы ПТСР. Иммунные комплексы (ИК) и система комплемента являются важнейшими медиаторами иммунной системы организма, как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Нарушение структурно-функциональных свойств этих медиаторов вовлечено в патогенез ряда заболеваний, в том числе и психических [5-9].

В данной работе мы провели сравнительное определение содержания ИК и гемолитической активности классического каскада комплемента в сыворотке крови у

больных ПТСР.

Материалы и методы

Субъектами исследования являлись больные ПТСР в хронической стадии заболевания ($n=31$; 27 мужчин, 4 женщины; средний возраст 42 ± 4.6 года ($M\pm m$)), диагностированные на основании критериев DSM-IV-TR (код: 309.81) [2]. У всех больных травматическое событие, спровоцировавшее заболевание, произошло 13 лет назад. В качестве контроля в исследование были вовлечены здоровые добровольцы ($n=31$; 27 мужчин, 4 женщины; средний возраст 39 ± 3.1 лет ($M\pm m$)) без наследственной отягощенности ПТСР или другими психическими заболеваниями. Здоровые лица ранее не подвергались воздействию факторов, индуцирующих развитие ПТСР и были психически здоровы, что устанавливалось на основании критериев DSM-IV-TR [2].

Забор крови проводили пункцией из локтевой вены в 9:00–10:00 часов утра натощак. Забор крови у больных ПТСР проводили сразу же после уточнения диагноза, но до того, как они начинали получать какое-либо лечение.

Никто из субъектов исследования не страдал онкологическими или аутоиммунными заболеваниями, не переносил острых инфекционных заболеваний, не подвергался хирургическим операциям и не принимал препараты иммуносупрессорного действия как минимум за 12 месяцев до взятия крови, а также другие лекарственные препараты как минимум за 30 дней до взятия крови.

Пробы крови сразу же после забора помещали на лед, затем, после свертывания, ее центрифугировали при 3000 g в течение 10 минут, после чего отбирали сыворотку, которую и использовали в дальнейших экспериментах. Определение содержания ИК проводили в свежих образцах сыворотки крови ранее описанным спектрофотометрическим методом и выражали в единицах оптической плотности при длине волны 280нм (A_{280}) [10].

Определение гемолитической активности классического пути комплемента проводили по ранее описанной процедуре, основанной на количественной оценке гемолиза сенсibilизированных бараньих эритроцитов (50%-лизис) комплемент-содержащей сывороткой крови [11]. Активность выражали в единицах CH50 в 1 мл сыворотки. CH50 - количество комплемента (мкл сыворотки), необходимое для 50%-го лизиса эритроцитов.

Статистическая обработка данных включала t-тест Стьюдента и корреляционный анализ, основанный на определении коэффициента корреляции Пирсона (r). Значения

$p < 0.05$ были приняты как статистически достоверные. Статистическую обработку проводили с помощью программы Graphpad Prism (Graphpad Software Inc., USA).

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным среднее значение концентрации ИК в сыворотке крови больных ПТСР в 1.5 раза достоверно превышало ($p < 0.0055$) среднее значение концентрации ИК в группе здоровых лиц. То же наблюдалось и в случае гемолитической активности классического каскада комплемента, среднее значение которой в сыворотке крови больных ПТСР в 2.1 раза достоверно превышало ($p < 0.0002$) аналогичный параметр в группе здоровых лиц (таблица 1).

Таблица 1. Средние значения ($M \pm m$) CH50 и ЦИК в сыворотке крови больных ПТСР и здоровых лиц

	CH50	ЦИК
Больные ПТСР	375 ± 29.52	0.18 ± 0.027
Здоровые лица	176 ± 24.56	0.12 ± 0.004
$p <$	0.0002	0.0055

Примечательно, что в группе больных ПТСР мы наблюдали достоверную отрицательную корреляцию между повышенными уровнями ИК и гемолитической активностью классического каскада комплемента ($r = -0.9917$; $p < 0.0001$, рис. 1), в то время как в группе здоровых лиц не было отмечено какой-либо достоверной корреляции между отмеченными параметрами ($r = 0.05$; $p > 0.05$).

Таким образом, результаты настоящей работы наглядно демонстрируют повышенную концентрацию ИК и гиперактивность классического каскада комплемента при ПТСР, а также наличие взаимосвязи между этими процессами.

Система комплемента работает как биохимический каскад реакций, который помогает уничтожить патогены. Она является важной составной частью врожденного иммунитета и состоит из около 30 водорастворимых белков и ассоциированной с ними группой мембранных рецепторов, обладающих воспалительной и иммунорегуляторной

функциями. Многие белки комплемента представляют собой проферменты и активируются в каскаде последовательных протеолитических реакций. Система комплемента включает классический, альтернативный и лектиновый каскады, каждый из которых активируется отдельным механизмом.

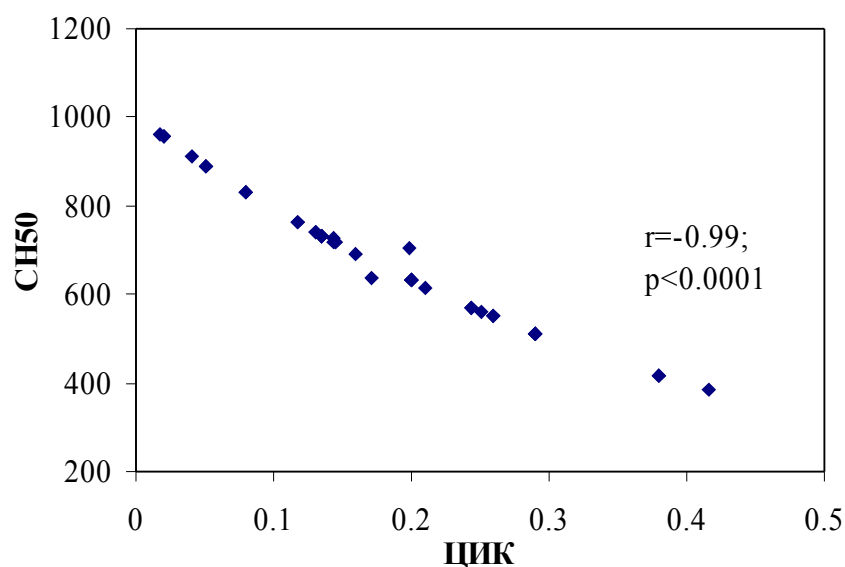


Рисунок 1. Данные анализа корреляций между уровнями CH50 и ЦИК в сыворотке крови больных ПТСР.

Все они объединяются на уровне C3 компонента, приводя к генерации мембраноатакующего комплекса (МАК) через общий для всех них терминальный путь активации комплемента. Классический путь требует антител для активации (специфический иммунный ответ), для активации C3-конвертазы необходимо образование комплекса C4b2a. Этот комплекс образуется при расщеплении C2 и C4 C1-комплексом. C1-комплекс, в свою очередь, для активации должен связаться с иммуноглобулинами класса М или G [5,6].

Наблюдаемое нами высокая концентрация ИК в крови у больных ПТСР может являться одним из патологических механизмов, приводящих к нарушению иммунного статуса организма при данном заболевании. Накапливаясь в крови и других тканях ИК,

обладая способностью к взаимодействию и с клеточными, и с гуморальными компонентами иммунного распознавания, воздействуют на иммунный ответ на многих уровнях. Они являются активаторами классического пути комплемента, что в норме запускает процесс их фагоцитоза и элиминации из организма. Связывание C1q компоненты комплемента с ИК активирует классический каскад комплемента, в результате чего образуются продукты его активации – опсонины, анафилотоксины, хемотаксины и мембранолитики. Поэтому гиперактивация классического каскада приводит к развитию повреждающих ткани воспалительных реакций и аберрантного апоптоза [5-9].

Мы предполагаем, что наличие отрицательной корреляции между уровнями ИК и активностью классического каскада комплемента при ПТСР может быть обусловлено тем, что длительное присутствие в организме высоких концентраций ИК приводит к перманентной активации комплемента и соответственно истощению его компонентов. Это, в свою очередь, в значительной степени затрудняет процесс элиминации ИК из кровотока. Однако данное предположение нуждается в своем дальнейшем экспериментальном подтверждении.

Выводы

1. Присутствие в организме высоких концентраций ИК приводит к перманентной активации классического пути комплемента при ПТСР.
2. Высокая концентрация ИК и гиперактивность классического каскада комплемента в крови у больных ПТСР может являться одним из патологических механизмов, приводящих к нарушению иммунного статуса организма при данном заболевании.

Список литературы

1. ICD-10, the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Edition 10. Geneva: World Health Organization, 1992, -1243 pp.
2. DSM-IV-TR, Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Edition 4 (text revised). The American Psychiatric Association, 2000, -943 pp.

3. Altemus, M., Cloitre, M., Dhabhar, F.S., Am. J. Psychiatry, 2003, vol. 160, no. 9, pp.1705–1707.
4. Song, Y., Zhou, D., Guan, Z., Wang, X., Neuroimmunomodulation, 2007, vol.14, no.5, pp.248-254.
5. Константинова, Н.А., Иммунные комплексы и повреждение тканей. Москва: Медицина, 1996, - 256 с.
6. Cole, D. S., Morgan B.P., Clinical Science, 2003, vol.104, pp.455-466.
7. Benes, F.M., Curr. Opin. Psychiatry, 2004, vol.17, no.3, pp.189-190.
8. Hakobyan, S., Boyajyan, A., Sim, R.B., Neurosci. Lett., 2005, vol. 374, no.1, pp. 35-37.
9. Маилян, К.Р., Бояджян, А.С., Согоян, А.Ф., Сим, Р.Б., Манукян, Л.А., Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2005, т. 105, вып. 4, с. 55-60.
10. Tarnacka, B., Gromadzka, G., Czlonkowska, A., Stroke, 2002, vol. 33, no.4, pp.936-940.
11. Doods, A.W., Sim, R.B., Complement. A Practical Approach. Oxford: Oxford University Press, 1997, –274 p.