

ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ КАК ИНДИКАТОРЫ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ, СОПУТСТВУЮЩЕГО ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМУ СТРЕССОВОМУ РАССТРОЙСТВУ

Оганесян Л.П.¹, Бояджян А.С.¹, Мкртчян Г.М.¹,
Сукиасян С.Г.², Айвазян В.А.¹, Петросян М.Ш.³,
Арутюнян К.К.³, Мусаелян Р.И.³

¹ Институт молекулярной биологии НАН РА, г. Ереван

² «АртМед» Медицинский реабилитационный центр, г. Ереван

³ Научный центр Арцах

Резюме. При использовании метода твердофазного иммуноферментного анализа, в сыворотке крови больных посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), в сравнении со здоровыми лицами, определены уровни иммунных комплексов (ИК), содержащих продукты активации системы комплемента – C1q- и C3d-ИК. Согласно полученным данным, концентрации C1q- и C3d-ИК в крови больных ПТСР достоверно превышали аналогичные параметры здоровых лиц, что отражает наблюдаемую при данной патологии гиперактивацию классического каскада комплемента. При этом, в случае больных ПТСР наблюдалась достоверная положительная корреляция между уровнями C1q- и C3d-ИК. Сделан вывод, что ПТСР характеризуется нарушением механизмов распознавания и элиминации ИК, что может являться основой хронической активации иммунной системы и развития системных воспалительных реакций при данной патологии.

Ключевые слова: C1q- и C3d-иммунные комплексы, иммунная система, хроническая активация, посттравматическое стрессовое расстройство, системные воспалительные реакции.

Hovhannisyan L.P., Boyajyan A.S., Mkrtchyan G.M., Sukiasyan S.H., Ayvazyan V.A., Petrosyan M.S., Harutyunyan K.K., Musaelian R.I.

IMMUNE COMPLEXES AS INDICES OF CHRONIC INFLAMMATION ACCOMPANYING POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER

Abstract. Serum levels of immune complexes (IC) containing the complement system activation products, C1q- and C3d-IC, were determined in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD), as compared to healthy subjects, using an enzyme-linked immunosorbent assay. According to the data obtained, the levels of both C1q- and C3d-IC were significantly increased in PTSD-patients versus healthy subjects, thus reflecting hyperactivation of classical complement pathway detected in this pathology. Moreover, a significant positive correlation was found between C1q- and C3d-IC levels in PTSD group. It was concluded that PTSD is characterized by altered mechanisms of IC recognition and elimination that may underly chronic activation of immune system and systemic inflammatory response associated with this disorder. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 6, pp 545-548)

Keywords: C1q- and C3d immune complexes, immune system, chronic activation, posttraumatic stress disorder, systemic inflammation.

Адрес для переписки:

Бояджян Анна Суреновна, д.б.н., профессор,
директор, Институт молекулярной биологии НАН РА
0014, Армения, г. Ереван, ул. Асратяна, 7.
Тел.: +3 (7410) 28-16-26.
Факс: +3 (7410) 28-20-61.
E-mail: aboyajyan@sci.am

Введение

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – это комплексное, тяжелое психическое заболевание с хроническим течением, относящееся к группе «тревожно-депрессивных

расстройств», которое возникает как отсроченный или затянувшийся ответ на событие угрожающего или катастрофического характера (код DSM-IV-TR: 309.81 [9]). Для больных ПТСР характерно клинически значимое тяжелое эмоциональное состояние, снижение адаптивных возможностей организма, способности к усвоению информации, нарушение социальной, профессиональной и других сфер жизнедеятельности. Многие больные становятся алкоголиками и наркоманами. ПТСР опасно десоциализацией личности и суицидальными исходами. Эффективная терапия этого заболевания пока еще отсутствует [7, 16].

Согласно современным представлениям ПТСР относится к заболеваниям многофакторной природы с полигенным типом наследования [4, 5, 12, 15, 21], однако, молекулярные патомеханизмы ПТСР до настоящего времени не ясны. Ряд исследований, в том числе и наши, свидетельствует, что ПТСР ассоциирует с хронической активацией иммунной системы и развитием вялотекущего системного воспаления [2, 3, 8, 11, 14, 18, 19, 23].

В наших предыдущих исследованиях было показано достоверное увеличение в крови больных ПТСР, по сравнению с нормой, общей популяции циркулирующих иммунных комплексов (ИК) [2]. С другой стороны, при данном заболевании мы также наблюдали гиперактивацию системы комплемента по классическому пути [2, 18]. **Целью настоящего исследования** являлось определение в крови больных ПТСР уровней ИК, содержащих продукты активации системы комплемента — C1q- и C3d-ИК.

Материалы и методы

В исследование были вовлечены больные ПТСР ($n = 60$; средний возраст $M \pm \sigma$ $42 \pm 4,6$ лет), а также психически и физически здоровые лица ($n = 60$; средний возраст $M \pm \sigma$ $39 \pm 3,1$ лет) без наследственной отягощенности психическими заболеваниями (контрольная группа). В группу больных ПТСР входили ветераны войны; давность травматического события, индуцировавшего заболевание составляла 17 лет. Диагностирование больных и анализ выраженности (интенсивности и частоты проявления) клинико-психопатологических признаков (симптомов) ПТСР проводили врачи психиатры Стресс центра МТСВ РА и Степанакертского восстановительного центра МЗ НКР на основе диагностического и статистического руководства по психическим нарушениям, версия IV (DSM-IV) [9], критериев структурированного клинического интервью для

DSM-IV (SCDI-I (for DSM-IV)) [10] и шкалы клинической диагностики ПТСР (CAPS) [6].

Субъекты исследования не принимали лекарственных препаратов иммуномодулирующего, противовоспалительного или антигистаминового действия, не подвергались каким-либо хирургическим вмешательствам по крайней мере за 6 месяцев до взятия крови, и не страдали онкологическими, инфекционными, воспалительными или аутоиммунными заболеваниями.

Все субъекты были проинформированы врачами о предстоящем исследовании и дали свое согласие на взятие крови. Исследование было одобрено Комитетом по этике Института молекулярной биологии НАН РА (IRB #00004079).

Забор крови проводили в 9:00–10:00 часов утра натошак пункцией из локтевой вены. Пробы крови сразу же помещали на лед, затем центрифугировали при 3000 g в течение 10 минут и отбирали сыворотку, которую использовали в последующих исследованиях. Образцы сыворотки хранили при -30°C . Все исследуемые образцы сывороток анализировали в двух параллелях.

Концентрации C1q- и C3d-ИК в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) при использовании коммерческих наборов реагентов (Human GmBH, Германия), в соответствии с инструкциями производителя, и выражали в микрограммах на 1 мл сыворотки (мкг/мл).

Статистическую обработку полученных данных проводили, используя программный пакет «GraphPad Prism 3.03» (GraphPad Software, Inc., США), с помощью t-критерия Стьюдента и корреляционного анализа, включающего расчет коэффициента ранговой корреляции Пирсона (r). Значения $p < 0,05$ были приняты как статистически достоверные.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, представленным в таблице 1, содержание как C1q-ИК, так и C3d-ИК в сыворотке крови больных ПТСР достоверно превышало аналогичные показатели здоровых лиц в 1,5 ($p < 0,024$) и 1,6 ($p < 0,0004$) раза соответственно. При этом у больных ПТСР наблюдалась достоверная положительная корреляция между отмеченными параметрами ($r = 0,32$; $p < 0,03$).

Образование ИК является физиологической реакцией организма на инородный антиген или аутоантиген. В норме ИК легко удаляются из кровотока и выводятся из организма. Однако, в патологических условиях концентрация ИК повышается и эффективность их элиминации понижается, что приводит к отложению ИК на стенках

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ C1q- и C3d-ИК В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПТСР И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ($M \pm \delta$)

Параметр	Исследуемая группа		Р
	Больные ПТСР (n = 60)	Здоровые лица (n = 60)	
[C1q-ИК], мкг/мл	44,6 \pm 37,67	26,28 \pm 16,33	< 0,024
[C3d-ИК], мкг/мл	29,75 \pm 21,91	18,67 \pm 8,22	< 0,0004

сосудов и в других тканях и вызывает повреждение клеток. ИК способны взаимодействовать как с гуморальными, так и с клеточными системами иммунного распознавания и воздействовать на иммунный ответ на множественных уровнях [1, 13]. C1q-ИК содержат C1q белок комплемента. Связывание ИК с C1q инициирует активацию классического каскада комплемента. В состав C3d-ИК входят продукты протеолитической активации C3 белка комплемента – опсоины C3b, iC3b и/или C3dg. Все они содержат “d”-концевой фрагмент C3. В норме C3d-ИК элиминируются из кровотока при участии моноцитов, нейтрофилов и эритроцитов, на поверхности которых локализованы специфичные к C3d-опсоинам рецепторы. После связывания с опсоинами моноциты и нейтрофилы фагоцитируют ИК, а эритроциты переносят их в печень и селезенку, где они подвергаются фагоцитозу под действием макрофагов. Постоянно высокие уровни C3d-ИК в крови свидетельствуют о нарушении механизмов их узнавания и/или элиминации из организма отмеченными иммунокомпетентными клетками. Высокие уровни C1q-ИК в кровотоке приводят к гиперактивации системы комплемента, а C3d-ИК – к гиперпродукции антител, так как связываясь с CR2-рецептором комплемента на поверхности В-лимфоцитов, они индуцируют продукцию этими клетками антител [13, 17, 20, 22].

Результаты настоящего исследования находятся в соответствии с ранее опубликованными нами данными относительно повышенного содержания общей популяции циркулирующих ИК и гиперактивации важнейшего медиатора воспаления – системы комплемента при ПТСР [2, 18]. Полученные данные являются еще одним доказательством хронической активации иммунной системы и развития системных воспалительных реакций при ПТСР, а также свидетельствуют о том, что в основе отмеченных патологических процессов могут лежать нарушения механизмов распознавания и элиминации ИК.

Благодарность

Данная работа выполнена при поддержке гранта Национального комитета науки РА (#11aa-003).

Список литературы

1. Константинова Н.А. Иммунные комплексы и повреждение тканей. – М.: Медицина, 1996. – 235 с.
2. Оганесян Л.П., Мкртчян Г.М., Бояджян А.С., Сукиасян С.Г. Иммунные комплексы и классический каскад комплемента при посттравматическом стрессовом расстройстве // Иммунология. – 2008. – 9. – С. 269-274.
3. Altemus M., Dhabhar F.S., Yang R. Immune function in PTSD // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1071. – P. 167-183.
4. Amstadter A.B., Nugent N.R., Koenen K.C. Genetics of PTSD: fear conditioning as a model for future research // Psychiatr. Ann. 2009. – Vol. 39. – P. 358-367.
5. Binder E.B., Bradley R.G., Liu W., Epstein M.P., Deveau T.C., Mercer K.B., Tang Y., Gillespie C.F., Heim C.M., Nemeroff C.B., Schwartz A.C., Cubells J.F., Ressler K.J. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults // JAMA. – 2008. – Vol. 299, N 11. – P. 1291-1305.
6. Blake D.D., Weathers F.W., Nagy L.M., Kaloupek D.G., Gusman F.D., Charney D.S., Keane T.M. The development of a clinician administered PTSD scale // J. Trauma Stress. – 1995. – Vol. 8, N 1. – P. 75-90.
7. Connor M.D., Butterfield M.I. Post-traumatic stress disorder // FOCUS. – 2003. – Vol. 1, N 3. – P. 247-262.
8. De Kloet C.S., Vermetten E., Bikker A., Meulman E., Geuze E., Kavelaars A., Westenberg H.G., Heijnen C.J. Leukocyte glucocorticoid receptor expression and immunoregulation in veterans with and without post-traumatic stress disorder // Mol. Psychiatry. – 2007. – Vol. 12, N 5. – P. 443-453.
9. Diagnostic and statistical manual of mental disorders by the American Psychiatric Association / Edition: 4, text revised. – USA: Amer. Psychiatric Pub., 2000. – P. 943.
10. First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M., Williams J.B. Structured clinical interview for the DSM-IV Axis I Disorders / Washington DC: American Psych. Press Inc, 1996.

11. Gill J.M., Saligan L., Woods S., Page G. PTSD is associated with an excess of inflammatory immune activities // *Perspect. Psychiatr. Care.* — 2009. — Vol. 45, N 4. — P. 262-277.
12. Gitlin J.M. Study identifies gene x environment link to PTSD // *JAMA.* — 2008. — Vol. 299, N 11. — P. 1291-1305.
13. Hebert L.A. The clearance of immune complexes from the circulation of man and other primates // *Am J. Kidney Dis.* — 1991. — Vol. 17. — P. 352-361.
14. Hovhannisyan L.P., Mkrtchyan G.M., Sukiasian S.H., Boyajyan A.S. Alterations in the complement cascade in post-traumatic stress disorder // *JACI.* — 2010. — Vol. 21, N 6. — P. 3.
15. Karestan C.K. Genetics of PTSD: A Neglected Area // *Psychiatric Times.* — 2005. — Vol. 22. — P. 9.
16. Kinchin D. Post traumatic stress disorder: the invisible injury. — UK: Success Unlimited, 2005. — P. 214.
17. Ng Y.C., Schifferli J.A., Walport M.J. Immune complexes and erythrocyte CR1 (complement receptor type 1): effect of CR1 numbers on binding and release reactions // *Clin. Exp. Immunol.* — 1988. — Vol. 71. — P. 481-485.
18. Oganessian L.P., Mkrtchyan G.M., Sukiasyan S.H., Boyajyan A.S. Classic and alternative complement cascades in post-traumatic stress disorder // *Bull Exp Biol Med.* — 2009. — Vol. 148, N 6. — P. 859-861.
19. Pace T.W., Heim C.M. A short review on the psychoneuroimmunology of posttraumatic stress disorder: from risk factors to medical comorbidities // *Brain Behav. Immun.* — 2011. — Vol. 25, N 1. — P. 6-13.
20. Schifferli J.A., Ng Y.C., Peters D.K. The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes // *N. Eng. J. Med.* — 1986. — Vol. 315. — P. 488-495.
21. Segman R.H., Shalev A.Y. Genetics of posttraumatic stress disorder // *CNS Spectr.* — 2003. — Vol. 8, N 9. — P. 693-698.
22. Thornton B.P., Vetvicka V., Ross G.D. Natural antibody and complement-mediated antigen processing by B lymphocytes // *J. Immunol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1727-1737.
23. Von Knel R., Hepp U., Kraemer B., Traber R., Keel M., Mica L., Schnyder U. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder // *J. Psychiatr. Res.* — 2007. — Vol. 41, N 9. — P. 744-752.

*поступила в редакцию 09.06.2012
отправлена на доработку 18.06.2012
принята к печати 27.06.2012*