

Vladimirs Voicehovskis

STARPTAUTISKO OPERĀCIJU
KONTINGENTA DAŽU
OKSIDATĪVĀ STRESA RĀDĪTĀJU
KĀ POSTTRAUMATISKĀ STRESA
SINDROMA IZPAUSMES
NOTEIKŠANA UN KOREKCIJA,
IZMANTOJOT ANTIOKSIDANTUS

Promocijas darbs
Medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai

Zinātnes apakšnozare – Veselības aprūpe

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med. asoc. prof. Gunta Ancāne,
RSU Psihosomatiskās medicīnas un psihoterapijas katedras vadītāja;
Dr. biol. asoc. prof. Andrejs Šķesters,
RSU Bioķīmijas laboratorijas vadītājs

Rīga, 2012

ANOTĀCIJA

Starptautisko operāciju kontingenta karavīri ir pakļauti dažādiem ekstremāliem faktoriem, kas var izraisīt posttraumatisko stresa sindromu (PTSS). PTSS būtiski pazemina dzīves kvalitāti, pasliktina komorbīdu stāvokļu prognozi un norisi. Šai problēmai ir medicīniski sociāls raksturs, tā ir aktuāla visām tām valstīm, kuru bruņotie spēki piedalās miera uzturēšanas misijās. PTSS patoģenēzes pamatā ir neironu hiperaktivācija stresoru ietekmē – eksaitotoksicitāte, kas izraisa oksidatīvo stresu (OS), jo uzkrājas brīvie radikāļi. Neironi ir īpaši jutīgi pret OS, tāpēc notiek signālu pārraides traucējumi, kas var izraisīt PTSS.

Darba mērķis: pacientiem ar PTSS attīstības risku izpētīt saslimstību ar PTSS, dažus OS rādītājus un korekcijas iespējas, izmantojot antioksidantus.

Prospektīvais placebo kontrolētais randomizētais pētījums veikts Rīgas Stradiņa universitātē sadarbībā ar LR Nacionālo bruņoto spēku Militārās medicīnas centru. Tika pētīti 143 vienas misijas (6 mēn.) dalībnieki, Latvijas starptautisko operāciju kontingents. “Selēna” grupa misijas laikā saņēma organisko selēnu. Divus mēnešus pirms misijas un tūlīt pēc atgriešanās tika veikta klīniskā izmeklēšana: PTSS diagnostika, izmantojot PCL-M anketu, OS rādītāji un Se saturs asinīs.

Balstoties uz darba rezultātiem, varam secināt, ka: 1) ir statistiski ticama sakarība starp saslimstību ar PTSS un OS rādītājiem, starp PTSS simptomātikas smaguma pakāpi un OS rādītājiem; 2) antioksidanta selēna lietošana misijas laikā ļauj pazemināt OS rādītājus, minimizēt saslimstību ar PTSS un pazemināt PTSS simptomātikas smaguma pakāpi.

Darba novitāte un praktiskā nozīme: 1) ar pētījuma rezultātiem saistītais intelektuālais īpašums ir aizsargāts ar Latvijas un starptautisko patentiem *”Līdzeklis efektīvai augsta glutamāta līmeņa pazemināšanai asinīs”* un *“Preparation that effectively reduces high glutamate level in blood”*; 2) validizētā PCL-M anketa latviešu valodā tiek rekomendēta kā ērts un efektīvs instruments militārā kontingenta PTSS diagnostikai un skrīningam; 3) izstrādātā praktiskā metode PTSS saslimstības samazināšanai riska grupām (tajā skaitā lauka apstākļos) tiek rekomendēta misijas dalībniekiem un plašai izmantošanai; 4) pirmo reizi tiek veikts OS un PTSS rādītāju savstarpējās saistības novērtējums; 5) pirmo reizi tiek pētīta iespēja izmantot selēnu PTSS saslimstības samazināšanai riska grupās; 6) pirmais plaša mēroga zinātnisks pētījums Latvijā kara medicīnas un psihosomatiskās medicīnas nozarē.

SUMMARY

The Contingent of International Operations Combats are a subject for several extreme stressors that can cause Posttraumatic stress disorder (PTSD). PTSD changes the quality of life to a significantly lower level, worsens forecast and progress of comorbid disorders. This problem is of a medically social kind and is up to date in all the countries whose armed forces take part in the Peace Support Missions. The basis of PTSD pathogenesis is hyperactivation of neurones under stress factors influence, so-called excitotoxicity, that causes oxidative stress (OS), because of an accumulation of free radicals. Neurons are especially susceptible to OS, changing signal transduction mechanisms that can cause PTSD.

Research aim: to access PTSD incidence, OS parameters and their adjustment advances using antioxidants in PTSD risk group patients.

Prospective placebo-controlled randomized study was realized in Riga Stradins University in cooperation with Latvian National armed forces Medical support centre. 143 participants of one 6-months mission, Latvian CIO, were examined two months before mission and immediately after the return. "Selenium" group received organic selenium during the mission. Questionnaires PCL-M were used for PTSD evaluation; OS rates and Se in blood were determined.

Basing on the research results, we can conclude that: 1) there is a statistically reliable correlations between the incidence of PTSD and OS parameters, between PTSD symptomatic severity and OS parameters; 2) the use of antioxidant Selenium during the mission can reduce the OS parameters, minimize the incidence of PTSD and reduce the PTSD symptomatic severity.

The novelty and practical significance of the research: 1) intellectual property related with study results is protected with the Latvian and the International patents "Preparation that effectively reduces high glutamate level in blood"; 2) PCL-M questionnaire validated Latvian language version can be recommended for use as an effective instrument for PTSD diagnostics and screening in military contingent; 3) invented practical method of PTSD risk groups morbidity diminishing (in field conditions as well) is recommended for use to mission combats and widespread use; 4) the first OS and PTSD parameters correlation assessment; 5) the first study Se using advances to reduce PTSD incidence in a risk group; 6) the first wide-scaled research in Latvian Military medicine and Psychosomatic medicine branches.

SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	6
IEVADS.....	7
1. DARBA AKTUALITĀTE	8
2. LITERATŪRAS APSKATS	12
2.1. Posttraumatiskais stresa sindroms	12
2.2. Posttraumatiskā stresa sindromā slimnieku rehabilitācija	22
2.3. Oksidatīvais stress	25
2.4. Antioksidatīvā sistēma, antioksidanti	30
2.5. Selēns.....	34
3. DARBA PLĀNOJUMS.....	42
3.1. Darba mērķis.....	42
3.2. Darba uzdevumi.....	42
3.3. Darba hipotēzes.....	42
3.4. Darba zinātniskā novitāte.....	42
3.5. Darba struktūra un apjoms.....	43
4. DARBA METODOLOĢIJA	44
4.1. Mērķa populācija, populāciju grupējums.....	44
4.2. Datu iegūšanas metodes.....	45
4.2.1. Klīniskā izmeklēšana – PTSS diagnostika	45
4.2.2. Klīniskā izmeklēšana – asins analīzes	48
4.3. Pētījuma uzbūve laikā.....	49
4.4. Datu statistiskās analīzes metodes	49
4.5. Materiāli tehniskais nodrošinājums	50
5. DARBA REZULTĀTI	51
6. DISKUSIJA	63
7. SECINĀJUMI.....	69
7.1. Darba praktiskā nozīme	69
7.2. Praktiskās rekomendācijas.....	69

8. PATEICĪBAS	71
8.1. Interesu konfliktu izvērtēšana	71
9. IZMANTOTĀ LITERATŪRA	73
10. PUBLIKĀCIJU SARAKSTS PAR DARBĀ IZVĒLĒTO TĒMU	97
10.1. Publikācijas LZP Vispāratzīto recenzējamo zinātnisko izdevumu sarakstā iekļautā izdevumā	97
10.2. Starptautisko konferenču, kongresu, semināru, darba sanāksmju recenzēto referātu (<i>Proceedings</i>) izdevumi, konferences (kongresa) tēzes:	98
11. DARBA APROBĀCIJA	103
11.1. Darba priekšizstāvēšana	103
11.2. Uzstāšanās zinātniskās konferencēs ar mutisku referātu	103
11.3. Uzstāšanās zinātniskā konferencē ar stenda referātu	104
12. PIELIKUMI	108

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

AK	- Apvienotā Karaliste (angl. <i>The United Kingdom</i>)
AO	- antioksidanti
AOS	- antioksidatīvā sistēma
ASV	- Amerikas Savienotās Valstis (angl. <i>The United States of America</i>)
BL	- bāzes līmenis
DSM	- Mentālo traucējumu diagnostikas un statistikas rokasgrāmata (angl. <i>The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , IV-TR izd.)
ET	- eksaitotoksicitāte
GLU	- glutamāts
GPx	- glutaciona peroksidāze
GSH	- glutations
GSSG	- glutaciona reduktāzes oksidēts glutations
IR	- saslimstības koeficients (angl. <i>Incidence Rate</i>)
LP	- lipīdu peroksidācija
MDA	- malondialdehīds
MUM	- miera uzturēšanas misija
NADP+	- oksidēts NADPH
NADPH	- nikotinamīda adenīna dinukleotīda fosfāts
NMDA	- <i>N</i> -metil- <i>D</i> -aspartāts
OS	- oksidatīvais stress
PCL	- PTSS anketa (angl. <i>Posttraumatic Stress Disorder Checklist</i>)
PCL-M	- PTSS anketas militārā versija
Pl	- placebo
PR	- izplatības līmenis (angl. <i>Prevalence Rate</i>)
PTSS	- posttraumatiskais stresa sindroms
RR	- reakcijas indekss (angl. <i>Response Rate</i>)
RSU	- Rīgas Stradiņa universitāte
Se	- selēns
SOD	- superoksīda dismutāze
SOK	- starptautisko operāciju kontingents

IEVADS

Ir zināms, ka militārpersonāls – Starptautisko operāciju kontingents (SOK) – ir pakļauts dažādiem ekstremāliem faktoriem, kas var izraisīt posttraumatisko stresa sindromu (PTSS).

Pēc atgriešanās no misijām SOK ir nepieciešama kompleksa rehabilitācija, kas palīdzētu atgriezties “civilās” dzīves apstākļos. Gadījumos, kad attīstās PTSS, karavīri praktiski kļūst par invalīdiem. PTSS būtiski pazemina dzīves kvalitāti, pasliktina komorbīdu stāvokļu (veģetatīvu, emocionālu traucējumu un hronisku sāpju) prognozi un norisi. Nereti tiek novēroti asociālas uzvedības gadījumi, ludomānija, alkoholisms un narkomānija. Šajā problēmā tiek iesaistīta arī ģimene, bērni un citi radnieki. Šai problēmai ir medicīniski sociāls raksturs, tā ir aktuāla visām tām valstīm, kuru bruņotie spēki piedalās starptautiskajās Miera uzturēšanas misijās (MUM).

PTSS patoģenēzes pamatā ir neironu hiperaktivācija stresa faktoru ietekmē, tā saucamā eksaitotoksicitāte (ET).

Reaģējot uz stresoriem, pieaug ET, kas izraisa oksidatīvo stresu (OS), jo uzkrājas brīvie radikāļi. Neironālo membrānu fosfolipīdi ir īpaši jutīgi pret oksidatīvo bojājumu, tāpēc notiek signālu pārraides mehānismu traucējumi, kas var izraisīt PTSS attīstību. Ir daudz pētījumu šajā jomā, taču tie nesniedz izsmeļošu atbildi uz jautājumiem, kas saistīti ar PTSS attīstību starptautisko operāciju kontingentam.

1. DARBA AKTUALITĀTE

Tradicionāli stresu pieņemts definēt kā organisma homeostāzes izmaiņas dažādu iekšējo un ārējo faktoru ietekmē. Pēdējo gadu laikā formējas no klasiskās, H. Seljē, doktrīnas [1] atšķirīgs priekšstats par dažādu stresoru iedarbību uz organismu un tā neirohumorālo reakciju īpatnībām [2, 3].

Ir zināms, ka SOK tiek pakļauts dažādiem ekstremāliem faktoriem, kas var izraisīt PTSS. Pēc Starptautiskās slimību klasifikācijas SSK-10 PTSS pieskaitāms pie “neirotiskiem, ar stresu saistītiem un somatoformiem traucējumiem” un “reakcijām uz smagu stresu un adaptācijas traucējumiem”. PTSS rodas kā novēlota vai ielgusi atbilde uz psihotraumējošu notikumu vai situāciju (kā īslaicīgu, tā ilgstošu), kas ir sevišķi draudoša vai katastrofāla un ikvienam varētu izraisīt difūzus smagus emocionālus pārdzīvojumus (distresu). Tas ir simptomu kopums, ar kuru sastopas ekstremālu traumatisko stresu pārcietušie [4, 5].

Vispārējie PTSS simptomi parādās kā hipertrofēta atbilde uz uzmācīgu traumatisku notikumu, piemēram, kā ilūzijas, pastāvīga izvairīšanās no stimuliem, kas saistīti ar traumām, kā arī vispārējs emocionāls nejūtīgums, kas pastāv vismaz mēnesi. Saskaņā ar diagnostikas standartu DSM-IV-TR (DSM), PTSS klīniskā diagnostika tiek veikta, izmantojot klīnisko anketu PCL-M. PCL-M anketa ietver 17 vienības, tā ir ieteicama kā objektīvs diagnostikas līdzeklis PTSS pacientu un PTSS riska grupas pacientu izvērtēšanai [6–10].

Atbilstoši pieejamajiem literatūras datiem, PTSS līmenis pirms MUM ASV SOK ir 2,4–9,3% [11, 12] un AK SOK ir 2,4% [13]. PTSS līmenis pēc MUM ASV SOK ir 11,2% [12] un AK SOK ir 4,0–9,5% [13, 14]. Zinātniskajā literatūrā nav pieejami medicīniskie dati par Latvijas SOK saslimstību ar PTSS.

PTSS patofizioloģija un patoģenēze ir saistīta ar eksaitotoksicitāti (ET). ET ir patoloģisks process, kurā nervu šķiedru šūnas tiek bojātas pārmērīgas neirotransmitera glutamāta (GLU) stimulācijas rezultātā [15]. GLU atbrīvošanās mehānisms eksocitozes ceļā (iekššūnu satura izkļūšana ārpus šūnas) piemīt ne tikai neironiem, bet arī gliālajām šūnām [16]. N-metil-D-aspartāta (NMDA) receptoru hiperaktivācija ar GLU, kuru pavadā pastiprināta Ca^{2+} ieplūde un vairākkārtēja Ca^{2+} koncentrācijas paaugstināšanās šūnās, izraisa virkni šūnas iekšējo fermentu sistēmu (proteāžu, nukleāžu, lipāžu) aktivāciju, kas iniciē citodeģeneratīvo procesu kaskādi, oksidācijas procesus un šūnas

līzi [17]. Eksocitozes rezultātā notiek strauja ārpusšūnu GLU koncentrācijas paaugstināšanās, papildus arī GLU receptoru hiperaktivācija un tai sekojoša neurodeģeneratīvu šūnas reakciju sērija. Eksaitotoksitāktīvās mikroglijas šūnas ražo potenciāli neirotoksiskus citokīnus, proteāzi, audzēja nekrozes faktorus, superoksīdanjonus un NMDA-GLU kompleksa ligandus. Tie ir hronisku oksidatīvu procesu avoti, kuri izraisa oksidatīvo stresu [18].

Oksidatīvais stress (OS) – tā ir prooksidantu un antioksidantu (AO) līdzsvara nobīde, pārsvarā nekompensēta, prooksidantu virzienā, stāvoklis, kurš tradicionāli rada šūnu bojājumus atsevišķos orgānos un organismā kopumā, kā arī daudzu funkciju traucējumus. Organisma antioksidatīvā sistēma (AOS) ir tā, kas gan regulē, gan aizsargā šūnas un orgānus pret oksidatīvo bojājumu. Normāla AOS ir spējīga nodrošināt gan šūnu veselumu, gan orgānu un to sistēmu normālu fizioloģisku funkcionēšanu. Tajā pašā laikā organismā vai ārējā vidē ap to var veidoties apstākļi, kuros AOS nav spējīga pilnībā realizēt adekvātus aizsardzības pasākumus, līdz ar to organisms tuvojas OS situācijai. OS var apvienot sevī visus iespējamus stresa veidus, piemēram, fizikāli ķīmisko (lielas temperatūras izmaiņas, ultravioletais starojums, radiācija, ķīmiskie aģenti, troksnis, vibrācija, elektromagnētiskais starojums utt.), kā arī psihoemocionālo (sāpes, bailes, emocionālā spriedze utt.).

Neironālo membrānu fosfolipīdi ir īpaši jutīgi pret oksidatīvo bojājumu; mainot signāla vadīšanas mehānismu, attiecīgi rodas informācijas apstrādes traucējumi. Pētījumi par hiperoksidācijas oksidatīvā un proteīnkarbonilā stresa ietekmi uz smadzeņu supresiju un to saistību ar smadzeņu deģenerāciju neironālas reakcijas rezultātā ir ļoti svarīgi un nozīmīgi.

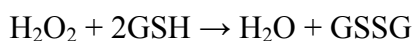
Oksidatīvā stresa intensitāte dažos pētījumos tiek vērtēta pēc malondialdehīda (MDA) līmeņa asins plazmā. MDA ir viens no biežāk izmantotajiem lipīdu peroksidācijas (LP) indikatoriem [19, 20, 21]. Brīvie radikāļi (BR) un aktīvās skābekļa formas, ierosinot un tālāk eskalējot LP procesus, veicina ievērojamu MDA satura pieaugumu organismā, tādējādi veidojot “labvēlīgu” vidi un apstākļus MDA postošai iedarbībai uz DNS struktūrelementiem, turklāt tam piemīt mutagēnas un kancerogēnas īpašības.

MDA reakcijās ar DNS iesaistās dezoksiguanozīns un dezoksiadenozīns, veidojot DNS adduktus, vienlaicīgi tiek atbrīvots starpprodukts – formaldehīds [21]. Formaldehīds jau zemā koncentrācijā ir spējīgs radīt proteīnu sarecēšanu (augstas toksicitātes agregāciju). Ir dati, ka OS laikā MDA ir spējīgs vājināt smadzeņu funkciju,

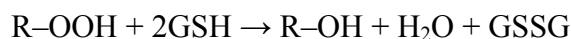
krasi izmainot homeostāzi starp neironiem – kairinātājiem (angl. *excitatory*) un inhibitoriem. MDA molekula ir pietiekami stabila un nosacīti mazaktīva, salīdzinot ar brīvajiem radikāļiem, tomēr, ilgstoši paliekot organismā, tā spēj ne tikai ievērojami ietekmēt šūnu stabilitāti un funkcijas, bet arī netiešā veidā iesaistīties ar OS saistītās norisēs.

Glutathiona peroksidāzes (GPx) galvenā bioloģiskā loma ir organisma aizsargāšana no brīvo radikāļu un aktīvo skābekļa formu izraisītajiem oksidatīvajiem bojājumiem. Viena no GPx bioķīmiskajām funkcijām ir ūdeņraža peroksīda pārveidošana spirtā un tālāka tā neitralizēšana līdz pat pārvēršanai par ūdeni [22]. GPx bioķīmiskajās funkcijās ietilpst arī taukskābju per- un hidroperoksīdu neitralizēšanas procesu katalīze, kā rezultātā agresīvie produkti tiek pārvērsti spirtos.

GPx likvidē H_2O_2 , izmantojot glutathionu (tripeptīdu):



GPx katalizē arī taukskābju hidroperoksīdu sadalīšanu:



Tādējādi samērā agresīvie hidroperoksīdi tiek pārvērsti spirtos. GPx neiedarbojas uz biomembrānās esošajiem lipīdu hidroperoksīdiem un lipoproteīnu hidroperoksīdiem. Lai tos inaktivētu, tie vispirms tiek hidrolītiski izdalīti ar lipāzēm. GPx satur selēnu (Se), kas fermenta aktīvajā centrā ir aminoskābē selenocisteīnā – $HOOC-CH(NH_2)-CH_2-SeH$.

Kā antioksidants GPx ir īpaši svarīgs smadzenēm, jo tās ir ļoti jutīgas pret brīvo radikāļu klātbūtni [23]. GPx daudzuma un / vai darbības nepietiekamība var pastiprināt oksidatīvo stresu [24].

Pētījumus šajā jomā sarežģī fakts, ka AO jāizmanto kā profilakses un ārstēšanas kursa sastāvdaļa, pie tam lauka apstākļos, tādējādi ievērojami apgrūtinot iegūto datu analīzi.

Organisma AO aizsardzības traucējumi ir izplatīti kā pamatpazīme pie dažāda rakstura kritiskiem stāvokļiem. Zināms, ka AO terapija pozitīvi ietekmē ārstēšanas rezultātus, samazina stacionārās ārstēšanas ilgumu [25]. Tas, ka AO iedarbības efekts parādās pēc zināma laika, iespējams, ir saistīts ar komplikāciju attīstību un asinsvadu funkcionālo traucējumu izteiktību. Daudzi autori min, ka papildu AO ievadīšana indicēta slimniekiem intensīvās terapijas nodaļās. Ārstēšanas ilgumam, kas nepieciešams efekta sasniegšanai, jābūt ne mazākam par 3 nedēļām [26, 27].

No daudzajiem lietojamajiem AO līdz šim laikam tikai Se ir pierādīta pozitīva

iedarbība uz slimniekiem kritiskā stāvoklī. Augstas Se devas var samazināt letalitāti slimniekiem ar sepsi [28]. Pēc AO stāvokļa rādītājiem var prognozēt slimības gaitu un iespējamo iznākumu [29].

Misijas apstākļos ir problemātiski izmantot dažādus preparātus PTSS profilaksei. Ņemot vērā AO preparātu pielietošanas specifiku misijas apstākļos, AO jāatbilst šādām prasībām:

- 1) tiem jābūt maksimāli fizioloģiskiem, tas ir, identiskiem organismā notiekošajiem procesiem. Preparātu nefizioloģiskums var provocēt uzvedības rezultātu neprognozējamību, kas izjauks organisma funkcionēšanas dabīgos rādītājus;
- 2) tiem nedrīkst būt nekādu blakņu uz intelektuālo, veģetatīvo un motoro sfēru, kas varētu būtiski traucēt SOK profesionālo pienākumu izpildi;
- 3) AO preparātam jābūt tabletētam, kas nodrošinātu iespēju SOK pašiem tos lietot;
- 4) preparāta iepakojumam un uzglabāšanas nosacījumiem jāatbilst temperatūras, gaismas un mitruma režīmam attiecīgajā MUM.

Lai gan par izvēlēto darba tēmu kopumā ir daudz zinātnisko publikāciju, tās nesniedz izsmelto ziņas par SOK PTSS problēmu. Pētot šīs zinātniskās publikācijas, tika konstatētas šādas nepilnības:

1. Esošo pētījumu datu neviendabīgums pēc dzimuma, rases, vecuma, uztura, dažādiem dienesta apstākļiem un stresoriem rada problēmas šo procesu pētīšanā [30, 31].
2. Pārsvarā PTSS pētījumi ir retrospektīvi vai arī prospektīvi “*ex post facto*”.
3. Vairumā gadījumu pētījumu rezultāti ir tikai teorētiski un nepiedāvā reālus risinājumus PTSS saslimstības profilaksei / samazinājumam riska grupā.
4. Zinātniskajā literatūrā nav pieejami medicīniskie dati par Latvijas SOK saslimstību ar PTSS.

2. LITERATŪRAS APSKATS

2.1. Posttraumatiskais stresa sindroms

Posttraumatiskā stresa sindroma (PTSS) aktualitāte mūsdienu klīniskajā un sociālajā psihiatrijā saistīta ar krasi pieaugošo sociālo stresu [32, 33, 34]. Jēdziens “posttraumatiskais stresa sindroms” kā patstāvīga nozoloģiska vienība pirmo reizi izdalīta SSK-10 (1992). Līdz tam Amerikas Psihiatru asociācija to bija definējusi kā PTSS – 1980. gada diagnostiskajā sistēmā (DSM-III), bet pēc tam, precizētu un papildinātu, DSM-III-R (1987), DSM-IV (1994) un DSM-IV-TR (2000) [6]. Šis termins apzīmē izteiktu un parasti ilgstošu reakciju uz spēcīgiem stresa faktoriem. Šāds reaģēšanas tips bija pazīstams jau sen. Interese, kura par šo problēmu atkal radusies pēdējā laikā, daļēji bija ASV veiktās no kara Vjetnamā atgriezušos militārpersonu apsekošanas rezultāts. Pagātnē šādas kareivju uzvedībā vērojamas klīniskās ainas apzīmēšanai izmantoja terminu “*shell shock*”, “kara neirozes” [35, 36].

Termins PTSS mūsdienās arvien biežāk tiek izmantots, runājot par miera laikā notikušu katastrofu sekām, jo ir iegūti dati par šo stāvokļu klīniski patoģenētisku vienotību. PTSS iemesliem tiek pieskaitītas dabas, ekoloģiskās un tehnogēnās kataklizmas; ugunsgrēkus; nelaimes gadījumus, kas notikuši transporta un ražošanas avāriju rezultātā; teroristiskās darbības, klātbūtni cita cilvēka vardarbīgā nāvē, seksuālo vardarbību; ģimenes drāmas; paziņojumu par saslimšanu, kas apdraud dzīvību; īpašas pieķeršanās objekta zaudēšanas situācijas.

PTSS jēdziens pēdējos gados paplašinās, kvalitatīvā nozīmē ir mainījušies tā rašanās iemesli. PTSS simptomi tiek konstatēti personām, kuras darbā vai ģimenē pastāvoša konflikta situācijā ieguvušas ārkārtīgu psihotraumējošu nozīmi, tomēr stresoram nav ekstremāls, fizisko eksistenci apdraudošs raksturs. Ar karu nesaistītais PTSS novērojams profesionāliem ugunsdzēsējiem, policistiem, ātrās palīdzības mediķiem, terora akta upuriem u. c. [37, 38, 39, 40].

Ievērojams darbu skaits veltīts bērnu PTSS pētījumiem [41, 42, 43].

Epidemiologiskie dati liecina, ka ASV populācijā PTSS izplatība pieaugušajiem ir 0,7–9,2% [44, 45] un pusaudžiem – 1,6–8,8% robežās [46, 47]. PTSS izplatība armijā ir 1,6–6% [48], un kara veterānu vidū saskaņā ar dažādu pētnieku datiem ir 4,8–17,1% [12, 13, 49].

Lielu interesi izraisa jautājums par PTSS attīstību predisponējošiem un riska faktoriem, jo tā praktiskā nozīme profilaktisku pasākumu izstrādāšanā ir acīm redzama [50].

Pie svarīgiem PTSS attīstības faktoriem pieskaita personības rakstura īpatnības, alkohola vai narkotiku atkarību, psiholoģisku traumu esamību anamnēzē (fiziska vardarbība bērnībā, nelaimes gadījumi), ģimenes locekļu psihiskas slimības [51, 52, 53]. PTSS biežāk sastopams jauniem, vientuļiem, šķirtiem cilvēkiem, atraitņiem, nabadzīgiem cilvēkiem vai sociāli izolētām personām [54, 55]. Ievērojamāka PTSS tendence novērojama virsniekiem ar skaidrām premorbīdām personības īpatnībām (paaugstināts emocionālais nenoturīgums, histēriskas uzbudināmības rakstura iezīmes), predisponēti alkohola lietošanai un tādi, kas pagātnē atradušies kara situācijās. Daži autori PTSS veidošanā lielu lomu piešķir psihiskās retraumatizācijas faktoram [56].

PTSS biežāk, salīdzinot ar kontrolgrupu, attīstās cilvēkiem, kuriem anamnēzē bijusi nelabvēlīga, “grūta” bērnība, nosliece uz alkoholisko dzērienu pārmērīgu lietošanu, psihiskas traumas un nelaimes gadījumi [57].

Pie psihisko traucējumu attīstības iemesliem ekstremālos apstākļos (t. sk. par PTSS) pieskaita personības ievainojamību stresa situācijās: psihoneirotiskus traucējumus anamnēzē, pastiprinātu trauksmainību, nomāktību un izmisuma stāvokli. PTSS rašanās būtiska nozīme ir indivīda predisponētībai slimībai, ko nosaka premorbīdas īpatnības, nosliece uz viktimizāciju, traumatofilijas iezīmes, somatisks izsīkums [58, 59].

Interesanti ir daudzi darbi, kas veltīti PTSS veidošanās mehānismiem, psihiskās traumas raksturam un tā lomai slimības procesā. PTSS attīstība ir atkarīga no stresa iedarbības ilguma, kā arī no tā, cik izteikta ir psihiskā trauma (pēc spīdzināšanas PTSS tiek novērots vienmēr, pēc automobiļu katastrofām – ne tik bieži). Psihotraumējošas iedarbības akūtums vai ilgums un masīvums kļīnieniem, kas atradušies karadarbības zonā, ietekmē psihopatoloģisku traucējumu rašanos, raksturu, struktūru, dziļumu un dinamiku [60, 61].

Daži autori pievērš uzmanību tam, cik nozīmīgs traumatiskais notikums ir personībai. Pēc viņu domām, daudzi cilvēki var nonākt identiskās situācijās, taču ne visiem attīstās PTSS. Cilvēkiem, kuri pārcietuši dabas un citāda rakstura katastrofas vai karu, pārdzīvojumi neizgaist bez pēdām. Dažreiz pat pēc vairākiem gadiem attīstās neirotiskas un patognomiskas stigmatas. “Neirotizējošu mehānismu uzkrāšanās” un to aktivizēšana attālināti no cilvēkam nozīmīga psihogēna notikuma ir individuālās

psihiskās adaptācijas formēšanās un tās traucējumu, dažkārt pat nenozīmīgu iemeslu iespaidā, vispārējo likumsakarību atspoguļojums. Pēdējie nereti kalpo tikai par palaišanas mehānismu, kas “izvērs” pirms tā pastāvējušos bioloģiskos un sociāli psiholoģiskos faktorus. Dažos pētījumos to autori ne tikai vērš uzmanību uz to, ka svarīga loma PTSS rašanās faktam ir stresa izpausmēm, bet ņem vērā arī morālās vērtības, tikumības rādītājus, cīņas garu, mobilizētības pakāpi u.c. Ir definēti sociālie faktori, kuri ietekmē cietušo psihisko statusu pēcstresa periodā. Tie ir: sociālā loka sniegts atbalsts, informatīvās izolētības pakāpe, notikušās traģēdijas atspoguļošanas raksturs plašsaziņas līdzekļos. Daži pētnieki lielu nozīmi piešķir stresa psiholoģiskajiem aspektiem, īpaši tam, cik lielu nozīmi cilvēks piešķir dzīvībai, kas ietver arī personības attieksmi pret draudošo situāciju, ievērojot morālās vērtības, ideoloģisko un reliģisko pasaules uzskatu. Izpētīts, ka psihogēnā situācijā, kurā pastāvējuši tieši draudi dzīvībai (tās pavadījusi baiļu sajūta), un situācijā, kurā nav bijis tiešu draudu dzīvībai (tām raksturīgas satrauktas draudu gaidas), tieši draudi dzīvībai izraisa vieglākas PTSS izpausmes nekā ilgstošas satrauktas draudu gaidas [62, 63].

Līdztekus tradicionālajiem traumējošajiem faktoriem (draugu nāve acu priekšā, daudz līķu utt.) daži autori definē līdz šim viņu praksē nesastaptus faktorus: nesagatavota kaujas operācija, “nāve no savējiem” – savējo bojāeja nepareizu kaujas aprēķinu rezultātā, kontakti ar kaujiniekiem. Pēcstresa morbiditāte ar PTSS ir apgriezti proporcionāla cīņas garam kara daļā. Ir izvirzīta hipotēze par morāles pastarpinātu ietekmi uz to, cik izteikts ir PTSS [64]. Personas, kas strādā katastrofu zonās un kurām ir jāsaskaras ar bojāgājušajiem, ir pakļautas paaugstinātam PTSS attīstības riskam. Viens no saiknes mehānismiem starp stresu un saslimšanu ir identificēšanās ar mirušo. Augstāka PTSS veidošanās ticamība konstatēta, identificējot mirušo ar draugu [65].

Iespējams PTSS attīstības mehānisms ir sekundārs izdevīgums no slimības. Finansiāla kompensācija, “īpaša nozīmīguma” stāvoklis var veicināt slimības izpausmju fiksēšanu [66].

SSK-10 klasifikatorā ir doti šādi PTSS (F43.1) diagnostiskie kritēriji pētījumiem:

- A. Īslaicīga vai ilgstoša uzturēšanās ārkārtēji draudīgā vai katastrofālā situācijā (kas var izraisīt izmisuma sajūtu).
- B. Noturīgas uzmācīgas un ārkārtīgi dzīvas pārdzīvotā atmiņas (*flash back*).
- C. Izvairīšanās no situācijām, kas atgādina traumējošo.
- D. Viena no turpmāk minētajām pazīmēm:

- 1) daļēja vai pilnīga pārciestās traumas svarīgu aspektu amnēzija;
- 2) pastāvīgi paaugstinātas psiholoģiskas jūtības un uzbudinājuma simptomi (nav bijuši pirms saskarsmes ar stresu), jebkuri divi no norādītajiem:
 - a) iemigšanas grūtības, “sekls miegs”;
 - b) kaitinoša sajūta vai dusmu uzliesmojumi;
 - c) koncentrēšanās samazināšanās;
 - d) paaugstināts nomoda līmenis;
 - e) pastiprināts bailīgums.

E. Atbilstība B, C, D kritērijiem veidojas 6 mēnešu laikā pēc stresa situācijas vai stresa perioda beigās [4].

Jāatzīmē, ka SSK-10 sniegtajiem PTSS diagnostikas norādījumiem raksturīgs nekonkrētums un nepietiekama skaidrība. Tas bijis par iemeslu to kritiskam vērtējumam no daudzu zinātnieku puses. Uzsverot psihodinamiskās skolas terminoloģijas dominanci SSK-10 sniegtajā PTSS pazīmju aprakstā, daži autori piedāvā savu redzējumu par PTSS secības veidošanos cilvēkiem, kas cietuši dabas katastrofās u.tml. Polimorfā psihopatoloģiskā simptomātika, kas raksturīga akūtajam periodam, strukturējas (veidojas astēniskās, trauksmainības un fobiju, disociatīvās, depresīvās un hipohondriskās reakcijas) subakūtajā periodā. Pēc tam, attālināto seku periodā, tiek atzīmēta radušos psihopatoloģisko izpausmju stabilizēšanās neirožu, neirotisko izpausmju formā. Daži pētnieki izsaka kritiskas piezīmes par PTSS pazīmju aprakstu SSK-10, kuras, pēc viņu domām, attiecas uz dažādām psihopatoloģiskām kategorijām un lielā mērā atspoguļo psihiatrijas skolu ietekmi. Iebildumus izraisa arī nostādne, ka “šis traucējums sākas kā traumas sekas pēc latentā perioda, kura ilgums var variēt no dažām nedēļām līdz mēnešiem (taču ne ilgāk par 6 mēnešiem)”. Uzskatot nepārtrauktību par psihiskas reaģēšanas uz dabas katastrofu neatņemamu iezīmi, autori izvirza likumsakarīgu jautājumu par to, kas ir noticis ar cietušo no traumas brīža līdz pirmo PTSS simptomu parādīšanās brīdim [67, 68].

Mūsdienu amerikāņu psihisko un uzvedības traucējumu klasifikācijas (DSM-IV, DSM-IV-TR), piedāvājot skaidrus PTSS diagnostikas kritērijus, nesniedz nepārprotamas atbildes uz daudziem jautājumiem.

PTSS klīniskās pazīmes un simptomi DSM-IV-TR aprakstīti šādi:

“...Kritērijs A – stresors: persona ir bijusi saskarē ar traumatisku notikumu, kurā bijuši šādi faktori:

1) persona ir piedzīvojusi, pieredzējusi vai ir sastapusies ar kādu notikumu vai notikumiem, kas ietver reālu nāvi vai nāves draudus, vai smagu ievainojumu, vai draudus savai vai citu fiziskajam veselumam;

2) personas atbildē bija intensīvas bailes, bezpalīdzība vai šausmas.

Kritērijs B – uzmācīgas atmiņas: traumatisks notikums tiek atkārtoti pārdzīvots vismaz vienā no sekojošiem veidiem:

1) atkārtotas un uzmācīgas nepatīkamas atmiņas no notikuma, ieskaitot attēlus, domas vai uztveres;

2) atkārtoti nepatīkami sapņi par notikumu;

3) rīcības vai sajūtas, it kā traumatiskais notikums būtu recidivējošs (ietver pieredzes atkārtotu pārdzīvošanu, ilūzijas, halucinācijas un disociatīvas retrospekcijas epizodes, ieskaitot tās, kas notiek pēc pamošanās vai intoksikācijas);

4) intensīvs psiholoģisks distress, kad notiek pakļaušanās iekšējiem vai ārējiem signāliem, kas simbolizē vai līdzinās traumatiskā notikuma aspektam;

5) fizioloģiska reaktivitāte pēc pakļaušanās iekšējiem vai ārējiem signāliem, kas simbolizē vai līdzinās traumatiskā notikuma aspektam.

Kritērijs C – bēgšana / nejūtīgums: pastāvīga izvairīšanās no stimuliem, kas saistīti ar traumu un vispārējās reakcijas jūtīguma samazināšanās (nav bijis pirms traumas), kas izpaužas vismaz ar trim no šādām pazīmēm:

1) darbības (izturēšanās), lai nepieļautu domas, jūtas vai sarunas, kas saistītas ar traumu;

3) piepūle, lai nesastaptos ar cilvēkiem, nepiedalītos pasākumos, nenokļūtu vietās, kas modina atmiņas par traumu;

4) nespēja atcerēties svarīgus traumas aspektus;

5) ievērojami samazinājusies interese vai piedalīšanās intensitāte nozīmīgos pasākumos;

6) atsvešinātības sajūta vai atsalums pret citiem;

7) ierobežots afekta diapazons (piemēram, nav mīlas jūtu);

8) nav nākotnes sajūtas (piemēram, netiek gaidīta, plānota karjera, laulība, bērni vai normāla dzīves norise un ilgums).

Kritērijs D – hiperuzbudinājums: noturīgi pieaugoša uzbudinājuma simptomi (kuru nav bijis pirms traumas); par ko liecina vismaz divi no šiem:

1) grūtības ar aizmigšanu vai miegu;

2) aizkaitināmība vai dusmu uzliesmojumi;

- 3) grūtības ar koncentrēšanos;
- 4) hipermodrība;
- 5) pārspīlēta pēkšņas atbildes reakcija.

Kritērijs E – traucējuma ilgums (simptomi kā pie B, C un D): pastāv ilgāk nekā vienu mēnesi.

Kritērijs F – funkcionālā nozīme: traucējums izraisa klīniski nozīmīgas ciešanas vai traucējumus sociālajā sfērā, darbā vai citās funkcionāli svarīgās darbības jomās.

Atzīmējiet, vai pastāv sākuma aizkavēšanās, ja simptomu sākums tiek novērots, kad pagājuši vismaz 6 mēn. pēc traumas...” [6].

DSM-IV, salīdzinājumā ar DSM-III-R, PTSS diagnostikos kritērijos izdarītas dažas korekcijas. Ir papildināts punkts F, kas paredz slimajam klīniski nozīmīga distresa vai traucējumu esamību sociālajā, darba vai citā dzīves sfērā. Punkts A sniegts divu saskaitāmo veidā. Pirmais pēc satura atbilst punktam A DSM-III-R, otrs precizē reaģēšanas formu uz traumējošo notikumu (bailes, bezpalīdzība, šausmas). Punkts BDSM-IV papildināts ar piekto izpausmi, kas izslēgta no punkta DDSM-III-R (“Fizioloģiskā reaktivitāte ārējo vai iekšējo kairinātāju ietekmē, kuri simbolizē vai atgādina kādu traumējošu notikuma aspektu”). Ja DSM-III-R precizēts tikai atceltais PTSS sākums, tad DSM-IV – akūts (simptomi saglabājas mazāk par 3 mēn.) un hronisks (simptomi saglabājas 3 mēn. un ilgāk) traucējumu tips.

Daži autori norāda uz to, ka DSM-III, DSM-III-R un DSM-IV nav nepārprotama PTSS simptomu apraksta. Pēc viņu domām, DSM-III-R sistēma ir mazāk stingra, mazāk strikta, nekā divas pārējās [69, 70]. Diagnostikas pazīmes SSK-10 ir diezgan jūtīgas, konstatējot vairākumu PTSS gadījumu, tomēr DSM-IV kritēriji ir precīzāki, veicot personu atlasī, kam nepieciešama speciāla terapija (ar izteiktām traucējuma izpausmēm). Proti, diferencējošā pazīme ir slimības simptomu esamība un sociālās funkcionalitātes traucējumi, kas ilgst vienu mēnesi.

Daži pētnieki analizējuši PTSS klīniku lokālā bruņotā konfliktā ievainotām militārpersonām. Klīniski pilnīgs un skaidri izteikts PTSS (bija vērojamas DSM-III-R B, C un D punktos minētās diagnostikas pazīmes) atzīmēts tikai 10% gadījumu. PTSS “fragmentārs” variants (klīniskajā ainā prevalēja diagnostikas B un C punktos minētās pazīmes) tika konstatēts 70% pacientu.

Pamatojoties uz PTSS kompleksās pētīšanas rezultātiem militārpersonām, kas guvušas smagus ievainojumus, izdala klīniski izteiktus un parciālus PTSS. Līdz ar to likumsakarīgs kļūst jautājums: kādu diagnozi noteikt, ja nav pilna diagnostikas pazīmju

kopuma? Droši vien tāpēc daži autori uzsver, ka nepieciešams precizēt PTSS klīnisko tipoloģiju un klasifikāciju. Amerikāņu psihiatriskajā literatūrā sastopami arī citi PTSS apraksti. PTSS klīniskajām izpausmēm pieskaita miega traucējumus; sociālu vairīšanos, distancēšanos un atsvešināšanos no citiem, tostarp no tuviniekiem, ģimenes locekļiem; uzvedības izmaiņas, eksplozīvus uzliesmojumus, satrauktību vai noslieci uz fizisku vardarbību attiecībā pret citiem cilvēkiem; pārmērīgu alkohola lietošanu vai narkotiku lietošanu ar mērķi “noņemt asumu” sāpīgajiem pārdzīvojumiem, atmiņām un jūtām; antisociālu uzvedību vai prettiesiskas darbības; depresiju, suicīdas domas vai pašnāvības mēģinājumus; augstu trauksmaina saspringuma pakāpi; nespecifiskas somatiskas sūdzības. Sniegtā apraksta īpatnība ir tāda, ka tajā apvienotas DSM-III-R un DSM-IV norādītās diagnostiskās pazīmes ar komorbīdu stāvokļu simptomiem (depresija, psihotropo vielu atkarība, personības traucējumi) [71, 72]. Personām, kas zaudējušas tuviniekus, PTSS klīniku attēlo kā divu simptomu grupu apvienojuma rezultātu: traumas iekļaušanās (atkārtota pārdzīvošana) un izvairīšanās.

Aprakstot karavīru PTSS, tiek atzīmēts vērojamais aizdomīgums, orientieru zudums, nepatīcas atpazīšanas, atgriešanās sajūta psihotraumējošajā situācijā, iluzora un halucinatora uztvere ar krasi izteiktu jūtīguma komponentu, kas tiek kvalificēti kā subakūti afektīvi murgaini traucējumi. Šāds traktējums ir diskusīvs, jo runa, visticamāk, ir par “*flash back*”, kuru psihopatoloģiskajam raksturojumam nepieciešams precizējums [73]. Pamatojoties uz speciālās, PTSS psihopatoloģiskajai aintai veltītās, literatūras analīzi, autori izdala šādus PTSS klīniskos variantus: astenoneirotiskais, astenodepresīvais, obsesīvi fobiskais, astenohipohondriskais, histēriskais (histēriski hipohondriskais) un disforiskais. Atkarībā no aksiālo un komorbīdo simptomu attiecības PTSS klīnikā tiek aplūkoti vairāki tā tipi: trauksmainais, astēniskais, disforiskais un somatoformais.

PTSS slimniekiem konstatēta neirotisko traucējumu stadija un patognomoniskas personības izmaiņu stadija. Neirotiskā stadija savā attīstībā iziet 3 fāzes. Pirmā ir “nekavējošos reakciju uz stresu” fāze, otrā – “asu traumatisku reakciju uz stresu”, trešā – “traumatiskā stresa neirotisku seku veidošanās” fāze. Neirotiskā etapa ietvaros autors izdala 4 klīniskus variantus: depresīvi anomiskais, obsesīvi fobiskais, trauksmes un panikas un histēriski hipohondriskais variants. Patognomisko personības izmaiņu stadiju pārstāv distīmiskais, trauksmaini fobiskais, somatoformais un afektīvi nenoturīgais variants [74].

Daži pētnieki PTSS dinamikā izdala 3 etapus. Pirmais ir pirmsklīniski postreaktīvais etaps, kas sākas uzreiz pēc traumatizējoša notikuma. Vieniem slimniekiem tas izpaužas kā astēnisks sindroms, citiem, līdztekus pēdējam, – kā depresija un epizodiskas veģetatīvas vazomotoras reakcijas, trešajiem – kā minēto traucējumu apvienojums ar trauksmi un hiperaktivitāti (miega traucējumiem, paaugstinātu modrību, dusmu uzliesmojumiem). Otrais (uzmācīgu atkārtotu pārdzīvojumu) etaps sākas ar atkārtotu pārdzīvojumu rašanos. Vienlaikus pastiprinājās trauksmaini depresīvie traucējumi, hiperaktivitātes sindroms, veģetatīvi vazomotori traucējumi. Trešajā (personības traucējumu) etapā pēc uzmācīgu atkārtotu pārdzīvojumu intensitātes samazināšanās pirmajā plānā izvirzījās atsevišķu patognomisku iezīmju – pat psihopātiju strukturēšanās – fiksācija. Tiek aplūkoti šādi etapa varianti: nenoturīgais, distīmiskais, somatoformais, trauksmaini fobiskais. Šeit nostiprinājās adiktīva uzvedība (opiātu un alkohola atkarība), notika PTSS somatisko izpausmju hronizēšana [75].

Pamatojoties uz PTSS klīnisko raksturojumu un norises īpatnību analīzi, tiek definētas manifestējošas īstermiņa pazīmes (miega traucējumi, disociatīvi stāvokļi, pēkšņi derealizāciju “uzliesmojumi”, pseidoatpazīšana, halucinācijas u. c.), ilgstošāki psihiski traucējumi (trauksmainības un depresīvi stāvokļi) un progradientas izpausmes, kas skar galvenās rakstura iezīmes, emocionālo, gribas un kognitīvo sfēru. Izteiktība, lēnā progresēšana, regresijas neesamība ilgā progradientu izpausmju periodā ļāvusi autoriem piedāvāt jēdzienu “posttraumatiskais stresa personības sindroms (PTSPS)”. DSM-IV tas aprakstīts rubrikā “Personības īpatnības un ar PTSS saistīti traucējumi” [76], bet SSK-10 – “Personas noturīgas izmaiņas pēc pārdzīvotas katastrofas” (P 62.0).

Ir izpētīta personības parametru (5 faktoru modelis) un personības traucējumu korelācija hroniska PTSS gadījumā. Konstatēts, ka neirotiskums ir raksturīgs dažādu tipu personības traucējumiem, zemi ekstraversijas līmeņi – atsvešinātām personībām, augsti – histēriskām un antisociālām. Augsti saskaņas līmeņi fiksēti atkarīgām personībām, augsti apzinīguma līmeņi – uzmācīgām un atkarīgām personībām [77].

Līdztekus pozitīvai kara atribūtikai (varonība, kaujas brālība) neizbēgama ir militārpersonu piedalīšanās laupīšanās, marodierismā, cietsirdīgā gūstekņu spīdzināšanā, kas pēc kāda laika izraisa pastāvīgu trauksmes sajūtu un vainas apziņu par izdarīto un noturīgas personības deviācijas. Tas iespaido starppersonu, tostarp arī ģimenes, iekšējās attiecības, kas ievērojami apgrūtina pacientu sociālo adaptāciju.

Aprakstīta PTSS ietekme uz personu, kas tikušas pakļautas bruņotam uzbrukumam [78], kā arī Vjetnamas kara veterānu vīriešu bezpajumtniecības modelis [79].

Ir noteiktas PTSS klīniskās īpatnības bērniem militāru konfliktu rezultātā. Definētas septiņas apsekoto grupas. Tie ir bērni ar psihogēnu enurēzi, psihogēniem traucējumiem tika formā, trauksmaini fobiskiem traucējumiem, opozicionāli izaicinošām brutālām reakcijām, hiperkinētiskiem traucējumiem, grupēšanas reakcijām, prolongētām depresīvām reakcijām.

Gadījumos, kad PTSS izraisījusi pieķeršanās objekta nāve, raksturīga tā īpatnība ir psihogēnie veidojumi, kas iegūst patoloģisku noturību. Vienā gadījumā tas atšķiras ar ciestā zaudējuma noliegšanu, otrā – ar visvērtīgākajiem veidojumiem ar darbību, kas vērsta uz zaudējuma objekta piemiņas iemūžināšanu, kas apvienojas ar afektīviem traucējumiem, trešais – ar katatīmi uzlādētas fabulas pārņemšanu no zaudējuma objekta uz personību, kas to aizstāj, ar trauksmaini fobisku izpausmju (baīļu no jauna zaudējuma) formēšanu. Gadījumā, kad PTSS radušies īpašas pieķeršanās objektu zaudējuma situācijās (nozīmīga otrā zaudēšana mīlas drāmas, nāves, pazušanas traģiskos apstākļos u. c. rezultātā), tam ir raksturīgas arī klasiskām PTSS šādās īpatnībās: 1) PTSS attīstība notiek pa stadijām, iegūstot līdz ar to prolongētu gaitu; 2) izpaužas kā polimorfa psihopatoloģiska struktūra; 3) noslēdzas ar noturīgiem reziduāliem stāvokļiem ar skaidru dezadaptāciju. Attālinātos etapos (kad pēc psihotraumējošā notikuma pagājuši 6...12 mēneši) PTSS klīnikā līdztekus reaktīviem veidojumiem parādās citi pēc komorbīdo sakaru mehānisma veidojušies psihopatoloģiski fenomeni – parafektīvie (distīmija, depresīva epizode), konversīvie, somatoformie (hipohondrija) traucējumi. Vairumā gadījumu parādās posttraumatiskas personības attīstības pazīmes. Pētnieki izdala divus īpašas pieķeršanās objekta zaudēšanas rezultātā izveidojušos PTSS variantus: 1) ar tipisku PTSS klīnisko ainu (*“flash back”* simptoms un posttraumatiski visvērtīgākie veidojumi ir savstarpēji saistīti ar psihopātiskiem traucējumiem); 2) ar atipisku PTSS klīnisko ainu (parādās daudzu psihopatoloģisku traucējumu, kas veidojas pēc posttraumatiskās komorbiditātes mehānisma, tendence) [80, 81, 82].

Literatūrā aprakstīts PTSS apvienojums ar citiem psihiskiem un uzvedības traucējumiem [83, 84].

PTSS slimniekiem vienlaicīgas psihiskas slimības (sociofobijas, obsesīvi kompulsīvo traucējumu, smagas depresijas u.c.) attīstības iespēja ir 10 reizes lielāka

nekā vispārējā populācijā. Bērniem un pusaudžiem pēc ceļu satiksmes negadījumiem novērots PTSS ar depresiju un trauksmes sindromu [85].

Ir konstatēta PTSS saistība ar opiātu lietošanu. Pretēji pastāvošajam viedoklim, ka personām, kas cieš no trauksmes sindroma, psihoaktīvu vielu pārmērīga lietošana ir saistīta ar pašārstēšanos, autori šādu likumsakarību nav konstatējuši. Vienlaikus ir aprakstīti gadījumi, kad PTSS slimnieki slimības izpausmju atvieglošanas nolūkā lietojuši alkoholu, heroīnu, marihuānu un benzodiazepāmu [86, 87].

Avārijās un katastrofās cietušo, kā arī piespiedu pārcelotāju psihiskās veselības dinamikas analīzes rezultātā apstiprinājusies psihopatoloģijas kopējā “neiroģenēzes” tendence – no neirotikas reakcijas uz neirotisku stāvokli un uz neirotisku (patognomonisku) personības attīstību, ko daudzos gadījumos pavada somatoformi traucējumi. Šajos gadījumos novēroto traucējumu klīniskais vērtējums ļāvis tos aplūkot tipisku un atipisku PTSS variantu ietvaros. Slimniekiem ar PTSS diezgan bieži konstatē somatizācijas pazīmes, tāpēc viņi vēršas pie vispārējās prakses ārstiem [88]. Izmeklējot 2863 Irākas kara veterānus gadu pēc atgriešanās no kara, 16,6% no viņiem skrīningā diagnosticēts PTSS, vairākumam no tiem ir samazināti kopējie veselības rādītāji un piemīt smaga somatiska simptomātika [89].

Daudzi pētnieki vērš uzmanību uz to, ka pacientiem, kas slimo ar PTSS, ir raksturīga tieksme atkārtoti pārbaudīt sevi situācijā, kas saistīta ar dzīvības risku, jo tieši tajā viņi sajutuši to, ka viņi ir “nozīmīgi un vajadzīgi”. Sakarā ar to personas ar PTSS stājas dienestā, slēdzot kontraktus, un atgriežas kara darbības vietās. Šī paša iemesla dēļ viņi atrod savu profesionālo nišu speciālajos dienestos, kur iespējams brīvi realizēt savu potenciālo agresivitāti, vai “papildina” kriminālās struktūras [90, 91, 92].

Ievērību pelna pētījumi, kuros ietverti prognostiski PTSS vērtējumi. Daži autori pievērš uzmanību apstākļiem, kas nosaka labu PTSS prognozi. Tie ir: ātrs sākums, īsāks slimīgu izpausmju periods, veiksmīgs premorbīds, sociālā palīdzība, psihopatoloģisku traucējumu neesamība pirms traumējošā notikuma un somatiskajām slimībām. PTSS klīnisko izpausmju regradientāte un sociālā statusa atjaunošana var ieilgt uz vairākiem gadiem un ir atkarīga no papildu faktoru esamības vai neesamības. Personām ar akcentuācijas iezīmēm, cerebrāli organisku nepietiekamību, zemu izglītības un profesionālo līmeni atjaunošanās periods manāmi aizkavējas. Personības premorbīdās īpatnības nosaka PTSS prognozi. Stēniskas, hipertīmas un paranojālas dabas personām atzīmēta aktīvas stresa seku pārvarēšanas tendence, augsts kompensācijas līmenis, laba reakcija uz terapiju, labas sociālās prognozes.

Psihastēniņiem, anankastiem, sensitīviem šizoīdiem raksturīga prolongēta reakcija uz stresu, zems dzīves kompensācijas līmenis, zems terapeitisko pasākumu efekts, mazāk optimistiskas sociālās prognozes [93, 94].

Ziņas par hronisku PTSS atspoguļotas daudzos avotos [95, 96, 97]. Autori atzīmē, ka, kaut arī vairums ar PTSS slimo izveseļojas 6 mēnešu laikā (saslimšanas sākumā – 36,7% , pēc 6 mēnešiem – 15,0%), tomēr diezgan bieži slimība nepāriet gadiem [98]. PTSS pēc 50 gadiem novērots 20% personu, kas izdzīvojušas nacistu koncentrācijas nometnēs [99].

2.2. Posttraumatiskā stresa sindromā slimnieku rehabilitācija

PTSS slimnieku rehabilitācijas programmas jārealizē, veicot liela mēroga pasākumus. Tās jāformē, ievērojot psihosociālās rehabilitācijas koncepcijas, kuras mērķis ir karu veterānu maksimāli augsta psihosociālā statusa, aktivitātes, neatkarības un dzīves kvalitātes sasniegšana. Termina “rehabilitācija”, nevis “ārstēšana”, izmantošana, ir konkrētāka psiholoģiskā un psihoterapeitiskā nozīmē un arī humānāka. Efektīvu PTSS profilakses un ārstēšanas metožu izstrādāšana ir svarīgs medicīnas un sociāls uzdevums. Pamatojoties uz PTSS cēloņu un tā veidošanās nosacījumu analīzi, daudzi autori secinājuši, ka noturīgu personības deviāciju un ilgstošu stresa traucējumu attīstība pacientiem bieži ir saistīta ar psihiatriskās palīdzības organizēšanas trūkumiem. Šis apstāklis aktualizē PTSS slimnieku savlaicīgas kvalificētas medicīniski psiholoģiskās rehabilitācijas problēmu. Ievērojot saslimšanas daudzfaktoru nosacītību, autori piedāvā rehabilitācijas pasākumu kompleksu, kas stingri atbilst robežstāvokļu novērošanas un nodalīšanas režīmiem. Tiek piedāvātas arī citas pieejas stacionārās palīdzības organizēšanas PTSS slimniekiem [100, 101, 102].

Dažu pētnieku darbos atspoguļota PTSS medikamentozā ārstēšana. Pie svarīgākajiem PTSS farmakoterapijas mērķiem pieskaita simptomātikas redukciju, emocionālo seku un traumas postošās iedarbības uz pacientu vājināšanu, morālo garīgo atbalstu un veģetatīvo stabilizāciju [103].

Psihofarmakoloģiskā terapija novērš akūtākos PTSS simptomus, atvieglo psihoterapiju, sekmē rehabilitācijas pasākumu panākumus. PTSS farmakoterapijai tiek piedāvāti antiadrenergiskie aģenti, otrās paaudzes antipsihotiskie līdzekļi un vairāki garastāvokļa stabilizatori [104]. Ir liecības par inhibitoru darbības iespējamo atpakaļsaites serotonīna (fluoksetīna) specifiskumu PTSS gadījumā. Sakarā ar to, ka šīs

antidepresantu grupas lietošana ir droša, tie var kļūt par izvēles līdzekļiem, kuri novērš nemieru, uzmācīgas idejas un noslēgtību, ārstējot PTSS slimniekus. Psihofarmakoloģisko preparātu vai to kombinācijas izvēle jāizdara, ievērojot PTSS simptomu kompleksa diferencētu vērtējumu [105]. Afektīvo un murgu stāvokļu (“*flash back*”) ārstēšanai PTSS slimniekiem tiek rekomendēti neiroleptiķi: haloperidols, leponekss, stelazīns, etaperazīns.

Literatūrā ir pieejami dati par kortikosteroīdu izmantošanu PTSS ārstēšanā, uzlabojot deklaratīvo atmiņu un pozitīvi ietekmējot kognitīvo funkciju [106, 107].

Ir aprakstīta beta-adrenoblokatoru lietošana PTSS ārstēšanā – ar atmiņas un emocionālās atbildes uzlabošanu [108].

Pozitīvi rezultāti sasniegti ar antiglutamāterģisko preparātu (*Lamotrigine*) izmantošanu PTSS ārstēšanai, stabilizējot kortikotropīna–atbrīvošanas faktora sistēmu un attiecīgi samazinot PTSS simptomātiku [109].

PTSS nemedikamentozās terapijas metodes piesaista pētnieku uzmanību. Ir izpētīta manuālās terapijas, masāžas, psihoterapijas, darba terapijas un to kombināciju izmantošanas efektivitāte PTSS gadījumā [110, 111]. Liecības par dažādu veidu psihoterapeitiskas iedarbības efektīvu pielietošanu PTSS gadījumos sniegtas daudzu pētnieku darbos. Aprakstīta kara veterānu, kuri cieš no PTSS, uzvedības sakārtošana. Aplūkojot galvenās modernās PTSS psihoterapijas pieejas, autori norāda uz uzvedības terapijas metodēm (uzdevumi, etapi, tehnika). Ir atzīmētas grūtības, kas rodas, ārstējot PTSS slimniekus [112].

Daži autori PTSS rehabilitācijas kompleksā iekļauj atbalstošo ģimenes psihoterapiju. Tā ļauj atjaunot izjauktās starppersonu savstarpējās attiecības, pazemināt ģimenes trauksmes un saspringuma līmeni [113].

Citi autori no psihoterapeitiskām metodēm PTSS gadījumos priekšroku dod interpersonālai grupas psihoterapijai [114]. Psihoterapeitisku palīdzību neirotikajā PTSS etapā iedala 4 stadijās. Stabilizēšanas stadija ir vērsta uz pacienta grūtību novēršanu cīņā ar traumatiskajiem pārdzīvojumiem, pacienta jūtu un rīcības paškontroli. Šim mērķiem tiek izmantotas psihoterapijas hipnosugestīvās un autogēnās metodes. Traumatisko atmiņu izstrādāšanas stadijā notiek traumatiskās atmiņas “atdzīvošanās” un ar to saistīto pārdzīvojumu atdzīvināšana, kā arī nepatiesu traumatisko pārlicību korelācija. Tiek lietota Eriksona hipnozes, desensibilizācijas metožu kombinācija. Nākamajā stadijā tiek atjaunota identitāte un sociālās komunikācijas. Noslēdzošais – atbalsta pasākumu – etaps paredz atbalstošo

psihoterapiju. Līdztekus individuālajai tiek veikta grupas psihoterapeitiskā intervence. Psihoterapija PTSS patognomoniskajā etapā ietver psihopatoloģisku slimības izpausmju, slimnieka individuālās un personības sfēras negatīvu izmaiņu, sociāli dezadaptīvu uzvedības formu korekciju, aktualitāti nezaudējušu psihotraumējošu notikumu pārstrādāšanu, kā arī adekvātu stresa apvaldīšanas pieeju veidošanu. Šie uzdevumi tiek risināti psihoterapeitiskas iedarbības integratīvā modeļa ietvaros, izmantojot uz psihoanalīzi vērstas metodikas.

Daudzos darbos tiek piedāvātas PTSS slimnieku kompleksas rehabilitācijas programmas. Atjaunošanas pasākumiem PTSS gadījumos jābūt diferencētiem un kompleksiem (psihoterapeitiskas iedarbības, simptomātiska farmakoterapija, sociālā rehabilitācija). PTSS slimniekiem nepieciešama sistēmiska konsekventa uzraudzība, kas ietver sevī psihofarmakoterapiju, psihoterapiju, rehabilitācijas pasākumus. Šī sistēma jārealizē kompleksi un pa posmiem [115, 116]. Saskaņā ar literatūras datiem, ne visos gadījumos, kad diagnosticēts PTSS, nepieciešama sarežģīta psihiatriska ārstēšana. Daudzi cilvēki izveseļojas patstāvīgi vai ar minimāla atbalsta (konsultāciju, relaksācijas) palīdzību. Vienlaikus PTSS gadījumā tiek rekomendēta daudzveidīga terapeitiskā darbība: psihoterapija (grupas, ģimenes), kognitīvi biheivioriālās metodes, relaksācijas tehnikas (elpošanas vingrinājumi, progresējošā muskuļu relaksācija, meditācija), psihofarmakoterapija, ekspresīvās metodes [117].

PTSS klīnikas aprakstos ietvertas liecības par somatoformiem, trauksmaini fobiskiem, distīmiem traucējumiem un psihotropo vielu atkarību, kas rodas patoloģiskā procesa hronizācijas situācijā, respektīvi, par komorbīdajiem stāvokļiem. Turklāt PTSS apvienošanās ar citiem psihiskiem un somatiskiem traucējumiem apgrūtina atjaunojošo pasākumu veikšanu, pasliktina tā prognozes. PTSS klīnikas aprakstu atšķirības ir saistītas ne tikai ar dažādu metodisko pieeju izmantošanu, bet arī ar izpētes objektu neviendabīgumu [118].

PTSS veltītās literatūras analīze liecina, ka pastāv noteikts datu apjoms, kas attiecas uz PTSS veidošanās priekšnoteikumiem, klīniski dinamiskajiem un diagnostiskajiem aspektiem, medicīniskās rehabilitācijas programmām. Tajā pašā laikā pretrunas jautājumu apskatā par minēto problēmu, nepietiekama informācija par to, kāda loma šajā patoloģijā ir bioķīmiskajiem organisma rādītājiem, komorbīdiem stāvokļiem, paver perspektīvu tālākiem pētījumiem. Šo jautājumu noskaidrošana ļaus izstrādāt PTSS diferenciālās diagnostikas, prognožu un ārstēšanas efektivitātes kritērijus, tā terapijas un profilakses metodes iekļaušanai PTSS slimnieku ārstēšanas un

medicīniskās rehabilitācijas programmās. Minētie PTSS aspekti kļuvuši par mūsu pētījumu priekšmetu.

2.3. Oksidatīvais stress

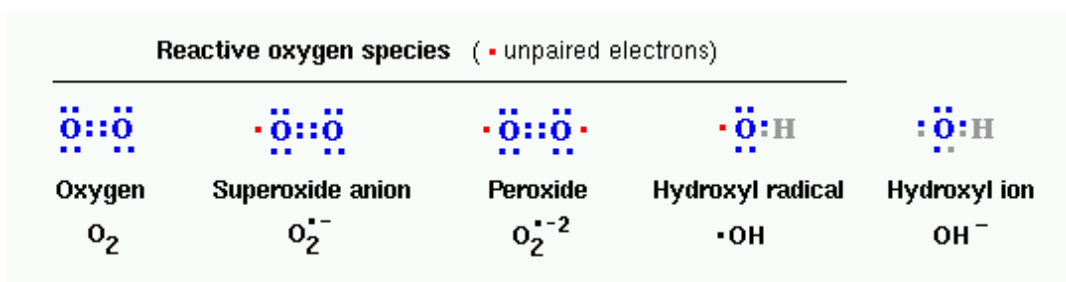
Daudzu saslimšanu patoģenēzes sastāvdaļa ir oksidatīvais stress (OS). OS cēlonis ir brīvo radikāļu produkcijas palielināšanās un (vai) organisma antioksidācijas sistēmu efektivitātes pazemināšanās.

Brīvie radikāļi ir molekulas vai atsevišķi atomi ar nepārotiem valentiem elektroniem. Brīvie radikāļi (vai radikāļi) var būt neitrāli vai nesoši lādiņu – katjonu- un anjonu-radikāļi, īsdzīvojoši vai ilgdzīvojoši, kas nosaka to aktivitāti [119]. Radikāļa dzīves ilgums atkarīgs no daudziem iemesliem. Izteiktāki īsdzīvojoši ir atomi vai nelielas molekulas, piemēram, OH'- hidroksilradikālis (radikālus pieņemts attēlot ar atbilstošu ķīmisko formulu ar punktu). Īsdzīvojošas var būt arī lielas radikāļu molekulas, kas nes tā saucamos centrētos radikāļus, kuros nesapārotais elektrons lokalizēts pie kaut kāda šīs molekulas atoma. Ilgdzīvojoši vai stabili ir radikāļi, kuros nesapārotais elektrons ir delokalizēts starp daudziem atomiem. Stabilo radikāļu piemēri ir askorbāt-radikālis, koenzīma radikāļi Q (benzosemihinonis) un tokoferoksil-radikālis. Centrētā radikāļa stabilitāte ir atkarīga no molekulā esošo apkārtējo ķīmisko grupu stāvokļa [120].

Īsdzīvojoši brīvie radikāļi ar tiem piemītošu augstu aktivitāti rada radikāļu ķēdes reakciju. Ķīmiskās reakcijas ķēdes procesā pastāvīgi notiek brīvo radikāļu molekulu ģenerācija. Reakcijas laikā vienas pazudušas radikāļa molekulas vietā obligāti tiek ģenerēta viena vai vairākas radikāļa molekulas. Tieši tādēļ viens radikālis var izsaukt ķīmiskas izmaiņas vairākās citās neradikālās molekulās, iesaistot tās ķēdes reakcijās. Atkarībā no ģenerējamo brīvo radikāļu skaita radikāļu ķēdes reakcijas iedala nesazarotās (viena pazūdošā radikāļa vietā ģenerējas viens jauns), sazarotās (viena pazūdošā radikāļa vietā rodas divi vai vairāki radikāļi) un ķēdes reakcijās ar izteiktu sazarojumu (viena pazūdošā radikāļa vietā ģenerējas viens jauns un reakcijas laikā rodas starpprodukti, kuri var sadalīties, kā rezultātā rodas jaunas radikāļu molekulas). Saduroties ar molekulu, brīvais radikālis atrauj no tās ūdeņraža atomu un kļūst par valenti piesātinātu molekulu, un ar to pašu neitralizējas. Uzbrukumam pakļautā molekula pati pārvēršas par brīvo radikāli. Jaunizveidotais radikālis var atraut ūdeņraža atomu no citas molekulas, reaģēt ar citu radikāli vai skābekļa molekulu. Šādā gadījumā

rodas peroksilais radikālis ROO', kas savukārt pārvēršas, atraujot ūdeņraža atomu no citas molekulas autooksidācijas procesa rezultātā, vai brīvo radikāļu oksidēšanās rezultātā [121]. Termins LP apzīmē ūdeņraža autooksidācijas procesus, kuri norit šūnu membrānās vai citos lipīdus saturošos šūnu komponentos [119]. Hemostāzes stāvoklis, kam raksturīgs paaugstināts brīvo radikāļu molekulu saturs, nosaukts par „oksidatīvo stresu”. OS iemesls var būt brīvo radikāļu produkcijas palielināšanās un (vai) organisma antioksidatīvo sistēmu efektivitātes pazemināšanās. OS var būt lokāls (vietēja iekaisuma gadījumā) vai ģeneralizēts (piemēram, radiācijas starojuma gadījumā), mērens (iznīcinātas un modificētas tiek atsevišķas biomolekulas) un spēcīgs (novēd pie šūnu vai pat šūnu grupu bojāejas).

Brīvie radikāļi var rasties, iedarbojoties ārējiem iemesliem (radiācijai un ultravioletajam starojumam), sabrūkot nestabilām molekulām (lipoperoksīdiem un hidroperoksīdiem), ģenerēties organismā ķīmisku reakciju procesos un veidoties biopolimēru mehāniskas saraušanas gadījumos. Šūnās ģenerējamie radikāļu molekulu pamattipi ir aktīvās skābekļa formas, kā arī aktīvās slāpekļa formas un to produkti [122]. Pie aktīvām skābekļa formām attiecas anjon-radikāla-superoksīds ($O_2^{\cdot-}$), hidroksilais ($OH^{\cdot}$), peroksilais ($ROO^{\cdot}$) un alkoksilie radikāļi ($RO^{\cdot}$) (sk. 2.3.1. att.). Ķēdes reakciju procesā veidojas skābekļa aktīvo formu produkti, kādi ir hidroperoksīdi (H_2O_2) un lipoperoksīdi ($ROOH$) [123]. Pie aktīvām slāpekļa formām pieder slāpekļa oksīds (NO) un peroksinitrīts ($ONOO^{\cdot}$). Šūnās atrodas īpašas enzīmu sistēmas, kuras ģenerē anjona-radikāla-superoksīdu, slāpekļa oksīdu un ūdeņraža peroksīdu. Citi radikāļu molekulu tipi rodas ķēžu reakciju procesu rezultātā.



2.3.1. att. Aktīvās skābekļa formās (pēc Bowen R, 2003.g.)

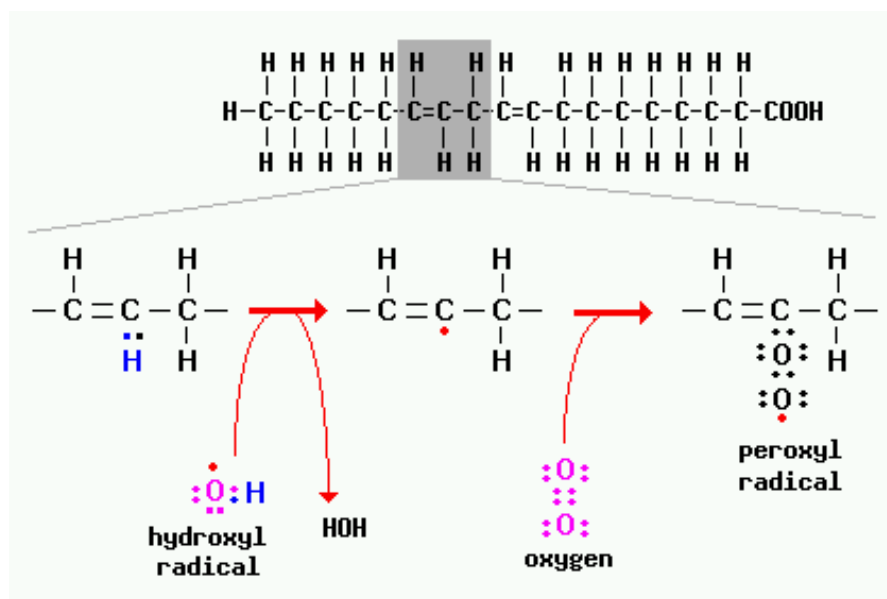
Citohroms C ir anjona-radikāla-superoksīdu galvenais avots, kas rodas, skābeklim reducējoties ar citohromu C. Potenciāls anjona-radikāla-superoksīda avots ir arī arahnoīdskābes metabolisma enzīmi un ksantinooksidāze, NADPH oksidāze, citohroms p450 oksidāze [124, 125, 126, 127]. Katras enzīmu sistēmas ieguldījums

kopējā anjona-radikāla-superoksīda produkcijā ir atkarīgs no šūnu audu tipa un stāvokļa. Piemēram, ksantinoksidāzes ģimenes ieguldījums $O_2^{\cdot -}$ produkcijā tiek sajūsts tikai molibdēna, kas ir šī enzīma kofaktors, nepietiekamības gadījumā [128].

NO pamatavots ir endoteliālās nitroksid-sintetāzes enzīms, kurš pieder pie citohroma p-450 oksidāzes ģimenes. Dažos patoloģiskos stāvokļos NO-sintetāze sāk ģenerēt arī anjona-radikāla-superoksīdu [129, 130].

Brīvo radikāļu ģenerācija notiek veselā virknē bioloģisku procesu, īpaši hidrofobo substrātu oksidācijas ar NADP⁺ oksidoreduktāzi un arahnoidskābes metabolisma gadījumā [131, 132]. Elpošanas ķēdē pie elektronu pārejas ubihinonā rodas tā radikālis – benzosemihinons. Fagocīti un B-limfocīti ģenerē anjon-radikāla-superoksīdu ar membrānu NADPH oksidāzes starpniecību un izmanto to svešo šūnu sagraušanai [133]. Brīvie radikāļi veidojas ne tikai enzīmu katalīzes nolūkiem (substrātu oksidācijai), bet tiem ir arī sekundāro mesendžeru loma, aktivizējoties virknei intracelulāro šūnu signālu ceļu [122]. Tā hipoksijas gadījumā mitohondriju anjon-radikāla-superoksīdu ģenerācijas samazināšanās kalpo kā rādītājs šūnai par skābekļa nepietiekamību un tās metabolisma korekcijas nepieciešamību [134].

H₂O₂ pamatavots ir superoksīds-dismutāze (SOD), kas katalizē anjonradikāla-superoksīda pārvēršanos ūdeņraža peroksīdā. Ūdeņraža peroksīds ir intracelulārs mesendžers. Tā koncentrācijas izmaiņas atspoguļojas proteīnkināzes C un mitogēnaktivējamo proteīnkināžu aktivitātē [135]. Bez tam ūdeņraža peroksīds ir galvenā molekula apoptozes procesā. H₂O₂ intracelulārās koncentrācijas paaugstināšanās augstāk par kritisko līmeni noved pie intracelulārās GSH/GSSG oksidācijas – reducējošā potenciāla samazināšanās (potenciāla redoks) un izsauc apoptozi [136]. Jāatzīmē, ka peroksīds Fe^{2+} , Cu^{+} jonu klātbūtnē var sabrukt, radot visaktīvāko un visbīstamāko hidroksilo radikāli. Šīs reakcijas tips, kas nosaukts par „Fentona reakciju”, raksturīgs šūnu ūdens videi. Anjonradikāla-superoksīds, slāpekļa oksīds un ūdeņraža peroksīds nevar piedalīties radikāļu ķēdes reakciju iniciācijā un no šī redzes viedokļa nerada šūnām būtisku bīstamību [31]. Visaktīvākie un šūnu postošie radikāļi ir lipoperoksīdi, kuri, būdami nestabilas molekulas, iniciatoru klātbūtnē (Fe^{2+} , Cu^{+} joni) var sabrukt, izveidojot (OH[•]), peroksilos (ROO[•]) un alkoksilos (RO[•]) radikāļus [137]. Lipoperoksīdu izveides mehānisms iekļauj nepiesātināto taukskābju atlikumu savstarpējo iedarbību ar hidroksīliem radikāļiem vai singletu (aktivētu) skābekli. Normālos apstākļos šie uzskaitītie radikāļi neizveidojas, bet dažu patoloģisku procesu norises gaitā palielinās to izveide, kas aktivē LP (sk. 2.3.2. att. un 2.3. tab.) [123].



2.3.2. att. LP reakcija (pēc Bowen R, 2003.g.)

2.3. tabula.

LP kaitīgā iedarbība uz membrānas struktūru un funkcijām

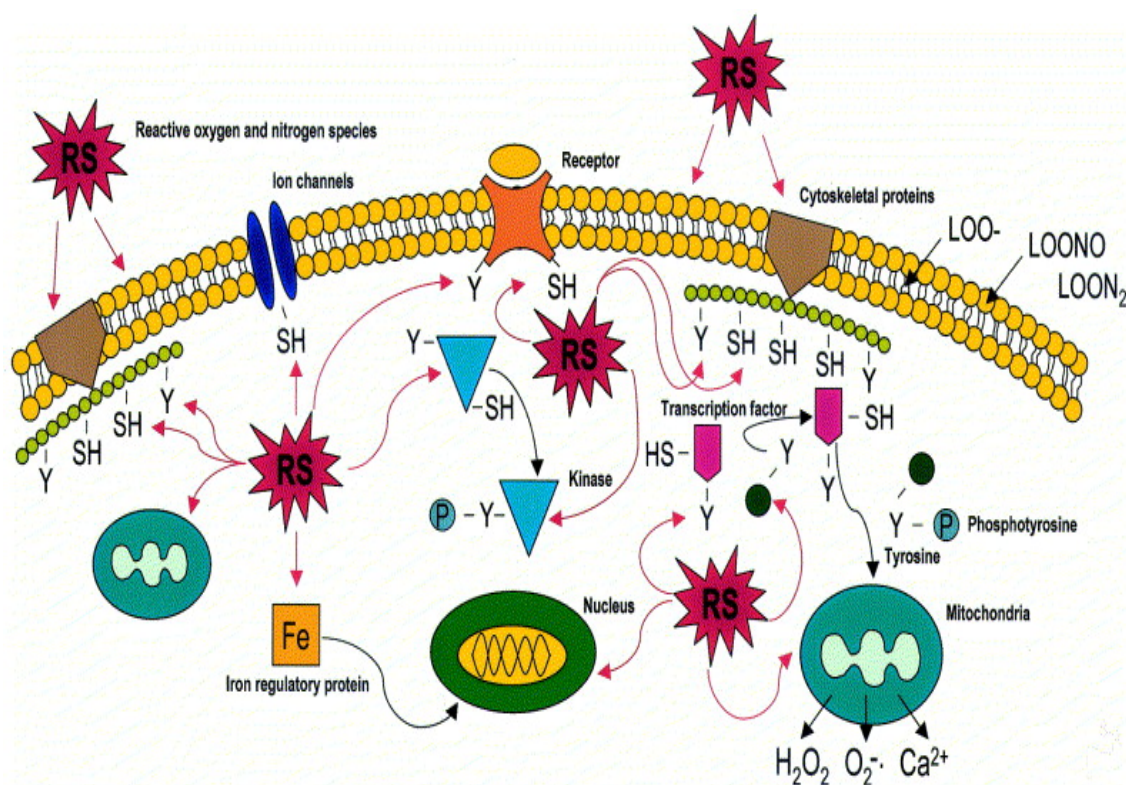
LP ietekme uz membrānu proteīniem	LP ietekme uz membrānu lipīdiem
• Tiolsavienojumu oksidēšana • Pārnēsēju (transporta) bojājumi • Rodas nekontrolēta jonu caurlaidība • Notiek jonu pārnēsē iesaistīto ATF-āžu bojājumi • Šifa bāzu veidošana fermentos	• Samazinās membrānu plūstamība • Mainās membrānu un lipoproteīnu virsmas lādiņš • Samazinās hidrofobās daļas apjoms • Pieaug lipīdu fāzes polaritāte • Palielinās ūdeņraža jonu caurlaidība • Palielinās kalcija jonu caurlaidība • Fermentu darbības inhibēšana

Peroksinitrīts izveidojas slāpekļa oksīda un anjonradikāļa-superoksīda savstarpējās iedarbības rezultātā. Tas neinicē jaunas ķēdes reakcijas, bet tam piemīt augsta modificējošā aktivitāte [137, 138].

Vēl viens mehānisms, kas noved pie brīvo radikāļu izveides, ir mehānisks biopolimēru pārrāvums. Ķīmijā jau sen ir zināms fakts, ka mehānisks saišu pārrāvums notiek galvenokārt pēc hemolītiska mehānisma parauga – ar radikāļu centru izveidi pārrāvuma vietā. Organismā biomolekulu mehāniskais bojājums notiek ar augstu intensitāti. Īpaši arteriālās hipertonijas gadījumā notiek arteriālās sienas remodelācija,

kam pievienojas kolagēno un elastīna saišu pārrāvums [140].

Brīvo radikāļu galvenais postošais efekts ir šūnu membrānu bojājums, olbaltumvielu un DNK modifikācija [141, 142]. DNK un olbaltumu sabrukšanas „ieguldījums” kopējā patoloģiskajā procesā, kuru izsauc OS, kļūst pamanāms un šķiet galvenais dzīvu organismu apstarošanas gadījumā ar augstām jonizējošā starojuma devām. OS iniciācijas gadījumā olbaltumu un DNK bojājumu iekšējie iemesli patoloģiskā procesa sākuma etapā ir minimāli [143].



2.3.3. att. Brīvo radikāļu galvenie postošie efekti (pēc Mruk DD et al., 2002.g.)

Vairāk OS bojājumiem ir pakļauti fosfolipīdi, kas atrodas šūnu membrānu sastāvā. Membrānu pakļaušanās brīvo radikāļu oksidācijai ir saistīta ar divkārsu saišu esamību fosfolipīdu taukskābju atlikumos, vides viendabību un augstu skābekļa saturu lipīdu dubultslānī. Iekļūstot šūnu membrānu dubultslānī, brīvie radikāļi iniciē ķēdes reakcijas ogļūdeņražu autooksidācijai, kuros tiek piesaistīti fosfolipīdu taukskābju atlikumi, kā rezultātā tie tiek iznīcināti [121].

Dubultlipīdu slāņa iznīcināšanas mehānisms notiek, izveidojot polāras grupas (lipoperoksīdus, ketonus, aldehīdus) hidroforbā apvidū, kas rezultātā noved pie

fosfolipīdu fragmentācijas [144]. Oglūdeņražu autooksidācijas ķēdes reakcijās, kuras notiek dubultlipīdu slānī, tiek iesaistīti arī hidroforbie transmembrānu fragmenti – Na^+/K^+ ATFāze un Ca^{2+} ATFāze, kas noved pie to funkcionēšanas traucējuma [145]. Tas palielina Ca^{2+} jonu plūsmu šūnā, kas savukārt rada fosfolipāzes A_2 , aktivācijas un arahnoidskābes atbrīvošanos, kas var novest pie šūnu un audu nekrozes [146]. Būtiski pakļauti OS arī plazmas lipoproteīni. Kā tiek uzskatīts, to oksidēšanās modifikācija var būt viens no aterosklerozes cēloņiem [147].

2.4. Antioksidatīvā sistēma, antioksidanti

OS aktivācija *in vivo* nerasniedz būtiskus apjomus. Pirmkārt, normālos apstākļos brīvo radikāļu koncentrāciju kontrolē šūnu sistēmas. Otrkārt, šūnai un organismam kopā ir aizsardzības sistēmas no brīvo radikāļu oksidācijas.

Pie ārpusšūnu aizsardzības sistēmām pieder dažādas plazmas un ārpusšūnu šķidruma biomolekulas, kuru uzdevums ir savākt radikāļus un molekulas, kuri stimulē brīvo radikāļu (brīvo dzelzs un vara jonu) rašanos. Tiek uzskatīts, ka neeksistē enzīmu sistēmas, kuras aizsargā ārpusšūnu telpu no OS. Kaut gan ir dati par to, ka olbaltumam apolipoproteīnam-A-I, kas ietilpst augsta blīvuma lipoproteīnu sastāvā, piemīt peroksidāzes aktivitāte [148].

Plazmā var izdalīt divas lielas molekulu grupas, kuras ietilpst antioksidantu sistēmu sastāvā, un tā ir: paši antioksidanti (AO) un molekulas, kuras saista dzelzs un vara jonus. Par AO pieņemts uzskatīt zema molekulārā svara savienojumus, kuri spēj pārtraukt radikālas ķēdes reakcijas [149]. Tādi savienojumi kalpo par ūdeņraža atomu donoriem uzbrūkošajiem radikāļiem. Atdodot ūdeņraža atomu, AO pārvēršas stabilos radikāļos. Pēdējie vai nu tiek izvadīti no organisma vai arī reducējas. Tā askorbīla radikālis intracelulāri var atkal pārvērsties askorbātā, pie kam par ūdeņraža atoma donoru kalpo glutations vai NADPH [150, 151].

Plazmā atrodas daži īstie AO. Vairāk izpētīti no tiem ir tokoferols [152] un askorbāts [150]. To koncentrācija plazmā ir ļoti maza, jo plazmā tie nokļūst no pārtikas un cilvēka organismā netiek sintezētas. AO īpašības piemīt arī dažām aminoskābēm un to atvasinājumiem, piemēram, tirozīna un triptofāna atliekām transmembrānu olbaltumos [152], acetilserotonīnam [154], melatonīnam [155], kā arī dažiem steroīdiem [156] un bilirubīnam [157]. Galvenie AO sistēmas komponenti atainoti 2. tab.

2.4. tabula.

Antioksidantu sistēmas aizsardzības komponenti

Nosaukums	Galvenā aizsargfunkcija
Albumīns	Viens no svarīgākajiem olbaltumiem ārpusšūnu AO aizsardzībai. Spēj saistīt Cu^+ un Fe jonus. Ar albumīnu saistītie vara joni spēj sagraut H_2O_2 ar hidroksilā radikāļa izveidi. Iepriekšējais ģenerējas noteiktā albumīna molekulas vietnē un, atbrīvojoties no tā, reaģē ar šīs pašas albumīna molekulas amoniskābju atliekām vai ar to saistītām polinepiesātinātām taukskābēm. Albumīns uzņem radikāļu uzbrukumu, aizsargājot šūnu membrānas. Bojātās albumīna molekulas tiek aizvietotas ar jaunām [158]
Askorbīnskābe	Galvenais ūdenī šķīstošais pārtikas AO intracelulārajā un starpšūnu šķidrumā. Reaģējot ar radikāļiem, formējas askorbātradikālis. Piedalās fermentatīvā katalīzē kā koferments [159]
Bilirubīns	Konjugēts, nekonjugēts un ar albumīnu saistīts bilirubīns ir efektīvs antioksidants. Zema bilirubīna koncentrācija plazmā var novest pie OS pieauguma plazmas komponentos. OS noved ne tikai pie askorbāta un tokoferola, bet arī pie bilirubīna koncentrācijas samazināšanās. Saistīts ar albumīnu, bilirubīns var kalpot kā lamatas hidroksilajiem radikāļiem, kuri ģenerējas albumīna molekulā [157, 160]
Ceruloplazmīns	Šis varu saturošais olbaltums darbojas kā lipīdu pārskābes oksidācijas inhibitors; tā kā tam piemīt ferroksidāzes aktivitāte, pārvēšot $\text{Fe}^{2+} > \text{Fe}^{3+}$, tas kavē pārskābju sabrukšanu un iniciē brīvo radikāļu reakcijas [161]
Glutation-E – transferāzes (GST) saime	Katalizē reakciju: $\text{ROOH} + \text{GSH} = \text{RO-SG} + \text{H}_2\text{O}$ $\text{RO-SG} + \text{GSH} = \text{ROH} + \text{GS-SG}$ Nesekretējas šūnas iekšējā šķidrumā. Spēcīgākā aktivitāte attiecībā pret pārskābēm ir zemāka nekā PhGPx. Tomēr PhGPx ir augstāka GST koncentrācija šūnā. GST galvenokārt katalizē glutaciona molekulas pārneš uz substrātu [162]
Glutationperoksidāzes (GPx) saime	Katalizē reakcijas: $2\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 = \text{GS-SG} + 2\text{H}_2\text{O}$ (1) $2\text{GSH} + \text{ROOH} = \text{GS-SG} + \text{ROH} + \text{H}_2\text{O}$ (2) Intracelulāra lokalizācija. Kofaktors ir selēns. Saimei pieder: pati glutacionperoksidāze GPx, kas katalizē 1. tipa reakcijas, glutacionperoksidāzes fosfolipīdperoksīds PhGPx, kas katalizē 2. tipa reakcijas. Saimei ir galvenā loma šūnu membrānu aizsardzībā no radikāļu ķēdes reakcijām [163]
Katalāze	Katalizē reakciju: $2\text{H}_2\text{O}_2 = \text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$. Hemoproteīns. Piemīt peroksidāzes aktivitāte pret dažiem substrātiem (piemēram, etanolu). Lokalizācija intracelulāra. Visaugstākā koncentrācija eritrocītos. Katalāze pret ūdeņraža pārskābi ir mazāk aktīva nekā GPx un neaktīva attiecībā pret lipoperoksīdiem. OS gadījumā katalāzei ir galvenā nozīme ūdeņraža pārskābes sabrukšanā [164]
Superoksīddismutāze (SOD)	Katalizē reakciju $2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ = \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$. Ir intracelulāra lokalizācija. Nesekretējas šūnas iekšējā šķidrumā. Pastāv 3 izoformas. Cu-Zn formai ir citoplazmatiska lokalizācija, Mg forma atrodas mitohondrijos [165]
Tokoferoli	Galvenie pārtikas lipošķīstošās plazmas AO. Darbojas kā brīvo radikāļu lamatas, formējot stabilus tokoferoksilradikāļus [152, 159, 166]
Transferrīns	Saista Fe^{3+} jonus un pārneš tos pie šūnām. Pēc saistīšanās ar transferrīnu Fe^{3+} vairs nevar piedalīties radikāļu ķēdes reakcijās [167]

Ubihinons (Koenzīms Q)	Elpošanas ķēdes koferments. Galvenais membrānu AO. Var reducēt tokoferoksilradikāli tokoferolā un askorbīlradikāli askorbātā kā membrānas iekšpusē, tā arī ārpus tās. Šūnā atrodas fermenti, kuri atbalsta koenzīmu Q reducētā stāvoklī. Tam ir galvenā nozīme membrānu aizsardzībā pret OS [168, 169]
---------------------------	--

Jāatzīmē, ka starpšūnu šķidrumā un plazmā brīvo radikāļu un pārskābju koncentrācija ir ļoti zema. Pārskābju koncentrācija normā vienmēr ir zemāka par 1 mkM, tāpēc noteikt tos plazmā tehniski ir ļoti sarežģīti. Par OS procesu galvenokārt secina pēc oksidācijas procesa sekundārajiem produktiem: malondialdehīda (MDA) [170], 4-hidroksilalkēniem, karbonīliem un SH-grupu olbaltumiem, GSH / GSSG attiecības plazmā [171]. Tieši uz šo rādītāju pamata izdara secinājumus par brīvo radikāļu oksidācijas pakāpi. Bez tam informatīvs un bieži izmantojams OS rādītājs ir MDA un 4-hidroksilalkēni [170].

Organismā OS procesu aktivizācija biežāk notiek lokāli. Gadījumā, ja rodas aterosklerotiskās plātnītes, novērojama lokāla OS aktivācija. Par šādas aktivācijas avotu var kalpot iekaisums, kurš vienmēr ir saistīts ar udeņraža pārskābes ģenerāciju un tās sabrukšanu dzelzs klātbūtnē [172].

Intracelulārās AO sistēmas pamatu veido tripeptīds – glutations [173], AO – askorbāts [159]– un īpaši – to kombinācija [174, 175], ubihinons [168], enzīmi – GPx, glutathionreduktāze, SOD un katalāze [164, 176]. Intracelulārā vidē notiek cīņa ar lipoperoksīdiem un augstas koncentrācijas hidropārskābēm piedaloties glutathionperoksidāzes enzīmiem [163], katalāzei [164] un glutathion-S-transferāzei [162]. Pie intracelulārās sistēmas pieder vēl divi olbaltumi: glutaredoksīns un tireodoksīns, kuru loma ir divējāda. To pamatfunkcija ir SH-grupu olbaltumu reducēšana un uzturēšana to reducētā stāvoklī [177]. Tireodoksīns tiek uzturēts reducētā stāvoklī ar GSH-atkarīgu reduktāzi un glutaredoksīns attiecīgi ar NADH-atkarīgu reduktāzi, kura piedalās arī askorbilradikāļa reducēšanā uz askorbātu [151]. Bez galvenās funkcijas glutaredoksīnam un tireodoksīnam ir būtiska loma intracelulārā redoks-potenciāla uzturēšanā. Pie redoks-potenciāla paaugstināšanās fosforilēšanas oksidācijas efektivitāte samazinās. Turklāt redoks-potenciāls ietekmē virkni gēnu ekspresiju [178]. Piemēram, nukleārā transkripcijas faktora kappa B, aktivatora proteīna-1 un C-jun aminoterminālkināzes faktoru aktivitāte ir saistīta ar redoks-potenciāla apjomu, tā izmaiņas atspoguļojas gēnu ekspresijā, kuras regulācijā piedalās šie faktori [179].

Šodien jau acīmredzams, ka AO aizsardzības enzīmi piedalās ne tikai šūnas aizsardzībā pret OS. To funkcijas ir daudz plašākas, un pieaug izpratne par to, ka

aizsardzība pret pārskābēm – tā nav vienīgā šo enzīmu funkcija [180].

Brīvie radikāļi ir mediatori daudzos patofizioloģiskos procesos, piemēram, augšanā, migrācijā, apoptozē un iekaisuma citokīnu sekrēcijā, kā arī fizioloģiskos procesos, piemēram, diferenciācijā, ar tiešu un netiešu ietekmi daudzu signālu līmeņos [181]. Brīvo radikāļu koncentrācijas izmaiņas var novest pie šūnu un audu metabolisma traucējuma, šie procesi var nebūt tieši saistīti ar radikāļu ķēdes reakcijām [182]. Mērena OS apstākļos brīvo radikāļu un OS produktu nozīme patoloģijā ir to savstarpējā iedarbībā ar starpšūnu signālu sistēmām [183].

Dažādi oksidanti stimulē tirozīnu, kā arī serīna / treonīna fosforilāciju, un tieši stimulē proteīnkināzes un proteīnu fosfatāzes inhibīciju. Novērojums, ka papildus signālu transdukcijas stimulēšanai ar oksidantiem ligandu receptoru mijiedarbība rada brīvos radikāļus un ka antioksidanti bloķē receptoru starpniecību signālu pārvadē, noveda pie pieņēmuma, ka brīvie radikāļi var kalpot par otrējiem mesendžeriem transkripcijas faktora aktivizācijai, apoptozei, kaulu rezorbcijai, šūnu augšanai un hemotaksei [184]. Literatūrā precīzi novērojama tendence novērtēt radikāļu un AO sistēmu lomu patoloģiju attīstībā no to dalības pozīcijas intracelulāro sistēmu un gēnu ekspresijas procesu regulācijā [185].

OS jēdziens pēdējo desmitgažu laikā pārcietis nozīmīgu evolūciju. Ja XX gadsimta beigās ar OS saprata tikai brīvo radikāļu biomolekulu procesu aktivāciju, tad pēdējos gados brīvos radikāļus sāk uzskatīt arī par intracelulāriem mesendžeriem [186]. Līdz ar to radās nepieciešamība pārvērtēt brīvo radikāļu lomu dažādos patoloģiskos stāvokļos, tajā skaitā nervu audu patoloģijas gadījumos.

Visbiežākais CNS saslimšanu patoģenēzes mehānisms ir išēmiski hipoksiskais galvas smadzeņu bojājums, kas iekļauj sevī vairākus mehānismus: šūnu bojājumus, kurus izsauc brīvie radikāļi, OS, eksaitotoksicitāte, nekroze un / vai šūnu apoptoze, iekaisumi un imūnā patoloģija, molekulu sekvestrācija, šūnas bojāeja. Šie bojājumi ir svarīgs daudzu slimību un patoloģisku stāvokļu patoģenēzes posms: insulti, išēmiski hipoksiskā encefalopātija (globālas hipoperfūzijas un hipoksijas apstākļos, piemēram, sirdsdarbības un elpošanas apstāšanās u. c.), hroniska cerebrāla išēmija (discirkulatora encefalopātija), metaboliskie traucējumi, toksiski CNS bojājumi u. c. Antioksidantā efekta aktualitāte galvas smadzenēs slēpjas tajā, ka tās ir neaizsargātas pret brīvajiem radikāļiem: to nosaka fakts, ka galvas smadzenes patērē 50% ieelpojamā skābekļa no 10 miljardiem mitohondriju, kuri atrodas mūsu organisma audos. Puse atrodas galvas smadzenēs, kuras totāli dominē aerobā mehānisma energoprodukcijā; smadzenes ir

bagātas ar polinepiesātinātām taukskābēm, tāpēc kā atbilde uz jebkuru bojājošo iedarbību rodas pārskābju oksidācijas aktivācija. Normā pārskābju oksidācijas aktivācija tiek pavadīta ar AO sistēmas aktivāciju, bet galvas smadzenēs pašas tās ir ļoti maz. Progresējot cerebrovaskulārai nepietiekamībai, pastiprinās prooksidantās un AO sistēmas disbalanss [187]; tieši nervu šūnas ir visjutīgākās un vienlaicīgi visvairāk pakļautas brīvo radikāļu reakciju indukcijai [188]. OS ir viens no svarīgākajiem galvas smadzeņu išēmiski hipoksiskajiem bojājumu patoģenēzes posmiem, pirmkārt, hroniskai cerebrālai išēmijai. Anaerobā glikolīze, kas tiek iedarbināta hipoksijas gadījumā, izsauc sukcināta oksidāciju: tas ir ātrs kompensators ceļš ar mazāk efektīvu energoprodukciju (notiek 2 ATF molekulu izstrāde salīdzinot ar 32 molekulu izstrādi aerobas elpošanas gadījumā), t. i., “nolemts” ceļš – tas “aizveras”, ja ir glikogēna rezervju izsīkums, un tieši tas iedarbina brīvo radikāļu pārprodukciju, lipīdu pārskābju oksidāciju. Hroniskas išēmijas sekas un to pavadošs OS galvas smadzenēs tiek noteikts ar kompensatorām reakcijām, kuras vērstas uz hemostāzes atjaunošanu išēmijas rezultātā un ir viena no adaptācijas izpausmēm [188]. Visprecīzāk kompensatoro neiropsiholoģisko, veģetatīvo un psihopatoloģisko procesu stāvokli atspoguļo galvas smadzeņu funkcionālais stāvoklis [189]. Daudzi OS pētījumu rezultāti smadzeņu išēmijas gadījumā dod pamatojumu antioksidantu preparātu praktiskam pielietojumam, ja ir organisma AO sistēmu nepietiekamība [190].

2.5. Selēns

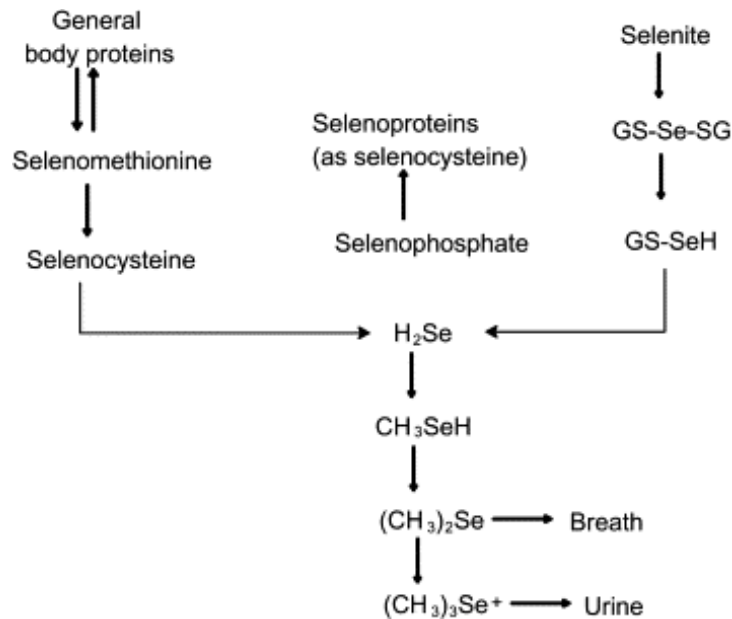
Selēnu (Se), no grieķu – mēness, atklāja 1817. gadā izcilais zviedru ķīmiķis Jins Berzelius (*Jöns Jacob Berzelius*). Se ir samērā izplatīts mikroelements. Vairākumā dabas ūdeņu, ko izmanto dzeršanai, Se saturs ir zemāks par 10 mkg/l. Zemu Se koncentrāciju dabas ūdeņos nosaka spēcīga tā jonu (selenītu) absorbcija mālainajos minerālos, īpaši hidroksilētos dzelzs oksīdos. Augsnēs, kur Se pamatmasa saistīta ar dzelzs hidroksīdu, augi apveltīti ar zemu šī elementa akumulāciju. Laboratorijās eksperimentālos apstākļos mikroorganismi spēj uzņemt Se no augsnes, pārveidot to šķīdumos un noglabāt šūnās. Jāatzīmē, ka augsta Se koncentrācija raksturīga gan indīgajai mušmirei, gan arī ēdamajiem šampinjoniem un pūpēžiem. Lielākā daļa jūras organismu ir spējīgi uzkrāt Se. Zivju organismos Se saistīts ar zemas molekulārās masas olbaltumiem un triglicerīdiem. Brūnās jūras zāles arī būtiski akumulē Se no jūras ūdens. Se koncentrācija organismos samazinās šādā kārtībā: mikroorganismi → augstākās

sēnes → dzīvnieku organismi → augstāki augi. Vairumā gadījumu pētījumu materiāli norāda uz augstu akumulācijas iespēju vienkāršos organismos. Se koncentrācijas samazināšanās dzīvnieku audos un cilvēka organismā noteikta ar salīdzinoši zemu elementa gradienta koncentrāciju augstākos augos, kuri pilda savdabīgas barjeras lomu Se migrācijā dzīvnieku organismos. Reālie Se uzkrājēji dabā ir reta parādība. Pirmās atsaucē literatūrā, kas attiecas uz Se bioloģisko lomu, attiecināmas uz 1842. gadu, kad *Japha* atklāja, ka *Bacillus cereus* piemīt spēja reducēt Se savienojumus. 1885. gadā *Knop* parādīja, ka Se pievienošana augu laistīšanas ūdenim nerada to augšanas izmaiņas, bet Se, neskatoties uz to, tiek uzņemts. 1890. gadā *Chabrie* un *Lapicque* nodemonstrēja, ka Se pievienošana buljonam kavē tā sadalīšanos. Ir veikti daudzi pētījumi, kas apstiprina Se ietekmi uz šūnu metabolisma oksidācijas procesiem.

Līdz 1957. gadam Se tika uztverts tikai kā toksisks pārtikas komponents, kas aprakstīts daudzos saindēšanās gadījumos ar Se un tā savienojumiem. Tikai 1957. gadā K. Švarcs un S. Folcs nodemonstrēja Se esencialitāti (neapstrīdamu nepieciešamību). Tika pierādīts, ka Se nepietiekamība dzīvnieku pārtikā noved pie miodistrofijas, kardiomiopātijas un aknu cirozes attīstības. Izteiktu alimentāru Se nepietiekamību cilvēkiem novēro endēmiskos rajonos, un tā noris Kešanas slimības (kardiomiopātija, aknu un skeleta muskulatūras bojājumi) un Kašina-Beka vai Urovas slimības veidā (endēmiskais deformējošais osteoartrīts, pārsvarā bērnu vecumā).

Par Se pārtikas avotu kalpo graudaugi, gaļa, mazāk zivis, piens. Gaļas produktu kulinārijas pārstrādes procesā rodas Se zudumi. Se pārtikā ir selēnmetionīna veidā. Tas labi uzsūcas zarnu traktā. Tālākais ceļš ir divējāds: iekļaušana olbaltuma sastāvā metionīna vietā vai sabrukšana līdz selenīdam (H_2Se), kurš nodrošina Se bioloģisko aktivācijas realizāciju. Tā saistīta galvenokārt ar vairāk nekā 20 aprakstītiem Se-atkarīgiem olbaltumiem. Se iekļaušanas process Se-atkarīgu olbaltumu sastāvā ir sarežģīts. Sākumā Se, kurš tiek uzņemts ar pārtiku, pārvēršas selenīdā. Nākošais solis – selēnfosfāta izveide, kurš kalpo par substrātu serils-tRNK pārvēršanā par selēncisteīnu – tRNK. Turklāt iepriekšminētajam atbilst kodons UGA mRNK (vienlaikus arī stop-kodons), tāpēc selēncisteīnu sauc par 21. aminoskābi (sk. 2.5. att.) [191].

Pie Se-atkarīgiem olbaltumiem pieder glutathionperoksidāzes, tioredoksīnreduktāzes, tireoiddejodināzes un arī selēnproteīni P, W, T, M u.t.t. Se-atkarīgo olbaltumu bioķīmiskā loma noteikta ar to dalību oksidēšanās-reducēšanās reakciju norisēs, turklāt galvenā nozīme ir tieši selēncisteīnam.



2.5. att. Se metabolisms (pēc *Tapiero H et al., 2003.g.*)

Glutationperoksidāzes (GPx 1–6) ir galvenie antioksidatīvās aizsardzības enzīmi. To funkcija – uzturēt reducētā glutaciona stabilu intracelulāru koncentrāciju. Visvairāk pazīstama ir citozolā glutationperoksidāze (GPx1). Pierādīts, ka GPx1 ir vadošā aizsargloma oksidatīvā stresa attīstībā. Eksperimentos parādīta lineārā atkarība starp GPx1 aktivitāti un peļu izdzīvošanu izteikta oksidatīvā stresa apstākļos. Izņemot to, GPx1 aktivitāte vairāk ir atkarīga no Se satura, salīdzinot ar citiem enzīmiem, tāpēc tās aktivitāte eritrocītos ir vienkāršs un jutīgs organisma Se stāvokļa rādītājs. Intracelulārais un audos esošais GPx1 līmenis ietekmē arī apoptotisko ceļu aktivitāti, proteīnkināzes fosforilēšanu. Jāuzsver, ka GPx1 hiperekspresija noved pie insulīnrezistences un aptaukošanās attīstības. Uzkrāti eksperimentālie dati par GPx1 ekspresijas izmaiņu saistību ar vēža etioloģiju, kardiovaskulārām un autoimūnām saslimšanām, diabētu. Tiek veikti arī klīniskie pētījumi par GPx1 lomu. Zems GPx1 līmenis eritrocītos paaugstina kardiovaskulāro saslimšanu – miokarda infarkta, insulta – risku. Apvienojot zemo GPx1 līmeni un aterosklerozes izplatību, kardiovaskulāro saslimšanu ticamība sastādīja varbūtību 36,9% [192]. GPx-saturošo šūnu izplatība tika izmeklēta ar imūnhistoķīmiju pieauguša cilvēka smadzenēs [193, 194]. Vidussmadzenēs GPx - līdzīga imūnreaktivitāte tika atrasta tikai gliālās, galvenokārt astrogliālās, šūnās [193], kas tika uzskatīta par augstam glutaciona līmenim atbilstošu, kas atrodas astrocītos, nevis neironos šūnu kultūrā [195]. Līdzīgi citā pētījumā imūnhistoķīmiskā

GPx krāsošana tika konsekventi atrasta proliferālās gliālās šūnās, lielākoties raktīvos astrocītos, bet arī neironi parādīja vāju reakciju [194]. Spēcīgākā GPx reakcija atrodas centrālajā pēlējā vielā, *hippocampus* un temporālās garozas baltajā vielā. *Thalamus* un *striatum* novēroja augstu GPx reaktivitāti, bet zemu – *pallidum*, *substantia nigra*, smadzenīšu pēlējā vielā un frontālās garozas baltajā vielā [193]. Zemākais GPx pozitīvu gliālo šūnu blīvums tika atrasts *substantia nigra pars compacta*, padarot dopamīnerģisku šūnu grupu mazāk aizsargātu un tādējādi vairāk jutīgu pret OS. Savukārt centrālās pēlējās vielas dopamīnerģiskie neironi ar vēl blīvāk koncentrētām gliālām šūnām apkārt varētu būt labāk aizsargāti pret skābekļa toksicitāti, un tas varētu novērst to deģenerāciju.

Citi svarīgi selēnproteīni ir tioredoksīnreduktāzes, kas pieder pie piridīnu oksireduktāzes saimes un atšķiras ar ļoti plašu substrātu specifiku: reducē daudzus zem molekulārus savienojumus, oksidētas hidropārskābes un ir vadošie Se metabolisma enzīmi.

Selēnproteīns P ir galvenais ārpusšūnu Se avots, plazmā tas sastāda līdz 6–7 mkg Se/dl. Tas ir labs šī mikroelementa nutricioloģiskās nodrošināšanas marķieris. Selēnproteīns P ir vienīgais olbaltums, kurš satur vairāk par vienu Se atomu (ja ir augsta Se koncentrācija, var saturēt līdz 10 atomiem). Tiek pieņemts, ka selēnproteīns P izpilda Se transporta funkciju uz dažādiem audiem, galvenokārt uz galvas smadzenēm. Nātrija selenīta ievade nodrošina būtisku selēnproteīna P satura paaugstināšanos smadzenēs (salīdzinot ar citiem audiem), pie kam Se deficīta apstākļos selēnproteīna P piesaiste smadzenēs palielinās 5 reizes, bet zem molekulāri Se savienojumi smadzenēs netiek utilizēti [196]. Ģenētiski noteiktais selēnproteīna deficīts transgēnām pelēm noved pie citu selēnproteīnu ekspresijas samazināšanās smadzenēs. Tiek uzskatīts, ka tas saistīts ar selēnproteīnu biosintēzes mehānismu: šūnu Se deficīta apstākļos kodons, kas kodē selēncisteīnu, sāk pildīt stop-kodona lomu un selēnproteīna sintēze apstājas [197]. Selēnproteīna P1 (*Se-binding protein 1*) aktivitātes samazināšanās ir patognomiska šizofrēnijai: saasinājumu gadījumos samazinās līdz kritiskiem skaitļiem, ja ir iekaisumi, tiek novērota stāvokļa uzlabošanās [198]. Turklāt selēnproteīns P izpilda arī antioksidanta funkcijas.

Citu selēnproteīnu funkcijas ir maz izpētītas. Tomēr ir zināms, ka selēnproteīnam N ir redoks-atkarīga transkripcijas regulatora loma glutaciona gēniem un detoksikācijā. Selēnproteīns K ir antioksidants pārsvarā kardiomiocītos. Ģenētiskie selēnproteīna S defekti ir kardiovaskulāro saslimšanu riska faktors, īpaši sievietēm.

Selēnproteīns W ir svarīgs aizsargs pret smadzeņu intoksikāciju ar metildzīvsudrabu [199]. Vēl selēnproteīnam W ir noteicoša nozīme muskuļu audu augšanā un diferencēšanā. Selēnproteīna N gēna mutācija, kā rāda pētījumi, ir iemesls vienas iedzimto miopātiju formas izveidei [200].

Var teikt, ka visvairāk izpētītā Se funkcija ir antioksidatīvo procesu regulācija visos orgānos, galvenokārt CNS. Parādīta arī oksidatīvi-reducējošo procesu un apoptozes saistība [201]. Se savstarpējā iedarbība ar *zink finger* olbaltumiem ir nepieciešama DNK procesu reparācijai. Šo procesu traucējumi noved pie genoma nestabilitātes un beigās pie kanceroģenēzes un mutāģenēzes [202].

Se koncentrācija organisma audos mainās atkarībā no vecuma: ir atklāta negatīva korelācija starp Se saturu asinīs un vecumu [203]. Ir noskaidrota Se koncentrācija dažādās pieaugušu cilvēku smadzeņu daļās. Pirmkārt, reģionos, kur ir vairāk pelēkās vielas, parasti ir paaugstināts Se līmenis: visaugstākā selēna koncentrācija ir *putamen* (1093 ng/g sausas), bet daudz zemāks līmenis ir baltajā vielā (piemēram, 283 ng/g *corpus callosum*) [204]. Citā pētījumā novērota 115–155 ng/g Se koncentrācija smadzeņu garozā un baltajā vielā un 206–222 ng/g *putamen* [205]. Se koncentrējas smadzeņu audos: 111 ng/g Se koncentrācija tika novērota smadzeņu garozā, bet 545 ng/g hipofīzē [206]. Se koncentrācija cerebrospinalajā šķidrumā vidēji sastādīja 12...19 ng/mL, kas ir puse no Se koncentrācijas serumā [207, 208]. Smadzenes parādīja augstu prioritāti šī elementa saglabāšanai, ja bija Se nepietiekamība uzturā. Izmantojot ⁷⁵SeO₃₂ injekcijas metodi, tika konstatēts, ka žurku smadzenes uztver vairāk ⁷⁵Se, kad dzīvniekiem tiek dota parasta barība, nevis Se-papildināta barība [209]. Kad jaunas žurkas 13 nedēļas tika barotas ar Se-deficīta barību, Se līmenis ievērojami samazinājās asinīs, bet saglabājās iepriekšējā līmenī smadzenēs [210]. Ilgstošs Se deficīts vairāk nekā sešām paaudzēm izraisīja strauju Se koncentrācijas samazināšanos aknās, skeleta muskulatūrā un asinīs (līdz 1% no normāla līmeņa), bet smadzenes joprojām saturēja pārsteidzošus 60% no koncentrācijas, ko atrada kontroles žurkās [211]. Žurkām reducējot selēncisteil-tRNA gēnu, kas izraisīja kopējos traucējumu selēnproteīna sintēzē, tika izraisīta agra embriju letalitāte [212].

Ļoti svarīga ir Se loma imūnās sistēmas funkcionēšanā. Piemēram, Se deficīta apstākļos tiek traucēti antigēnatkarīgu limfocītu proliferācijas procesi, neitrofilu hemotakse, samazinās Ig A, G, M līmenis. Cita svarīga Se loma ir antagonismā ar smagajiem metāliem. Pierādīta Se protektīvā nozīme pie kadmija, dzīvsudraba, vanādija uzkrāšanās organismā.

Pēdējos gados veikti daudzi apjomīgi epidemioloģiski pētījumi par antioksidantu, t. sk. Se, profilaktisko pielietojumu, efektivitāti un drošību, antioksidatīvā statusa lomu slimību attīstībā. Metaanalīzē, kas iekļauj 31 pētījumu (14 kohortas, 11 *control-study* tipa un 6 randomizētie), parādīts, ka augsts Se saturs asinīs vai nagos samazina sirds išēmiskās slimības attīstības risku [213]. Jāatzīmē, ka pētījumi par Se izmantošanu kardiovaskulāro slimību profilaksē pagaidām nesniedz skaidru rezultātu par tā efektivitāti. Se tiek pētīts onkopatoloģiju riska izcelsmē. Nozīmīgas atgriezeniskās saites atzīmētas starp Se saturu asinīs un barības vada un kuņģa vēzi nekardiālā daļā [214]. ASV un Kanādā tiek veikti plaša mēroga pētījumi “*Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*” par Se pielietošanas efektivitāti (200 mkg/dienā) 35 533 apsekojamiem, un rezultāti būs pieejami 2013. gadā [215, 216]. Iespējams, tiks saņemti precīzi Se efektivitātes pierādījumi onkoloģisko slimību profilaksē.

Ir vairākas Se preparātu formas. Se preparātu lietošanas sākums attiecināms uz 1970. gadiem, un tajos laikos galvenā Se pārtikas forma skaitījās selenīts un nātrijs selenāts. Šie preparāti pieskaitāmi pie pirmās paaudzes preparātiem. 1984. gadā tika iegūts sintētiskais selēnmetionīns, kuram piemita daudz lielāka bioloģiskā aktivitāte salīdzinājumā ar iepriekšējiem, un tie kļuva par pirmo Se organisko formu. Jāatzīmē, ka selēnmetionīns, kā visas aminoskābes, var pastāvēt L-, un D-formas veidā, pie kam aktīvāka ir L-forma. Pašreiz apritē ir vairāki organiskā Se preparāti: selēncisteīns, selēnpirāns, ebselēns u. c. Cita selēna forma ir raugs, kas bagātināts ar Se. Izmantojot šo Se formu, Se koncentrācija plazmā bija būtiski lielāka, nekā lietojot nātrijs selenīta formu. Izvēloties Se ķīmisko formu, jāpievērš uzmanība efektivitātei un drošībai [217].

Organisko un neorganisko Se formu bioķīmiskais maršruts ir līdzīgs: Se-metionīns, tāpat kā nātrijs selenīts, reaģē ar glutationperoksidāzi un veido selenīdu, kas piedalās Se saturošu olbaltumu sintēzē, veidojot selēnfosfātu un selēncisteilu-tRNK; metilirētas Se formas tiek izvadītas ar urīnu un žulti, kā arī izelpojot. Zināms, ka elementārais Se ir praktiski neaktīvs (nulle valents) un ir salīdzināma selēnsaturošo aminoskābju un nātrijs selenīta biopieejamība [218].

Mērķtiecīgai farmakoloģiskai iedarbībai ļoti svarīga ir dažādu mikroelementa formu uzkrāšanās audos un orgānos. Piemēram, antikancerogēna Se sadali (fizioloģiskās devās) ietekmē diētas daudzveidība un daudzi citi faktori. Ar sliktu biopieejamību atšķiras Se, kas atrodas gaļā, zivīs, sojā, zirņos. Pie faktoriem, kuri samazina Se biopieejamību, pieder smagie metāli (Cd, Hg), arsēns, sēra savienojumu

pārmērība vai nepietiekamība, vitamīnu deficīts. Se atrodas 4. periodā, 6. (galvenajā) apakšgrupā, un ir ķīmiskais sēra “dubultnieks”. Līdzīgi tam, Se veido neorganisko savienojumu rindas, kurās parāda valenci -2 , $+4$ un $+6$. Elementorganiskos savienojumos Se ir divvērtīgs un tuvs ar kovalento reakciju sēram; saite “Se – ogleklis” ir zemas polaritātes. Pārtikā Se nonāk Se saturošu aminoskābju – selēnmetionīna un selēncisteīna (Se-Cys) – veidā. Organiskā un neorganiskā Se uzņemība kuņģa un zarnu traktā ir praktiski vienāda, bet bioķīmiskais maršruts ir būtiski atšķirīgs [219]. Iedarbojoties tioredoksīnam, ar pārtiku uzņemtais selenāts un selenītanjoni ātri reducējas līdz ūdeņraža selenīdam. Šim procesam nepieciešamais kofaktors ir reducētais glutations, iespējams, selēndiglutationa veidā (GS-Se-SG). Ūdeņraža selenīds saistās ar specifisko Se saistošo olbaltumu. Nesaistītais ūdeņraža selenīds lēni tiek pakļauts enzīmātiskai metilizēšanai ar metilhioselenīda, dimetilselenīda un, visbeidzot, ar trimetilselēnonija izveidi. Šie Se savienojumi tiek izvadīti ar urīnu, bet dimetilselenīds – lielā daudzumā arī ar sviedriem [220]. Stingri noteikts Se daudzums, kas ietilpst ūdeņraža selenīda sastāvā, caur selēnfosfāta stadiju iekļaujas ultraspecifiskā sintēzes procesā – tā saucamajos Se specifiskos selēnproteīnos, kuru skaitā atrodas dzīvībai svarīgu antioksidantu komponenti un citi enzīmi. Se šo olbaltumu sastāvā cilvēkam sastopams tikai selēncisteīna atlikuma veidā. Šie ūdeņraža selenīda neitralizācijas un utilizācijas ceļi organismā ir limitēti. Pārmērīga neorganiskā Se piegāde brīvā formā rada hioselenīda anjona kumulāciju audos. Hioselenīda anjons ir ļoti toksisks, tādēļ neorganiskais Se augstās devās (200–500 mkg) ir ne tikai nepieņemams (toksītāte), bet arī mazefektīvs [221, 222].

Neirodeģeneratīvu slimību (Alcheimera slimība, Parkinsona slimība) patoģenēzē liela nozīme tiek veltīta organisma nodrošināšanai ar selēnu. Visplašākais pētījums, kas veikts divās Ķīnas provincēs un aptver 2000 pacientus, parādījis, ka zems selēna saturs nagos tieši korelē ar samazinātu intelektu personām, kuras vecākas par 65 gadiem [223]. Sakarā ar to selēna preparāti tiek uzskatīti par perspektīvu profilakses un ārstniecības virzienu Alcheimera tipa demences profilaksei un ārstēšanai, antioksidantu kompleksa pielietošana novērš demences attīstību bērniem ar Dauna sindromu [224].

Antioksidantu statusa izmaiņām ir svarīga nozīme išēmiska insulta gadījumos. Pirmajā diennaktī pēc insulta tiek novērots būtisks selēna līmeņa samazinājums ($p < 0,01$) un paaugstināts glutationsperoksidāzes fons [225]. Eksperimentālos pētījumos vairākkārt pierādītas acīmredzamas selēna neiroprotektīvās īpašības cerebrālās išēmijas apstākļos. Eksperimentālas smadzeņu išēmijas apstākļos selēns novērš glutamāta

esaitotoksicitātes attīstību [226]. Nodemonstrēta dažādu selēna devu (no 0,05 līdz 0,2 mg/kg) neuroprotektīvā iedarbība uz vidējās smadzeņu artērijas oklūzijas modeli [227]. Se lietošana nātrija selenīta veidā (0,1 mg/kg) būtiski veicina ATF līmeņa atjaunošanos neironos žurkām, kuras pakļautas cerbrālai išēmijai. Atzīmēta arī tūskainās zonas un mikrogliju infīlācijas samazināšanās [228]. Publicēti dati par īsa intravenoza selēna kursa pielietošanas mērķtiecību slimniekiem kritiskā (apdegumu, smagu traumu) stāvoklī [229]. Selēna neuroprotektīvā funkcija izpaužas ar to, ka tas glutathionperoksidāzes sastāvā piedalās ūdeņraža pārskābes un organisko hidropārskābju katalītiskā sabrukumā, tajā skaitā izveidoto neiromediatoru (monoamīnu) katabolisma procesā [230].

3. DARBA PLĀNOJUMS

3.1. Darba mērķis

Pacientiem ar posttraumatiskā stresa sindroma (PTSS) attīstības risku izpētīt saslimstību ar PTSS, dažus oksidatīvā stresa (OS) rādītājus un korekcijas iespējas, izmantojot antioksidantus (AO).

3.2. Darba uzdevumi

1. Dažādos starptautiskās Miera uzturēšanas misijas (MUM) norises posmos noteikt prooksidatīvo un antioksidatīvo organisma stāvokli raksturojošus rādītājus un saslimstību ar PTSS.
2. Noskaidrot, vai (un cik daudz) oksidatīvais stress (OS) korelē ar klīniskiem posttraumatiskā stresa sindroma (PTSS) rādītājiem.
3. Noskaidrot, kā antioksidantu (AO) lietošana ietekmē PTSS un OS rādītājus.

3.3. Darba hipotēzes

1. Pastāv ticama savstarpēja sakarība starp OS rādītājiem, saslimstību ar PTSS un PTSS simptomātikas smaguma pakāpi.
2. Antioksidantu (AO) lietošana starptautiskās Miera uzturēšanas misijas (MUM) laikā ļaus samazināt oksidatīvo stresu (OS) un tādējādi minimizēt starptautiskā operāciju kontingenta (SOK) saslimstību ar posttraumatiskā stresa sindromu.

3.4. Darba zinātniskā novitāte

Pirmais prospektīvais ar kara faktoriem saistītā posttraumatiskā stresa sindroma (PTSS) pētījums statistiski homogēnai PTSS riska grupai.

Pirmo reizi tiek veikts OS un PTSS rādītāju savstarpējās saites novērtējums.

Pirmo reizi tiek pētīta iespēja izmantot selēnu (Se) PTSS saslimstības samazināšanai riska grupās.

Pirmais plaša mēroga zinātnisks pētījums Latvijā kara medicīnas un psihosomatiskās medicīnas nozarēs.

3.5. Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs uzrakstīts uz 113 lappusēm latviešu valodā pēc klasiskas darba struktūras. Darbu veido trīspadsmit nodaļas: Ievads; Darba aktualitāte; Literatūras apskats; Darba plānojums; Darba metodoloģija; Darba rezultāti; Diskusija; Secinājumi; Pateicības; Izmantotā literatūra; Publikāciju saraksts par darbā izvēlēto tēmu; Darba aprobācija; Pielikumi. Promocijas darba teksts papildināts ar 13 tabulām, 18 attēliem un 4 pielikumiem. Izmantotās literatūras sarakstā ir 277 literatūras avoti.

4. DARBA METODOLOĢIJA

Prospektīvais placebo kontrolētais randomizētais pētījums ir veiksmīgi veikts Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) Psihosomatiskās medicīnas un psihoterapijas katedrā ciešā sadarbībā ar RSU Bioķīmijas laboratoriju un LR Nacionālo bruņoto spēku Militārās medicīnas centru.

Pētījuma protokols, vienošanās protokols un līdzdalības protokols saskaņots ar Nacionālo bruņoto spēku Nodrošinājuma departamenta Medicīnas parvāldi (sk. 1. piel.), atbilst Helsinku Deklarācijas humāniem principiem medicīnā un ir apstiprināts ar RSU Ētikas komitejas lēmumu E-9(2) 17.12.2009 (sk. 2. piel.).

4.1. Mērķa populācija, populāciju grupējums

Pētījuma dalībnieki tika atlasīti no PTSS riska grupas ar visaugstāko iespējamo viendabīguma līmeni, lai izvairītos no rezultātu novērtējuma un interpretācijas grūtībām. Kopumā tika pētīti 143 dalībnieki – Latvijas SOK, regulārais militārais personāls, vīrieši, eiropieši, vidējais vecums 27,4 gadi, pirms un pēc vienas MUM Afganistānā (6 mēn.), ar līdzīgiem dienesta uzdevumiem misijas laikā. Populāciju grupējumu sk. 4.1. tab.

4.1. tabula

Populāciju grupējums

Dalībnieku grupa	SOK skaits, n	2 mēn. pirms MUM	MUM	Pēc MUM
BL	143*	Bioķīmija, anketēšana	—	—
Se	67	Bioķīmija, anketēšana	Se	Bioķīmija, anketēšana
Pl	37	Bioķīmija, anketēšana	Pl	Bioķīmija, anketēšana

* ieskaitot Se un Pl grupu dalībniekus

MUM laikā Se grupa saņēma 200 mkg (2 tabletes) organiskā Se dienā, Pl grupa saņēma 2 tabletes Pl dienā.

4.2. Datu iegūšanas metodes

4.2.1. Klīniskā izmeklēšana – PTSS diagnostika

PTSS diagnostika tika veikta pēc sekojoša grafika:

- 1) divus mēnešus pirms došanās MUM;
- 2) tūlīt pēc atgriešanās no MUM.

Klīniskā izmeklēšana tika veikta saskaņā ar diagnostikas modeli DSM [6]. Tika novērtēti šādi diagnostikas kritēriji:

Kritērijs A – stresors: persona ir bijusi saskarē ar traumatisku notikumu, kurā bijuši šādi faktori:

- 1) persona ir piedzīvojusi, pieredzējusi vai ir sastapusies ar kādu notikumu vai notikumiem, kas ietver reālu nāvi vai nāves draudus, vai smagu ievainojumu, vai draudus savai vai citu fiziskajam veselumam;
- 2) personas atbildē bija intensīvas bailes, bezpalīdzība vai šausmas.

Kritērijs B – uzmācīgas atmiņas: traumatisks notikums tiek atkārtoti pārdzīvots vismaz vienā no sekojošiem veidiem:

- 1) atkārtotas un uzmācīgas nepatīkamas atmiņas no notikuma, ieskaitot attēlus, domas vai uztveres;
- 2) atkārtoti nepatīkami sapņi par notikumu;
- 3) rīcības vai sajūtas, it kā traumatiskais notikums būtu recidivējošs (ietver pieredzes atkārtotu pārdzīvošanu, ilūzijas, halucinācijas un disociatīvas retrospekcijas epizodes, ieskaitot tās, kas notiek pēc pamošanās vai intoksikācijas);
- 4) intensīvs psiholoģisks distress, kurā pastāv pakļaušanās iekšējiem vai ārējiem signāliem, kas simbolizē vai līdzinās traumatiskā notikuma aspektam;
- 5) fizioloģiska reaktivitāte pēc pakļaušanās iekšējiem vai ārējiem signāliem, kas simbolizē vai līdzinās traumatiskā notikuma aspektam.

Kritērijs C – bēgšana / nejūtīgums: pastāvīga izvairīšanās no stimuliem, kas saistīti ar traumu un vispārējās reakcijas jūtīguma samazināšanās (nav bijis pirms traumas), kas izpaužas vismaz ar trim no šādām pazīmēm:

- 1) darbības (izturēšanās), lai nepieļautu domas, jūtas vai sarunas, kas saistītas ar traumu;

- 3) piepūle, lai nesastaptos ar cilvēkiem, nepiedalītos pasākumos, nenokļūtu vietās, kas modina atmiņas par traumu;
- 4) nespēja atcerēties svarīgus traumas aspektus;
- 5) ievērojami samazinājusies interese vai piedalīšanās intensitāte nozīmīgos pasākumos;
- 6) atsvešinātības sajūta vai atsalums pret citiem;
- 7) ierobežots afekta diapazons (piemēram, nav mīlas jūtu);
- 8) nav nākotnes sajūtas (piemēram, netiek gaidīta, plānota karjera, laulība, bērni vai normāla dzīves norise un ilgums).

Kritērijs D – hiperuzbudinājums: noturīgi pieaugoša uzbudinājuma simptomi (kuru nav bijis pirms traumas), par ko liecina vismaz divi no sekojošiem:

- 1) grūtības ar aizmigšanu vai miegu;
- 2) aizkaitināmība vai dusmu uzliesmojumi;
- 3) grūtības ar koncentrēšanos;
- 4) hipermodrība;
- 5) pārspīlēta pēkšņas atbildes reakcija.

Kritērijs E – traucējuma ilgums (simptomi kā pie B, C un D): pastāv ilgāk nekā vienu mēnesi.

Kritērijs F – funkcionālā nozīme: traucējums izraisa klīniski nozīmīgas ciešanas vai traucējumus sociālā sfērā, darbā vai citās funkcionāli svarīgās darbības jomās.

Pasaulē atzīts diagnostiskais instruments – PCL-M anketa – tika izmantota objektīvai PTSS novērtēšanai [7]. PTSS anketa (PCL) ir 17 punktu pašnovērtējuma anketa ar 17 DSM PTSS simptomiem. Respondentiem tika uzdoti jautājumi par konkrētām problēmām pēdējā mēneša laikā, atbildes tika novērtētas pēc 5 punktu skalas. PCL anketa tika izstrādāta PTSS Nacionālajā centrā, ASV, 1993. gadā. PCL anketai ir vairāki mērķi, tostarp PTSS skrīnings, PTSS diagnosticēšana, simptomu izmaiņas progresā pārbaude ārstēšanas laikā un pēc tās. Ir trīs PCL anketas versijas: PCL-C (civilā), PCL-M (militārā) un PCL-S (specifiskā). PCL-M anketa aptaujā par simptomiem, kuri rodas, atbildot uz “stresa militāro pieredzi” un tiek izmantota aktīvo dienesta biedru un veterānu aptaujai. Pētījuma dalībnieki var aizpildīt PCL-M anketu apmēram 5–10 minūšu laikā. PCL-M anketas interpretācija ir jāveic klīnicistam [8, 9, 10]. Pētījumā tika izmantota validizēta PCL-M anketa latviešu valodā [231] (sk. 3. piel.).

Diagnostiskās procedūras metodes:

- 1) noteikt, vai indivīds atbilst DSM simptomu kritērijiem, t. i., atbildēs ir vismaz 1 B punkts (jautājumi 1.–5.), 3 C punkti (jautājumi 6.–12.) un vismaz 2 D punkti (jautājumi 13.–17.). Simptomi, novērtēti kā “mēreni” vai zemāk (atbildes no 3 līdz 5 punktiem), tiek uzskatīti par esošiem;
- 2) noteikt, vai kopējais simptomātikas smaguma punktu skaits pārsniedz noteiktu robežpunktu.

1. un 2. metodes kombinēšana tiek izmantota, lai nodrošinātos, ka personai ir augsta simptomātikas smaguma pakāpe, kā arī vajadzīgo simptomu aina, ko nosaka DSM. Mēģinot noteikt galīgo vai samazinot pseidopozitīvo diagnozi, jāaplūko augstākais robežpunkts; punktu skaits 40 tiek uzskatīts par pozitīvu [8].

Uz iegūto datu bāzes tika noteikti galvenie epidemioloģiskie saslimstības biežuma rādītāji [231]:

1) izplatības līmenis PR (angl. *Prevalence Rate*) = dalībnieku daudzums, kas cieš no noteiktas slimības noteiktā laika brīdī, dalīts ar noteiktās grupas dalībnieku daudzumu tajā pašā laikā. PR ir tā dalībnieku daļa, kas cieš no noteiktas slimības noteiktā laika momentā. Kā jebkura proporcija, tā ir bez mērvienības un nevar būt ar nozīmi, kas mazāka par 0 vai lielāka par 1;

2) saslimstības koeficients IR (angl. *Incidence Rate*) = slimības gadījumu daudzums, kas sastopams dalībnieku grupā noteiktā laika periodā, dalīts ar katras personas saslimšanas riska ilgumu summu noteiktā dalībnieku grupā. Riska ilgumu summa saucējā bieži tiek mērīta gados un tiek saukta par “cilvēka gadiem”, “cilvēka laiku” vai “risku laiku”. Katrai personai noteiktā dalībnieku grupā saslimšanas risks ir laiks, kurā šī persona pieder pētāmajai grupai un kurā tai nav noteiktā slimība, bet ir saslimšanas risks. Šie riska periodi katram šīs dalībnieku grupas loceklim tiek summēti.

Faktiski kopējais personu daudzums, kas pāriet no veselā stāvokļa uz slimības stāvokli kādā noteiktā laika periodā, sastāv no trīs faktoru atvasinājumiem: noteiktas dalībnieku grupas apjoma, laika perioda ilguma un “saslimstības līmeņa”, kas raksturīgs šīs grupas locekļiem. Tieši ar šo “saslimstības līmeni” tiek mērīts IR. No tā izriet, ka IR tiek iegūts, dalot saslimšanas gadījumu skaitu ar dalībnieku grupas skaita atvasinājumu un laika perioda ilgumu, kurš ir vienāds ar katra grupas locekļa laika periodu summu. Dalot saslimšanas gadījumu skaitu ar risku laiku, tiek ņemts vērā pētāmā perioda ilgums. Tiek ņemtas vērā personas, kuras noteiktā laika periodā pievienojušās noteiktai dalībnieku grupai vai to pametušas migrācijas, nāves, citu saslimšanu vai kāda cita iemesla dēļ. Tādā veidā, ietverot saslimstības risku laika koeficientu formulā, mēs

ņemam vērā galvenās kļūdas, kuras rodas, aprēķinot saslimstības kumulatīvos rādītājus. Saslimušie no pētījuma tika izslēgti, jo viņiem saslimšanas risks jau vairs neeksistē. Kā apmierinošs rezultāts parasti tiek uzskatīta pietuvināšanās kopējam riska laikam, kuru var iegūt, reizinot vidējo grupas dalībnieku skaitu pētījuma periodā ar tā ilgumu. Šādai pietuvināšanai var izmantot arī noteiktas grupas dalībnieku skaitu pētāmā perioda vidū. IR nav proporcija, jo skaitītājs rāda saslimšanas gadījumu skaitu, bet saucējs – cilvēka laika vienību skaitu. IR lielums ne pie kādiem apstākļiem nevar būt mazāks par 0 un tam nav augšējās robežas [233].

4.2.2. Klīniskā izmeklēšana – asins analīzes

Asins paraugi bioķīmijas analīzēm tika ņemti pēc sekojoša grafika:

- 1) divus mēnešus pirms došanās misijā;
- 2) tūlīt pēc atgriešanās no misijas.

Visās grupās (pēc noteikta grafika) tika noteikts:

- 1) Se saturs asins plazmā (fluorimetriskā metode);
- 2) antioksidatīvo fermentu (Cu, Zn-SOD, GPx) aktivitāte (*Randox* diagnostikas kit'i *RanSOD*, *RanSEL*; spektrofotometrijas metodes);
- 3) LP intensitāte, kas izvērtēta pēc metabolisma starpproduktu (MDA) satura asinīs, *ELISA* metodes.

Asins paraugi tika ņemti no visiem indivīdiem plkst. 8.00 no rīta (pirms ēšanas). Venozās asinis tika savāktas vakutainerā (*Venoject II BD*), kas satur litiju / heparīnu kā antikoagulantu.

Se noteikšanas fluorimetriskā metode pamatojas uz selēna reducēšanos līdz 4-vērtīgiem savienojumiem, kuri ar 2,3-diaminonaftalēnu (DAN) veido kompleksus, ko nolasa pie ierosmes viļņa garuma 369 nm un emisijas viļņa garuma 518 nm ar maksimumu 515–518 nm robežās [234].

Asinīs tika noteikts antioksidatīvo enzīmu – glutaciona peroksidāzes (GPx), superoksīda dismutāzes (SOD) – aktivitāte un malondialdehīda (MDA) saturs kā LP intensitātes rādītājs. GPx aktivitāte tika noteikta heparinizētās nesadalītās asinīs, izmantojot Paglija un Valentine metodi [235], ar diagnostikas testkomplektiem, kuru ražotājs ir *Randox Laboratories Ltd.* (Apvienotā Karaliste, *Antrium*), ar *RX Daytona* analizatoru. GPx katalizē glutaciona (GSH) oksidāciju ar kumēna hidroperoksīdu. Glutaciona reduktāzes (GR) un nikotīnamīda adenīna dinukleotīda fosfāta (NADPH)

klātbūtnē glutaciona reduktāzes oksidēts glutations (GSSG) nekavējoties tiek pārvērsts reducētā formā vienlaicīgi ar NADPH oksidāciju oksidētā NADPH (NADP^+) stāvoklī. Tiek mērīts absorbcijas samazinājums pie 340 nm. Hidroperoksīda klātbūtnē GPx katalizē GSH oksidēšanos, veidojot GSSG. GSSG tiek pakļauts NADPH-atkarīgai reducēšanai uz GSH, katalizēts ar glutaciona reduktāzi. Tādējādi GPX aktivitāte atbilst absorbcijas samazinājumam pie 340 nm izraisītas NADPH oksidācijas, un viena enzīma aktivitātes vienība ir definēta kā enzīmu saturs, kas ir nepieciešams 1,0 μmol NADPH oksidēšanai 1 min laikā pie 340 nm un 37 °C.

SOD aktivitāte tika noteikta heparinizētās nesadalītās asinīs, izmantojot Satla un Makmureja metodi (*Suttle and McMurray*) ar diagnostikas testkomplektiem, kuru ražotājs ir *Randox Laboratories Ltd.* (Apvienotā Karaliste, *Antrium*), ar *RX Daytona* analizatoru. Šo metodi izmanto, pateicoties ksantīna un ksantīna oksidāzes spējai radīt superoksīda radikāļus, kas, reaģējot ar 2-(4-jodofenīl)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazoliuma hlorīdu, veido sarkanas formazāna krāsvielas. SOD aktivitāti mēra pēc šīs reakcijas inhibīcijas pakāpes [236, 237, 238, 239].

Plazma tika sagatavota ar centrifugēšanas metodi un izmantota, lai pēc kolorimetriskās Esterbauera un Čizmana (*Esterbauer & Cheesman*) metodes [240] izmērītu MDA, izmantojot LP mikroplašu komplektu (*Oxford biomedical research*, #FR22). Metodes mehānisma principa pamatā ir hromogēniska reaģenta, N-metil-2-fenilindola, reakcija ar MDA 45 °C temperatūrā. Viena MDA molekula reaģē ar divām reaģenta N-metil-2-fenilindola molekulām, tādējādi iegūstot stabilu hromoforu ar maksimālu absorbciju pie 586 nm.

4.3. Pētījuma uzbūve laikā

Prospektīvs pētījums:

5 mēn. Literatūras apskata pilnveidošana un datu apkopošana

20 mēn. Klīniskie pētījumi

5 mēn. Rezultātu apkopošana

18 mēn. Rezultātu analīze un prezentācija

4.4. Datu statistiskās analīzes metodes

Kvalitatīvai un kvantitatīvai datu statistikai apstrādei tika izmantota

datorprogramma *SPSS* 20.0.

Vidējo vērtību statistiskā nozīmība tika novērtēta, izmantojot pāru izlašu T-testu. Kopsakarības starp parametriem tika novērtētas pēc viena parauga Kolmogorova-Smirnova testa, ar Vilkoksona korelācijas koeficientu. Sakarību analīze un regresijas analīze tika novērtēta pēc Spīrmana un Pīrsona metodes. Atšķirības tika uzskatītas par statistiski nozīmīgām, ja $p < 0,05$.

4.5. Materiāli tehniskais nodrošinājums

Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei RSU” finansiālu atbalstu (Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009).

Pētījums tika veikts ar Nacionālo bruņoto spēku Nodrošinājuma departamenta Medicīnas parvāldes atbalstu (sk. 1. piel.).

Se preparāts *SelenoPrecise*[®] no Dānijas firmas *Pharma Nord ApS* tika saņemts humānās palīdzības veidā, tas satur augstas kvalitātes organisko Se un 1999. gadā tika reģistrēts kā uztura bagātinātājs Latvijas Pārtikas centrā (Atzinums Nr. 141).

Bioķīmiskās analīzes veiktas sertificētā RSU Bioķīmijas laboratorijā.

5. DARBA REZULTĀTI

Dažādos MUM norises posmos tika noteikti organisma stāvokli raksturojošie prooksidantu un antioksidantu rādītāji SOK dalībnieku asinīs un PTSS saslimstības līmenis. Lietojot organiskā Se preparātu perorāli 200 mkg (2 tabletes) dienā neatkarīgi no ēdienreizēm visā stresora iedarbības laikā (MUM, 6 mēneši), tika iegūti šādi rezultāti (sk. 5.1.–5.10. tab., 5.1.–5.14. att.):

1. Se līmenis pēc MUM, salīdzinot ar rādītājiem BL grupā (85,25 µg/L), paaugstinājās par 21,10% Se grupā (103,24 µg/L) un par 4,15% Pl grupā (88,79 µg/L).
2. GPx līmenis pēc MUM, salīdzinot ar rādītājiem BL grupā (8061,98 U/L), paaugstinājās par 4,69% Se grupā (8440,30 U/L) un pazeminājās par 9,35% Pl grupā (7308,31 U/L).
3. MDA līmenis pēc MUM, salīdzinot ar rādītājiem BL grupā (2,5582 µM), pazeminājās par 5,72% Se grupā (2,4119 µM) un paaugstinājās par 24,36% Pl grupā (3,1815 µM).
4. SOD līmenis pēc MUM, salīdzinot ar rādītājiem BL grupā (1449,20 U/gHB), pazeminājās par 1,68% Se grupā (1424,88 U/gHB) un paaugstinājās par 2,89% Pl grupā (1491,03 U/gHB).
5. PTSS simptomātikas smaguma pakāpe – PTSS simptomu novērtēšanas līmenis pēc MUM, salīdzinot ar rādītājiem BL grupā (22,90 PCL-M anketas punkti), pazeminājās par 5,85% Se grupā (21,56 punkti) un paaugstinājās par 14,45% Pl grupā (26,21 punkti). Sk. 5.2. tab.
6. PTSS PR rādītājs pēc MUM Se grupā pazeminājās par 46,03% (0,0476), salīdzinot ar rādītājiem Pl grupā (0,0882), un pazeminājās par 49,89...57,50%, salīdzinot ar pieejamajiem literatūras datiem (0,095–0,112) (AK un ASV SOK, pēc MUM) [12, 13, 14].

5.1. tabula

PTSS saslimstības līmenis SOK vidū dažādos misijas norises posmos

SOK grupa	Dalībnieku skaits, n	Vidējais vecums, gadi	Reakcijas indekss	Izplatības līmenis	Saslimstības koeficients
BL gr.	143	27,36	97,90	0,0357	–
Se gr.	67	26,60	94,03	0,0476	0,0952
Pl gr.	37	26,20	91,89	0,0882	0,1765

5.2. tabula

Viena parauga Kolmogorova-Smirnova tests

Rādītāji	N ¹	Normāli parametri ^{a, b}		Lielākās atšķirības			K-S Z ²	AS ³
		Vidējais	Standart-novirze	Abs.	Poz.	Neg.		
GPx, BL, U/L	106	8061,98	1369,116	,061	,061	-,048	,623	,832
GPx, Se, U/L	33	8440,30	1839,952	,102	,102	-,062	,583	,886
GPx, Pl, U/L	29	7308,31	1129,871	,123	,092	-,123	,661	,775
SOD, BL, U/gHB	106	1449,20	137,173	,049	,039	-,049	,503	,962
SOD, Se, U/gHB	33	1424,88	103,449	,098	,098	-,044	,563	,909
SOD, Pl, U/gHB	29	1491,03	121,739	,219	,219	-,116	1,181	,123
MDA, BL, μM	49	2,5582	,63475	,067	,067	-,057	,467	,981
MDA, Se, μM	32	2,4119	,60997	,122	,122	-,080	,690	,728
MDA, Pl, μM	13	3,1815	,68560	,125	,125	-,092	,450	,987
Se, BL, μg/L	106	85,25	14,419	,073	,073	-,053	,750	,628
Se, Se, μg/L	33	103,24	14,324	,105	,105	-,063	,601	,862
Se, Pl, μg/L	29	88,79	11,047	,099	,099	-,062	,532	,939
PCL, BL, punkti	140	22,90	6,734	,190	,149	-,190	2,254	,000
PCL, Se, punkti	63	21,56	6,428	,239	,234	-,239	1,899	,001
PCL, Pl, punkti	34	26,21	9,247	,201	,201	-,160	1,172	,128
PTSD, BL, PR+1	140	1,04	,186	,540	,540	-,424	6,393	,000
PTSD, Se, PR+1	63	1,05	,215	,540	,540	-,412	4,287	,000
PTSD, Pl, PR+1	34	1,09	,288	,532	,532	-,380	3,103	,000

^a Testa izkliede ir normāla.^b Aprēķināts no datiem.¹ Gadījumu skaits, n.² Kolmogorova-Smirnova Z.³ Asimptotiskā nozīme 2-daļīga.

5.3. tabula

Aprakstošā statistika BL grupā

PTSS, BL gr., gadījumi		Gadījumu skaits, n	Min.	Maks.	Vid.	Standart-novirze
Neg	GPx, BL, U/L	101	4587	11324	8029,64	1349,184
	SOD, BL, U/gHB	101	1102	1742	1448,92	138,787
	MDA, BL, μM	44	1,25	3,72	2,5475	,63131
	Se, BL, μg/L	101	57	135	85,52	14,513
	PCL, BL, punkti	135	17	39	21,97	4,692
	Valīdie rezultāti	44				
Poz	GPx, BL, U/L	5	6820	11218	8715,20	1771,396
	SOD, BL, U/gHB	5	1349	1612	1454,89	111,125
	MDA, BL, μM	5	1,86	3,79	2,6520	,73367
	Se, BL, μg/L	5	66	94	79,60	12,260
	PCL, BL, punkti	5	42	52	48,00	4,637
	Valīdie rezultāti	5				

5.4. tabula

Aprakstošā statistika Se grupā

PTSS, Se gr., gadījumi		Gadījumu skaits, n	Min.	Maks.	Vid.	Standart-novirze
Neg	GPx, Se, U/L	30	4606	13105	8227,10	1758,766
	SOD, Se, U/gHB	30	1248	1678	1428,03	107,434
	MDA, Se, μM	29	1,48	4,49	2,3524	,58621
	Se, Se, μg/L	30	79	139	104,87	13,925
	PCL, Se, punkti	60	17	36	20,48	4,316
	Valīdie rezultāti	29				
Poz	GPx, Se, U/L	3	9049	11606	10572,33	1346,994
	SOD, Se, U/gHB	3	1339	1424	1393,33	47,184
	MDA, Se, μM	3	2,44	3,69	2,9867	,63956
	Se, Se, μg/L	3	81	93	87,00	6,000
	PCL, Se, punkti	3	41	46	43,00	2,646
	Valīdie rezultāti	3				

5.5. tabula

Aprakstošā statistika Pl grupā

PTSS, Pl gr., gadījumi		Gadījumu skaits, n	Min.	Maks.	Vid.	Standart-novirze
Neg	GPx, Pl, U/L	26	4874	9503	7411,69	1065,002
	SOD, Pl, U/gHB	26	1315	1821	1479,54	118,677
	MDA, Pl, μM	10	2,14	3,83	3,0540	,54443
	Se, Pl, μg/L	26	75	116	90,42	10,152
	PCL, Pl, punkti	31	17	36	23,90	5,262
	Valīdie rezultāti	10				
Poz	GPx, Pl, U/L	3	4799	7851	6412,33	1533,479
	SOD, Pl, U/gHB	3	1456	1693	1590,67	121,763
	MDA, Pl, μM	3	2,41	4,45	3,6067	1,06491
	Se, Pl, μg/L	3	67	85	74,67	9,292
	PCL, Pl, punkti	3	42	58	50,00	8,000
	Valīdie rezultāti	3				

5.6. tabula

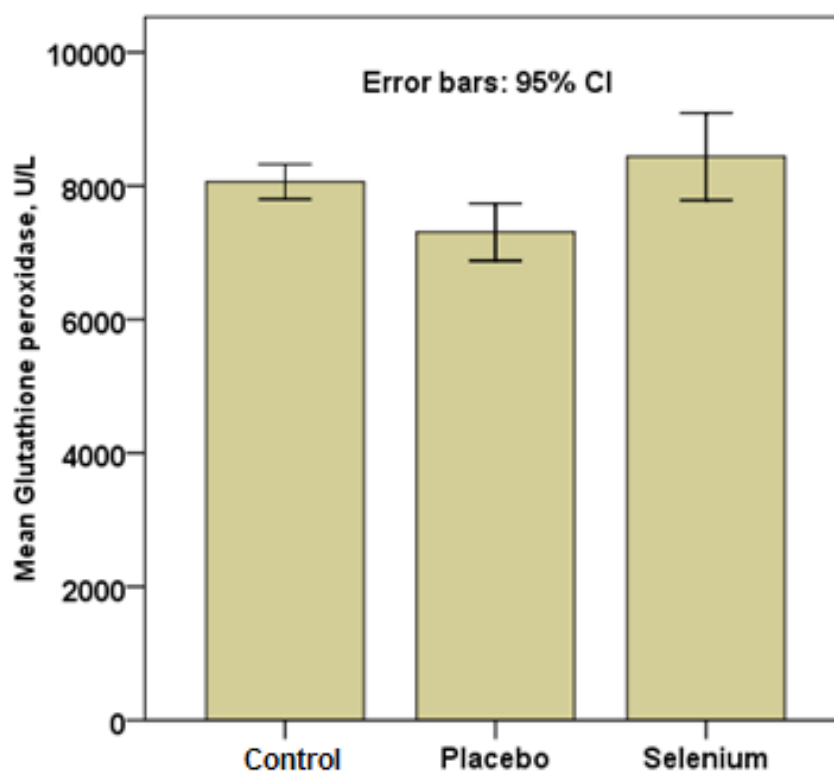
OS un PTSS līmenis pēc MUM

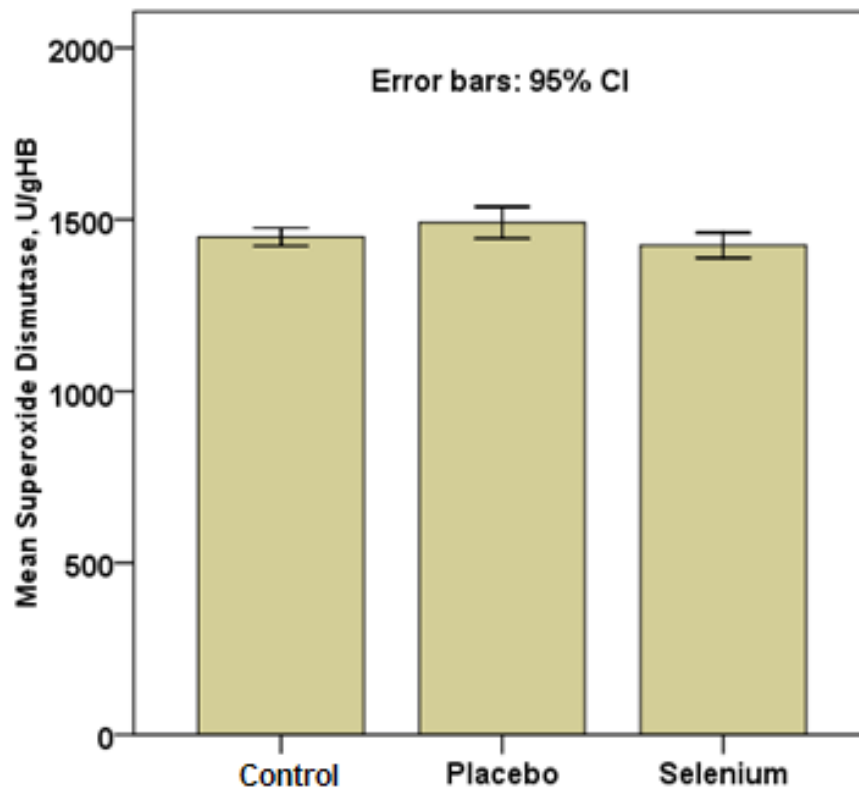
Rādītāji	Se grupa	Pl grupa	Se/Pl, %
MDA, μM	2,4119	3,1815	75,81
Se, μg/L	103,24	88,79	116,27
PTSS, PR ¹	0,0476	0,0882	53,97

¹ Izplatības līmenis

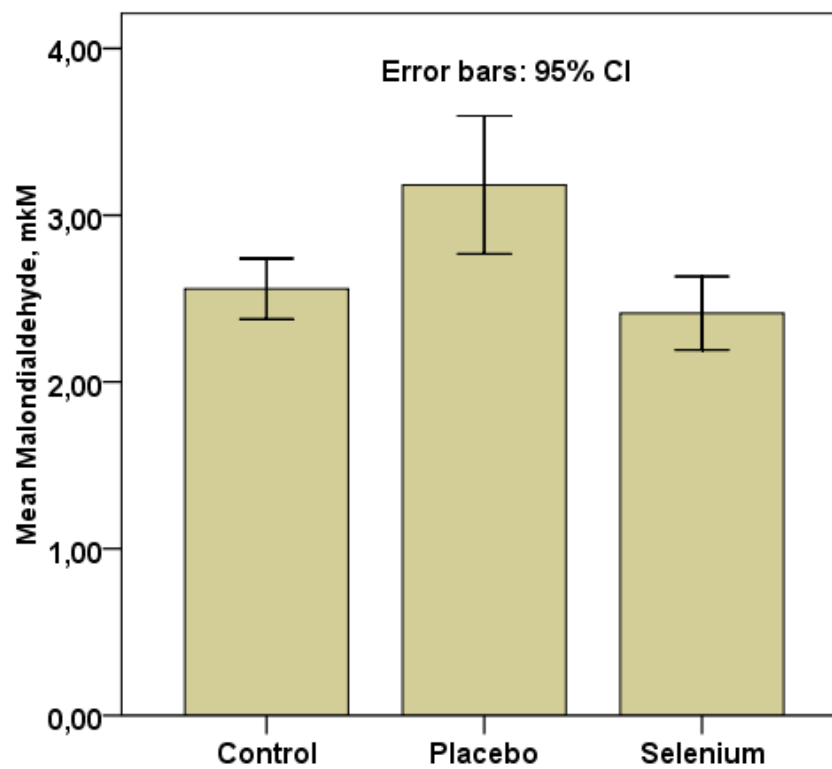
T-tests, grupu statistika

Rādītāji	PTSS, gadījumi	Gadījumu skaits, n	Vidējais	Standart-novirze	Standarta vidējā kļūda
GPx, U/L	Negatīvs	157	7965,04	1410,884	112,601
	Pozitīvs	11	8593,64	2167,421	653,502
SOD, U/gHB	Negatīvs	157	1450,00	130,342	10,402
	Pozitīvs	11	1475,13	120,692	36,390
MDA, μM	Negatīvs	83	2,5404	0,63527	0,06973
	Pozitīvs	11	3,0036	0,83362	0,25135
Se, μg/L	Negatīvs	157	90,03	15,591	1,244
	Pozitīvs	11	80,27	10,384	3,131
PCL, punkti	Negatīvs	187	21,80	4,752	0,348
	Pozitīvs	11	47,18	5,546	1,672

**5.1. att. GPx vidējie rādītāji pētījuma grupās**



5.2. att. SOD vidējie rādītāji pētījuma grupās



5.3. att. MDA vidējie rādītāji pētījuma grupās

5.8. tabula

Korelācijas

Rādītāji		GPx, U/L	SOD, U/gHB	MDA, μM	Se, μg/L	PCL, punkti
GPx, U/L	r	1				
	p					
	n	168				
SOD, U/gHB	r	-0,215**	1			
	p	0,005				
	n	168	168			
MDA, μM	r	-0,148	0,133	1		
	p	0,155	0,201			
	n	94	94	94		
Se, μg/L	r	0,166*	-0,212**	-0,396**	1	
	p	0,031	0,006	0,001		
	n	168	168	94	168	
PCL, punkti	r	0,101	0,051	0,237*	-0,192*	1
	p	0,194	0,511	0,021	0,013	
	n	168	168	94	168	198

** Korelācija ir nozīmīga pie līmeņa 0,01 (2-daļīga).

* Korelācija ir nozīmīga pie līmeņa 0,05 (2-daļīga).

r Pīrsona korelācija

p Nozīmīgums (2-daļīgs)

n Gadījumu skaits

5.9. tabula

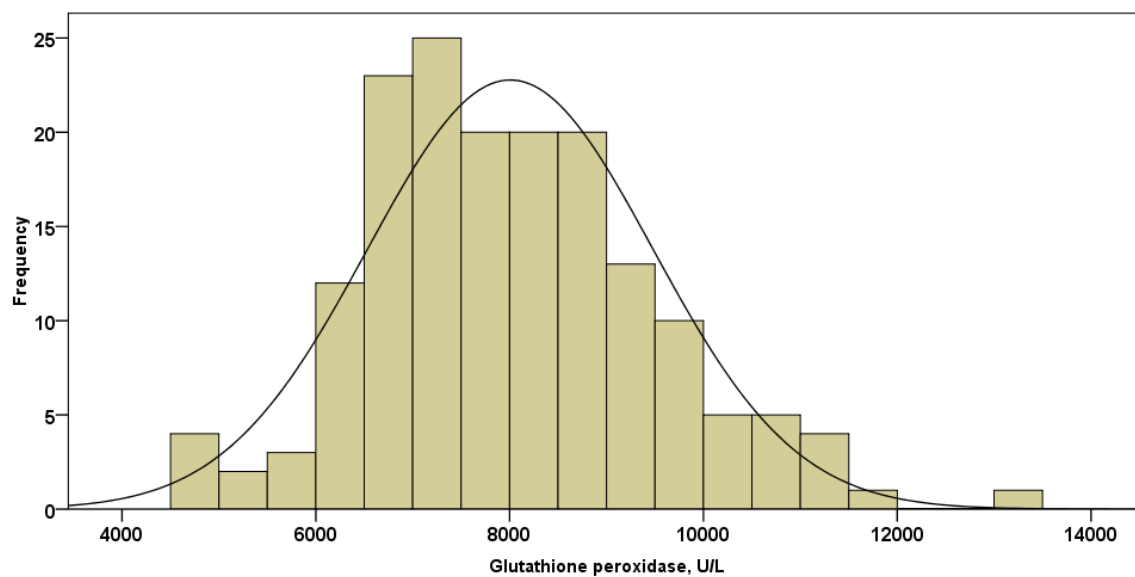
Koeficienti

Modelis		Nestandardizēts koeficients		Standartizēts koeficients	t	Nozīmīgums
		Beta	Standarta kļūda	Beta		
1	SOD, U/gHB	1602,956	54,321		29,509	0,000
	GPx, U/L	-0,019	0,007	-0,215	-2,832	0,005

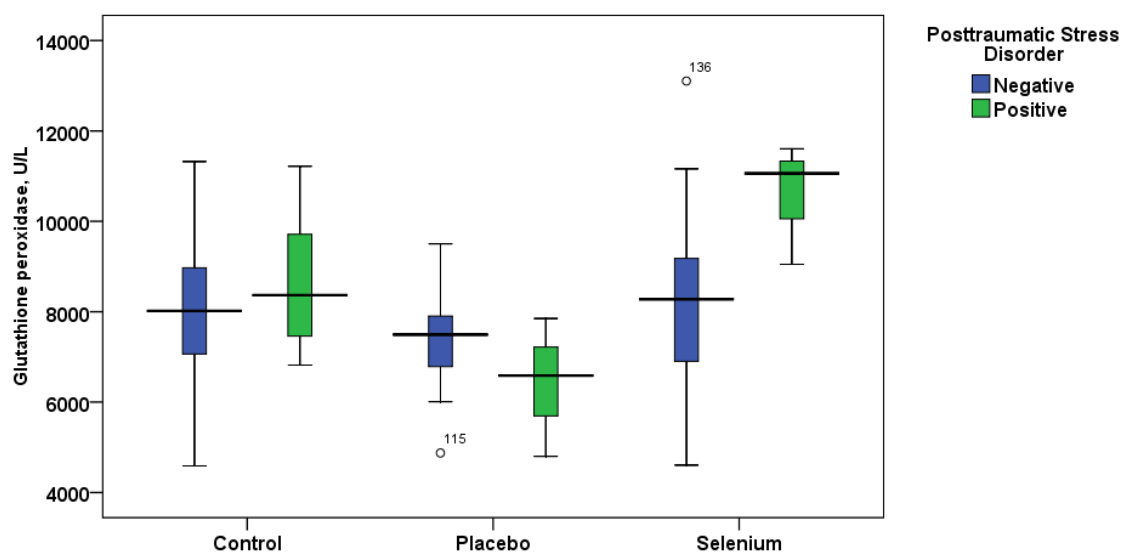
5.10. tabula

Neatkarīgo paraugu tests

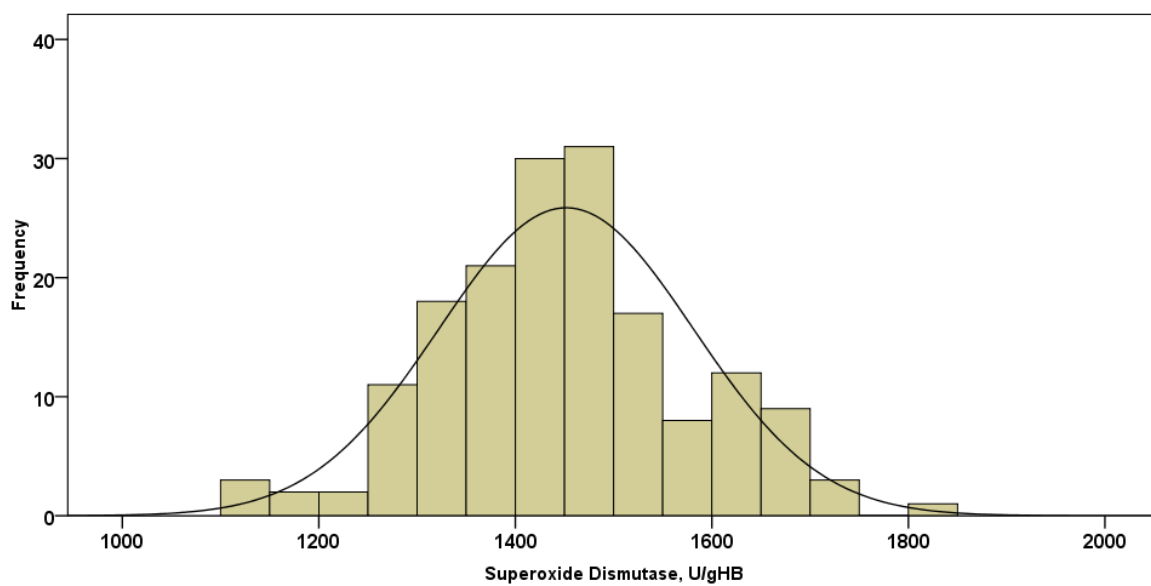
Rādītāji	Rādītāju vienlīdzīguma t-tests				
	t	df	Nozīmīgums (2-daļīgs)	Vidējā atšķirība	Standarta kļūdas atšķirība
GPx, U/L	-1,373	166	0,172	-628,598	457,719
SOD, U/gHB	-,621	166	0,535	-25,135	40,478
MDA, μM	-2,189	92	0,031	-,46327	0,21168
Se, μg/L	2,041	166	0,043	9,759	4,781
PCL, punkti	-17,061	196	0,001	-25,385	1,488



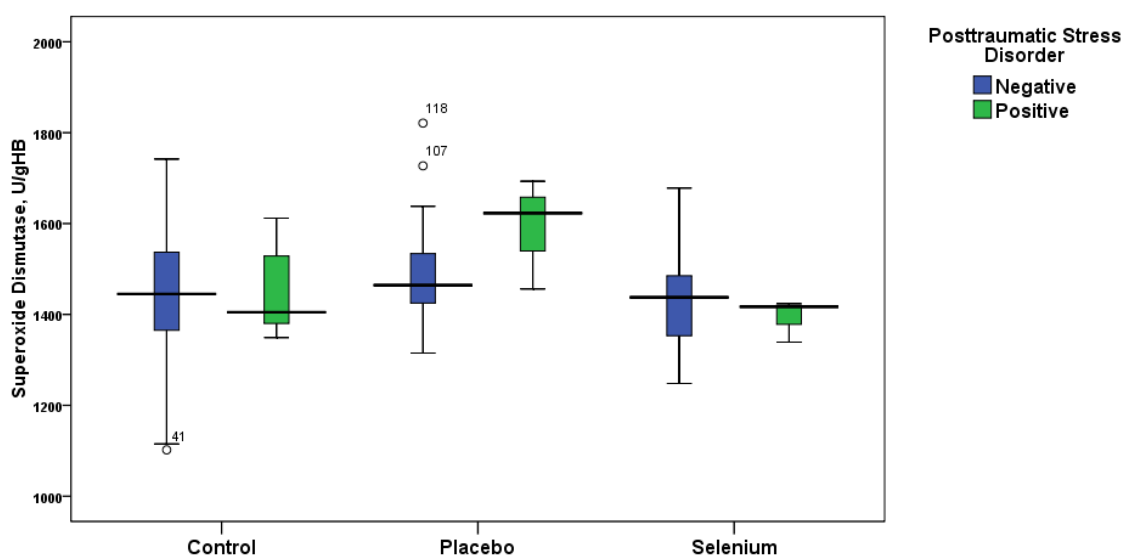
5.4. att. GPx rādītāju izkliede pētījuma grupās



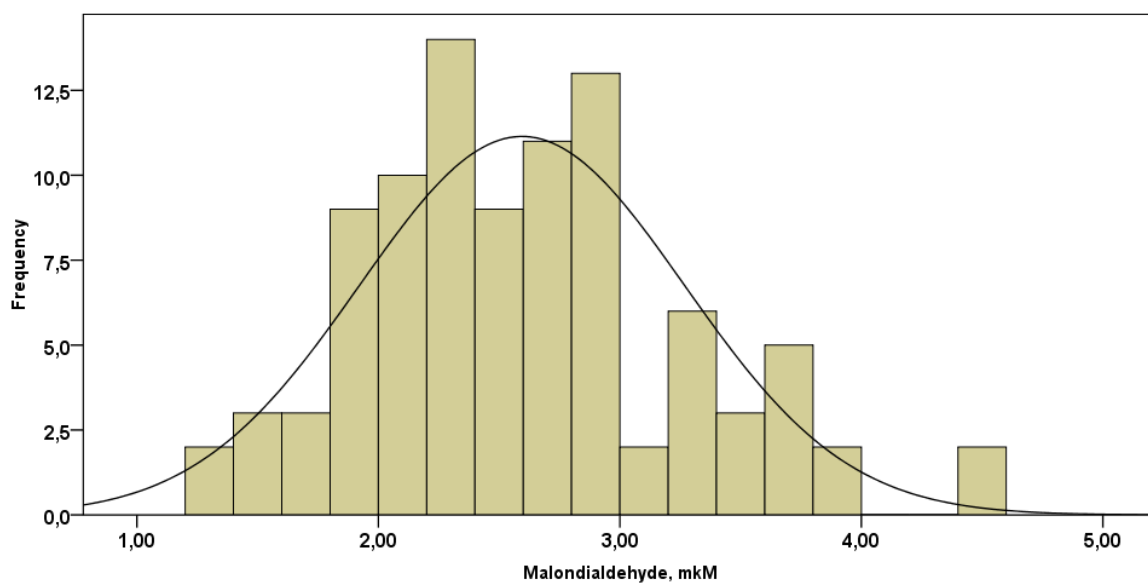
5.5. att. GPx un PTSS rādītāju korelācija



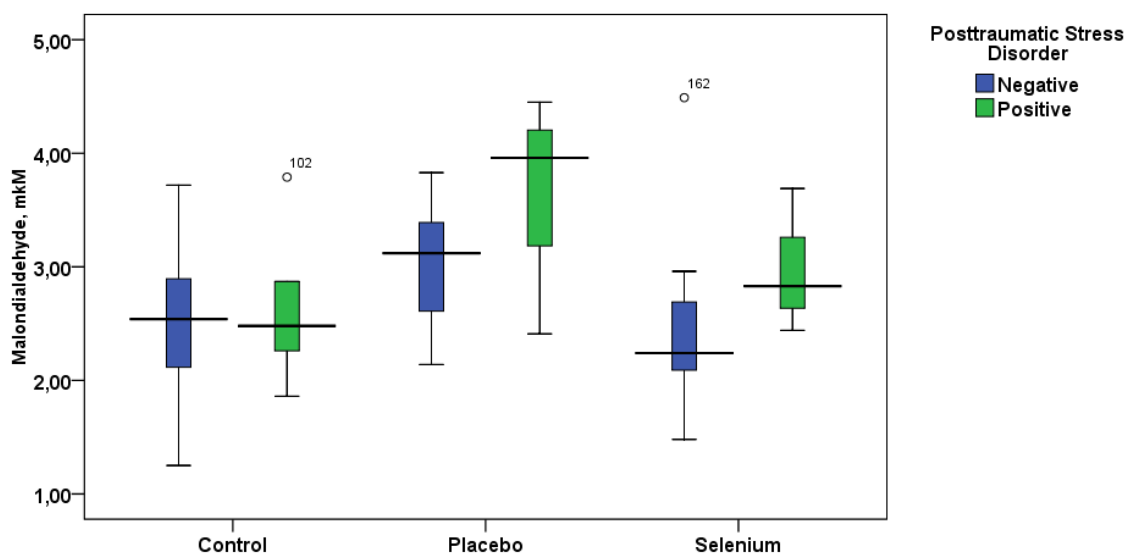
5.6. att. SOD rādītāju izkliede pētījuma grupās



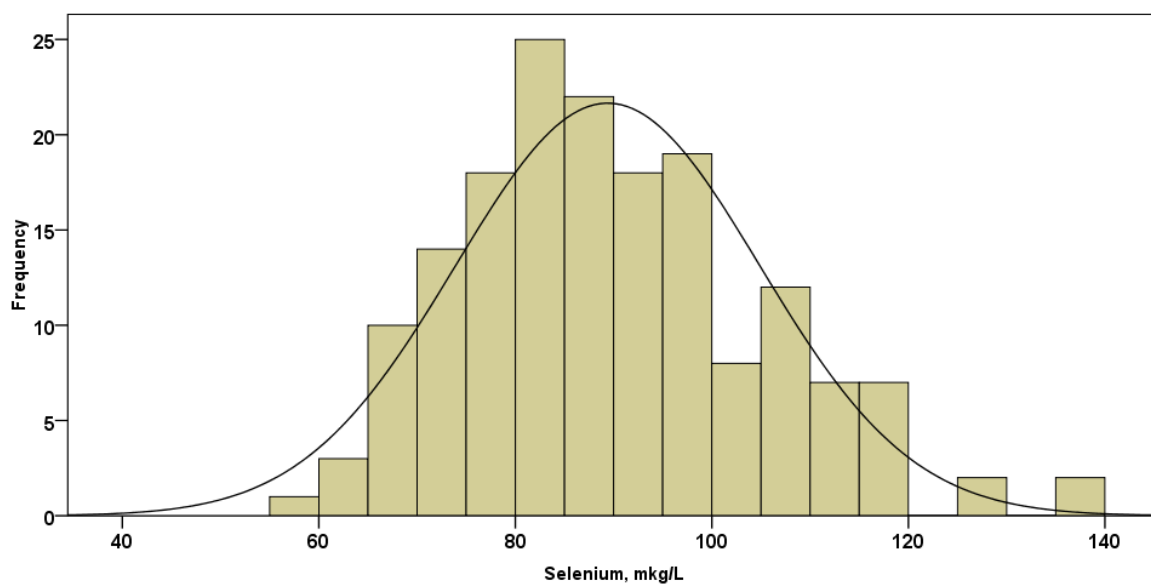
5.7. att. SOD un PTSS rādītāju korelācija



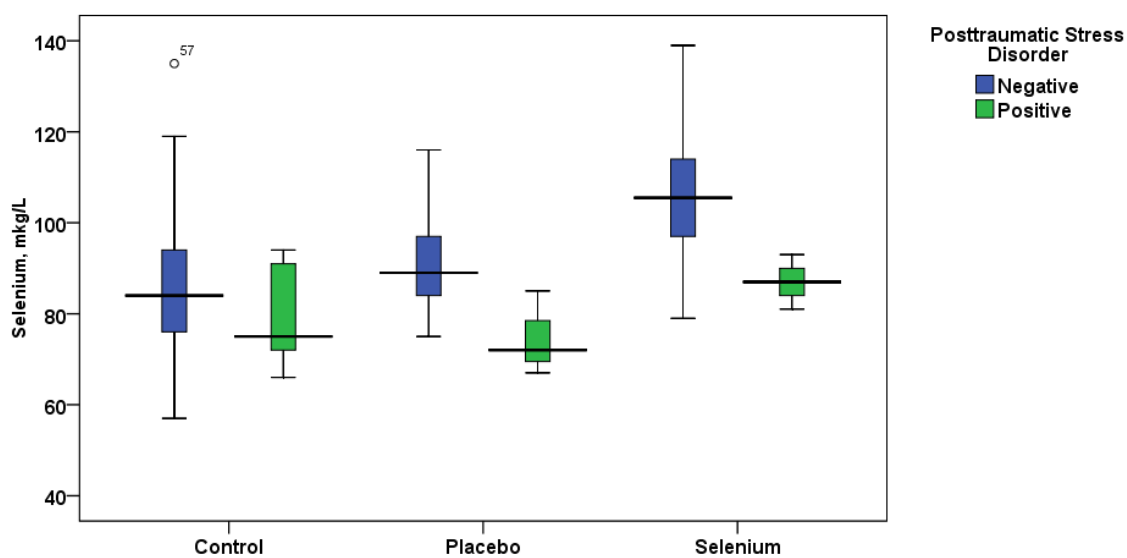
5.8. att. MDA rādītāju izklide pētījuma grupās



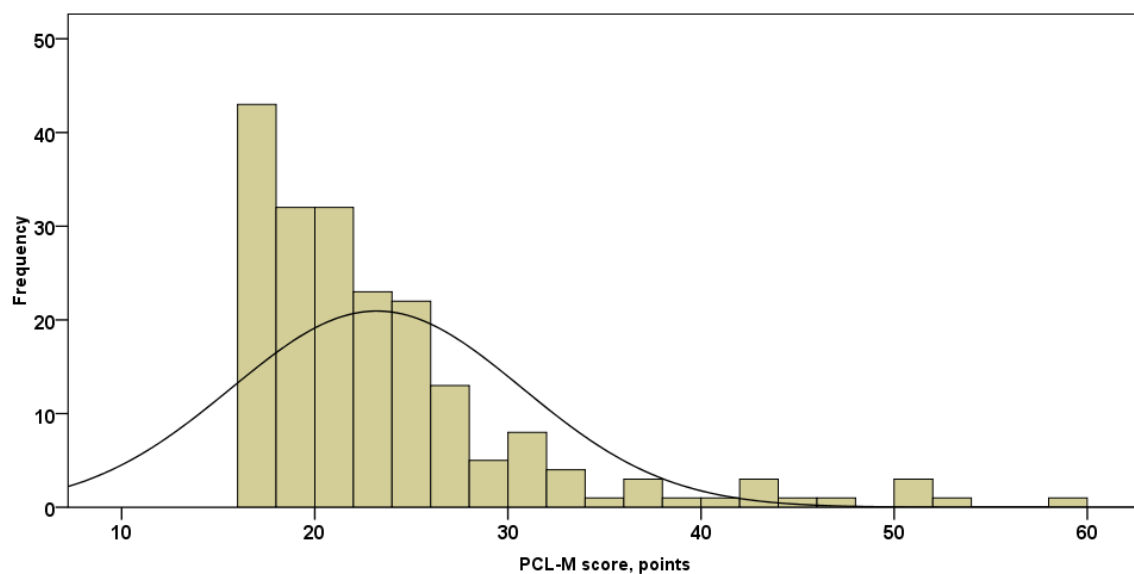
5.9. att. MDA un PTSS rādītāju korelācija



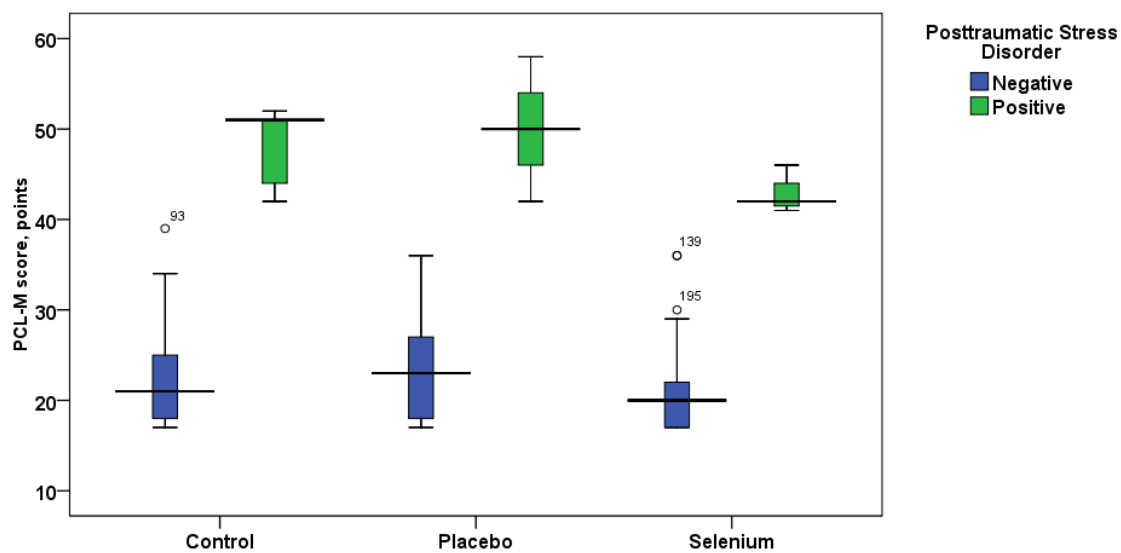
5.10. att. Se rādītāju izklike pētījuma grupās



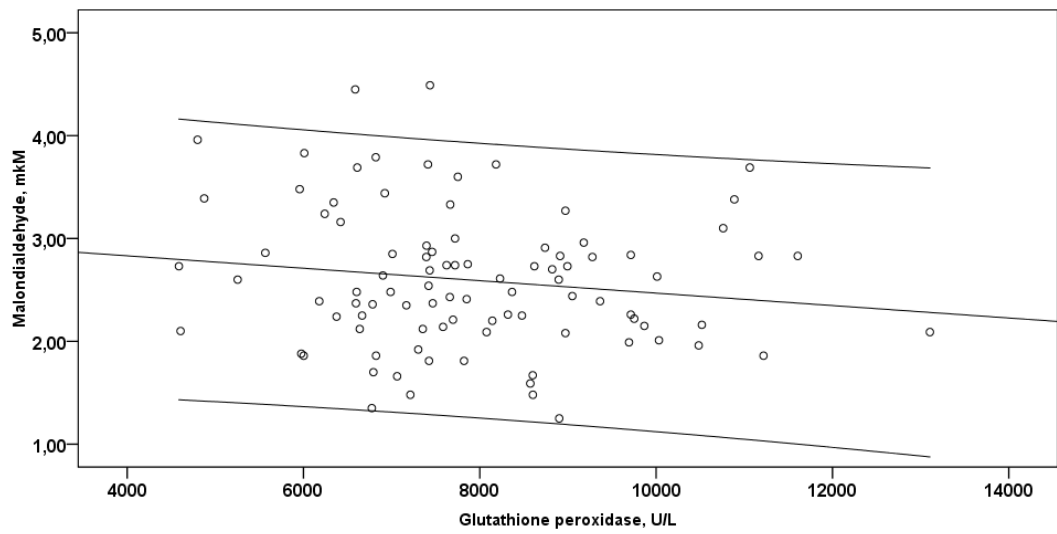
5.11. att. Se un PTSS rādītāju korelācija



5.12. att. PCL rādītāju izkliede pētījuma grupās



5.13. att. PCL un PTSS rādītāju korelācija



5.14. att. MDA un GPx rādītāju korelācija

6. DISKUSIJA

Oksidācijas procesu pārsvars savienojumā ar AOS traucējumiem noved pie OS attīstības, kas ir viens no universāliem audu bojājuma mehānismiem. AOS fermentatīvā aktivitāte (katalāze, glutationala peroksidāze) smadzenēs ir ievērojami zemāka nekā citos audos. Brīvais radikālis ir molekulas daļiņa, kas satur nepāra elektronu uz orbītas. Skābekļa radikāļi (kas satur skābekli ar nepāra elektronu) ir superoksīdi anjons un hidroksila radikālis. Tie ir ļoti agresīvi. GLU ir substrāts, kas spēj atbalstīt maksimālu H_2O_2 ražīgumu, izmantojot Ca^{2+} pastarpinātu eksaitotoksicitāti. Pilna skābekļa molekulas reducēšana ūdenī pieprasa četrus elektronus: pirmo – superoksīdā radikāļa transfēra veidošanās laikā, pārvietojot otro – ūdeņraža pārskābi. Toksiskāks un reaģētspējīgāks hidroksiljonu radikālis ir trešā transfēra rezultāts un ceturtais transfērs, ar kura palīdzību veidojas ūdens molekula. Brīvo radikāļu utilizatori atrodas citoplazmā vai uz šūnu membrānām, pārsvarā tās ir vielas ar nelielu molekulmasu: SOD, glutations, glutationala peroksidāze, katalāze, ceruloplazmīns, A vitamīns, E vitamīns, C vitamīns, K vitamīns, flavonoīdi, kumarīni.

LP ir izšķiroša loma smadzeņu traumu gadījumos. Smadzenes satur lielu lipīdu daudzumu (50% no sausas), un vairums no tiem, kļūstot par substrātiem LP, parādās nepiesātinātā veidā. Fosfolipīdi veido vairāk nekā pusi no visiem nervu audu lipīdiem. Taukskābes un fosfolipīdi nosaka strukturālās iezīmes un šūnu membrānu funkciju, sekmē labāku to caurspiedi un nodrošina blīvumu. Jebkuras intensitātes LP noved pie galvas smadzeņu funkcionālā traucējuma [241, 242]. Tas arī varētu kļūt par cēloni strukturālām un morfoloģiskām pārveidēm un deģeneratīviem procesiem. PTSS ir smags neirotikss, ar stresu saistīts traucējums, kas rodas pēc traumatiska notikuma piedzīvošanas vai tā liecības rezultātā [1]. Pacienti ar PTSS atzīmē arī kognitīvas problēmas (atmiņa, uzmanība), somatiskas problēmas (galvassāpes) un afektīvu disregulāciju (impulsivitāte, uzbudināmība, nemiers), jo īpaši īsā laika posmā pēc traumatiskā notikuma (psiholoģiskās vai biomehāniskās, vai abas) [6].

Bioķīmiskais mehānisms ar paaugstinātiem OS parametriem tika izmantots, lai paskaidrotu PTSS etioloģiju (kopējā etioloģija PTSS, fibromialģijai, hroniskā noguruma sindromam un daudzkārtējam ķīmiskam jutīgumam) [243, 244, 245].

Glutamāterģisku un NMDA receptoru funkciju pārmaiņas ir nozīmīgas PTSS etioloģijā [246]. GLU ir izšķirošā loma ar trauksmi saistītā uzvedībā. Dažos PTSS

klīniskos pētījumos atzīmēta ievērojama smadzeņu neurotransmitera GLU palielināšanās [247, 248, 249]. Stress palielina GLU atbrīvošanos, kas ir atzīta par svarīgu ET mediatoru. No brīža, kad GLU būtiskā loma izpaužas ET veidā, kuru pavada neironālais bojājums, glutamāterģiskie ceļi var kļūt nozīmīgi ar stresu saistītā hipokampālā deģeneratīvā patoloģijā un kognitīvā deficītā, kas novērojami pacientiem ar PTSS [250]. Smadzeņu vizuālās diagnostikas pētījumi atklāja ievērojamu hipokampa apjoma samazinājumu [251]. Šīs morfoloģiskās izmaiņas pozitīvi korelē ar kognitīvā deficīta pakāpi. Šajā gadījumā novērojamās atrofijas iemesls ir PTSS izraisīts OS. Pēdējie klīniskie pētījumi apstiprināja neirodeģeneratīvās patoloģijas iesaistīšanos PTSS patoģenēzē. Īpaši neiroķīmiski radītie bojājumi var mijiedarboties ar neurohumorālo disregulāciju.

PTSD patofizioloģija un patoģenēze ir saistīta ar pārkairinošo procesu ietekmes pārsvaru. Svarīgākais uzbudinošais neurotransmiters GLU nedaudz kairina muguras smadzeņu neironus, galvas smadzeņu garozu, smadzenītes un citas centrālās nervu sistēmas struktūras. Ilgstoša stresa ietekmē neironu kairinājums nepāriet, GLU līmenis nepazeminās, sākas NMDA receptoru patoloģiska hiperaktivācija. Tiek uzskatīts, ka šāda pārmērīga kairinošo mediatoru uzkrāšanās un sekojoša postsinaptisko receptoru hiperstimulācija var novest pie neirodestruktīvām izmaiņām, kam seko sekundāra NMDA receptoru hipofunkcija. GLU izdalās specifiskās sinaptiskās struktūrās, savstarpēji mijiedarbojas ar GLU-jutīgiem NMDA postsinaptisko membrānu receptoriem. Eksperimentāla GLU ievade dažādos smadzeņu rajonos ir krampju aktivizēšanās vai depresijas pastiprināšanās iemesls, pat ja GLU daudzums ir neliels, salīdzinot ar normālu koncentrāciju smadzenēs [252].

Vairums NMDA-receptoru novēroti telencefalonā, galvenokārt hipokampā, smadzeņu garozā, *amygdala* un *striatum*. Jāatzīmē, ka šīs struktūras galvenokārt atbild par atmiņu un apmācību un tiek saistītas ar sensoro funkciju, kuru īstenošana prasa sinaptisko plastiskumu [253]. Svarīgs ir fakts, ka šajās struktūrās ir zems epileptizācijas sliekšnis un augsta uzbudināmība. Patoloģiskas impulsācijas gadījumā NMDA receptori hiperaktivizējas ar funkcijas traucējumiem, šajā gadījumā kairinošais neurotransmiters GLU var izraisīt neironu bojājumus vai bojāeju, un šī iemesla dēļ paaugstināta GLU līmeņa bojājošā iedarbība uz neironiem tiek apzīmēta ar terminu “kairinošo aminoskābju toksicitāte” vai “ET”.

Kairinošās aminoskābes (GLU, aspartāts) iedarbojas uz neironāliem NMDA-receptoriem, kuri kontrolē kalcija kanālus. Pārmērīgs to kairinājums izsauc kalcija jonu

kanālu “šoka” atvēršanos un papildus – jonu pārmērīgu pieplūdi [Ca^{2+}] no starpšūnu telpas neironos un uzkrāšanos tajos. Pārmērīga jonu uzkrāšanās intracelulārās šūnās [Ca^{2+}] noved pie starpšūnu fermentu – lipāzes, proteāzes, endonukleāzes, fosfolipāzes – aktivācijas un katabolisko procesu prevalēšanas nervu šūnās. Fosfolipāzes ietekmē notiek fosfolipīdo kompleksu sabrukšana mitohondriju membrānās (A2 fosfolipāze), šūnu organellās (lizosomās) un arī ārējā membrānā. To sabrukšana pastiprina lipīdu peroksidāciju (LP). LP galaprodukti ir: MDA, nepiesātinātās taukskābes (īpaši arahidonskābes) un brīvie O_2 radikāļi. Arahidonskābes sabrukšanas gala produkti ir: tromboksāns A2 un citi hidroperoksīdi, leikotriēni. Tromboksāns A2 u. c. izsauc cerebrālo asinsvadu spazmu, pastiprina trombocītu agregāciju un hemostāzes koagulācijas novirzes. Leikotriēniem piemīt vazoaktīvas īpašības. LP procesu aktivācija veicina arī ātrāku AOS izsīkumu, AOS enzīmi inhibē peroksīdu un brīvo radikāļu izveidi un nodrošina to noārdīšanos.

Pieaugot hipoksijas aktivācijai, mikroglia šūnas sintezē potenciāli neirotoksiskus faktorus: proiekaisuma citokīnus (interleikīnu-1, -6, -8), audzēju nekrozes faktorus, ligandus glutamāta NMDA-receptoru kompleksam, proteāzes, superoksīdos anjonus u. c. NMDA-receptoru kairinājums noved pie enzīma NO-sintetāzes aktivācijas, kurš piedalās slāpekļa oksīda izveidē no arginīna. Slāpekļa oksīda komplekss ar superoksīdu anjonu veicina neirotrofīnu ražošanas samazināšanos. Neirotrofīni – nervu šūnas regulējošie olbaltumi, kuri sintezējas nervu šūnās (neironos un glijās), darbojas lokāli – atbrīvošanas vietās – un inducē dendrītu zarojumu un aksonu augšanu. Neirotrofīni ietver: nervu augšanas faktoru, cerebrālo augšanas faktoru, neirotrofīnu-3 u. c. Pretiekaisuma faktori (interleikīns-4, -10) un neirotrofīni novērš kaitīgo ultrastruktūru neirotoksisko faktoru LP gala produktu ietekmi uz nervu un gliālām šūnām. Fosfolipīdo kompleksu nervu šūnu iznīcināšana ir iemesls tam, ka pret nervu šūnām izstrādājas antivielas. Pretiekaisumu un vazoaktīvo vielu izdalīšanās rezultātā neirospecifiskie olbaltumi nokļūst asinīs, un tas ir iemesls autoimūnās reakcijas attīstībai un antivielu izstrādei pret nervu šūnām. Patoloģiskā procesā ātrāk un vairāk tiek iesaistītas gliālās šūnas, lēnāk un mazāk nozīmīgi – galvas smadzeņu neironi. Kā NMDA-receptoru aktivācijas papildu rezultāts ir intracelulāro aktīvo skābekļa formu, galvenokārt superoksīda-anjona un hidroksīd-radikāla, ražošana. Trūkstot arginīnam un nitroksinsintāzes substrātam, arī var izveidoties superoksīds-anjons. Apstākļos, kad pārmērīgi veidojas dažādi radikāļi, iespējama savstarpēja mijiedarbība ar otro mesendžeru – slāpekļa oksīdu un superoksīdu ar peroksinitrītu

izveidi, kuriem piemīt ļoti augsts oksidācijas potenciāls.

ET klīniski izpaužas ar dažādām stresa reakcijām, veģetatīviem traucējumiem, neiroloģiskām patoloģijām [254, 255], kuras tiek diagnosticētas, klīniski veicot objektīvus (neiroloģiskā stāvokļa, psihiskā stāvokļa, patoloģisko refleksu, psihiskās un kognitīvās spējas traucējumu) izmeklējumus.

Izmeklējumi liecina, ka GLU līmenis asinīs ir būtiski paaugstināts dažāda veida depresijas gadījumos, sāpju stresa, PTSS, insulta u. c. gadījumos [254, 256, 257]. PTSS patofizioloģija un patoģenēze ir saistīta ar pārmērīgi kairinošo procesu ietekmes pārsvaru.

Labākā neiroprotekcijas stratēģija ir patoloģisko traucējumu modulējošo (ne nomācošo) preparātu lietošana. Šādiem preparātiem vajadzētu nomākt eksaitotoksicitāti, kas attīstās, ja notiek ārpusinaptisko NMDA receptoru stimulācija, regulējot kairinošo mediatoru apmaiņas rezultātu un novēršot eksaitotoksicitāti.

Literatūrā ir pieejama informācija par dažu līdzekļu izpēti, kas ietekmētu eksaitotoksicitāti. Ir veikti GLU-jutīgu NMDA receptoru antagonistu pētījumi, kuros apgalvots, ka tie spēj bloķēt NMDA receptorus un normalizēt neirotransmisiju [258]. Eksperimentālos modeļos ar žurkām ir parādīts, ka NMDA antagonistu klīniskais pielietojums receptoros nav iespējams, jo šie preparāti pilnībā bloķē neirotransmisiju un rada smagas blaknes (psihomotoru kavētību, halucinācijas, pastiprina krampju iespējamību epilepsijas gadījumā, komu) [259]. Ir pētīta dažādu grupu antidepresantu izmantošana tādu patoloģisko simptomu korekcijai, kurus izsauc paaugstināts GLU līmenis asinīs. Eksperimentālos modeļos ar žurkām ir parādīts, ka tricikliskais antidepresants (amitriptilīns), kuru izmanto arī pāruzbudinātības simptomu (trauksmes, baiļu, uzmācīgu, sāpīgu atmiņu, murgainu sapņu) ārstēšanai, paaugstina glutamāterģisko neirotransmisiju ar transporta olbaltumu *EAAT3* [260] un ka serotonīna atpakaļsaistes inhibitors tianeptīns spēj bloķēt daudzu stresa radītu glutamāterģisko neirotransmisiju izmaiņas hipokampā [261].

Kairinošās ietekmes realizācijas procesā GLU iekļauj to piegādi, satveri, atbrīvošanu, kas saistīts ar receptoriem. Šajos GLU metabolisma piegādes un satveres etapos piedalās Se [262, 263]. Se saturs smadzeņu šūnās ir augstāks nekā citos audos [264, 265]. Zems Se līmenis tiek saistīts ar kavēšanas procesu patoloģiju, ar Se ir ieteikts ārstēt dažas krampju lēkmju formas, Se deficīts atzīmēts pie neirodeģeneratīviem traucējumiem [266, 267]. Se tiek tieši iesaistīts GLU metabolisma procesos [267]. Ir pierādīta Se loma GLU sagūstīšanas nomākšanā uz pārmērīga

uzbudinājuma procesu fona, kā arī Se dalība kā selenoproteīna P glutamātsjutīgo receptoru darbībā [268]. Ir dati par Se kā AO izmantošanu neirodeģeneratīvu slimību (parkinsonisma, Alcheimera slimības) ārstēšanā [269, 270].

Lai izpētītu Se novērsošo ietekmi uz PTSS attīstību, bloķējot GLU-mediēto pārkairināmību personām, kuras pakļautas stresam un atrodas PTSS attīstības riska grupā, tika izmantots gan organiskais, gan neorganiskais Se.

Se Latvijā ir reģistrēts kā uztura bagātinātājs un tiek rekomendēts plašai lietošanai kā AO. Organisma apgāde ar Se notiek organiska savienojuma veidā, kas sastāv no aminoskābēm (selēnmetionīns, selēncisteīns u. c.), kā arī neorganisku sāļu veidā (nātrija selenīta vai selenāta formā). Gan organiskais, gan neorganiskais Se viegli uzsūcas kuņģa un zarnu traktā.

Ar nolūku noskaidrot, kāda shēma un AO devas būtu optimālas un vēlamas, lai MUM esošais SOK netiktu pakļauts augstam OS riskam, tika pētīts organiskais un neorganiskais Se. Neorganiskais Se (selenāts un selenīts) ir pieejams tikai farmakoloģisko piedevu veidā, tam ir mazāka bioloģiskā pieejamība un tas rada atšķirīgākas fizioloģiskās reakcijas nekā Se organiskās formas.

Pētījumi ar dzīvniekiem ir parādījuši dažādu Se bioloģisko pieejamību no dažādiem pārtikas produktiem, īpaši nātrija selenītu salīdzinot ar organisko Se. Pārtikas produktos esošās Se formas ietver sevī: 1) selēnmetionīnu (augu un dzīvnieku), kas sastāda pusi no visa ar pārtiku saņemtā selēna un kura bioloģiskā pieejamība ir virs 90%; 2) selēncisteīnu (dzīvnieku), arī ar augstu bioloģisko pieejamību; un 3) Se neorganiskās formas, tādas kā selenāts un selenīts (piedevas), ar bioloģisko pieejamību virs 50%. Fizioloģiski saņemot Se ar pārtiku (0,1–0,3 ppm), ja ir normāla nodrošinātība ar metionīnu, Se-Met, selenīta un selenāta efektivitāte kā Se-specifisko Se-proteīnu avotam ir vienāda. Taču, ja organisms ir slikti nodrošināts ar metionīnu, neorganiskā Se piedevas efektivitāte ir augstāka nekā Se-Met. Taču Se-Met (organiskā Se) toksicitāte ir daudz zemāka nekā neorganiskajam, un tam ir daudz mazāks pārdozēšanas risks. Organiskā Se retence organismā ir augstāka nekā neorganiskajam. Tāpēc lielākā daļa autoru iesaka Se organisko formu par vēlamāku organisma nodrošināšanai ar Se gan profilakses, gan ārstēšanas nolūkos [271, 272, 273, 274, 275].

Lai noteiktu optimālo devu, tika mērīts Se-atkarīgs ferments GPx. Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas ieteikumiem, nepieciešamā un pietiekošā Se deva ir tāda, kad GPx aktivitāte sastāda 66% (2/3) no maksimālās [276]. Nozīmējot organisko Se devā 50–100 mkg dienā, netika konstatēts Se-atkarīgās GPx aktivitātes pieaugums. Ir

pētījumi par iespēju lietot Se-Met slimniekiem vai brīvprātīgiem pētījuma dalībniekiem ilgāku laiku pa 400–700 mkg/dienā bez negatīvām sekām [277]. Palielinot Se devu virs 200 mkg, Se-atkarīgās GPx aktivitāte nepalielinās. Tas liecina, ka 200 mkg Se deva no efektivitātes viedokļa ir optimāla. Neorganiskā Se (nātrija selenīta veidā) farmakoloģiskā forma (šķīdums) ir apgrūtināta lietošanai MUM apstākļos. Bet Se deva 200 mkg dienā izraisīja Se-atkarīgās GPx aktivitātes pieaugumu, un tā sasniedza maksimumu, pārejot plato fāzē.

7. SECINĀJUMI

- Pastāv statistiski ticama sakarība starp saslimstību ar PTSS un OS rādītājiem.
- Pastāv statistiski ticama sakarība starp PTSS simptomātikas smaguma pakāpi un OS rādītājiem.
- Antioksidanta Se lietošana misijas laikā ļauj pazemināt OS rādītājus.
- Antioksidanta Se lietošana misijas laikā ļauj minimizēt saslimstību ar PTSS.
- Antioksidanta Se lietošana misijas laikā ļauj pazemināt PTSS simptomātikas smaguma pakāpi.

7.1. Darba praktiskā nozīme

Darba praktiskā nozīme ir iegūto inovatīvo secinājumu izmantošanas iespējas praktiskajā medicīnā:

1. Ar pētījuma rezultātiem saistītais intelektuālais īpašums tika aizsargāts ar Latvijas un starptautisko patentiem: *“Līdzeklis efektīvai augsta glutamāta līmeņa pazemināšanai asinīs”* un *“Preparation that effectively reduces high glutamate level in blood”* (Patents LV14461B, *International Patent Cooperation Union* apstiprinājums PCT/LV2012/000001, sk. 4. un 5. piel.).
2. Validizētā PCL-M anketa latviešu valodā tiek rekomendēta kā ērts un efektīvs instruments PTSS diagnostikai un skrīningam militārajam kontingentam.
3. Izstrādātā praktiskā metode PTSS saslimstības samazināšanai riska grupām, tajā skaitā lauka apstākļos (organiskā Se preparāta perorālā lietošana: 200 mkg dienā neatkarīgi no ēdienreizēm visā stresora iedarbības laika periodā; ilgstoši – vairāk nekā 6 mēnešus – lietojot Se, rekomendēts veikt Se un GPx līmeņa kontroli asinīs), tiek rekomendēta SOK dalībniekiem un plašai izmantošanai kā efektīva un ekonomiski izdevīga.

7.2. Praktiskās rekomendācijas

1. Medicīniski sociālā problēma militārpersonām ar PTSS un to ģimenes locekļiem sasniegusi nopietnus apjomus, nepieciešami papildu pētījumi šajā nozarē.

2. Nepieciešama kara stresa un kara medicīnas pastāvīgi darbojošas institūcijas (zinātniski ārstnieciskā un mācību centra) izveide dažādu speciālistu (psihosomatiskās medicīnas ārstu, kara ārstu, psihologu, sociālo darbinieku) darbības koordinācijai speciālu ārstniecības un rehabilitācijas kompleksa programmu izveidē un ieviešanā.

8. PATEICĪBAS

Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu un *Pharma Nord ApS, Denmark* atbalstu – humānās palīdzības ietvaros tika saņemts organiskais selēns *SelenoPrecise*[®] veidā un Pl.

Vēlos no sirds pateikties mana promocijas darba vadītājiem: RSU Psihosomatiskās medicīnas un psihoterapijas katedras vadītājai asociētajai profesorei *Dr. med.* Guntai Ancānei un RSU Bioķīmijas laboratorijas vadītājam asociētajam profesoram *Dr. biol.* Andrejam Šķesteram par konstruktīviem un vērtīgiem padomiem, sniegto atbalstu.

Paldies RSU Fizikas katedras profesoram *Dr. biol.* Uldim Teibem par konsultācijām promocijas darba praktiskās daļas tapšanā.

Sirsnīga pateicība RSU Aroda un vides medicīnas katedras vadītājai profesorei *Dr. habil. med.* Maijai Eglītei par vērtīgiem padomiem, sniegto atbalstu pētījuma sākotnējā posmā.

Paldies RSU Bioķīmijas laboratorijas kolektīvam un īpaši pētnieka v. i. Alisei Silovai par sapratni un atsaucību.

Paldies maniem kolēģiem *M. sc. econ.* Vitai Briedei un *Dr.* Tarasam Ivaščenko par sniegto atbalstu.

Paldies Nacionālo bruņoto spēku ārstiem – pulkvežleitnantam Jānim Mičānam un majoram Normundam Vaivadam – un NBS Medicīnas nodrošinājuma centra kolektīvam par sniegto atbalstu.

Sirsnīga pateicība maniem vecākiem – ārstiem Mūzai un Vladimiram[†] Voicehovskiem, mana promocijas darba brīvprātīgajai “darba vadītājai” – manai kundzei, RSU Iekšējo slimību katedras docentei *Dr. med.* Jūlijai Voicehovskai, un maniem bērniem – topošiem ārstiem Aleksandrai un Nikolajam par iedvesmojumu, nenovērtējamu atbalstu, uzmundrinājumu un pacietību.

8.1. Interesešu konfliktu izvērtēšana

Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa

universitātē” finansiālu atbalstu (Projekta vienošanās Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009) un *Pharma Nord ApS, Denmark* atbalstu – humānās palīdzības ietvaros tika saņemts organiskais selēns *SelenoPrecise*[®] veidā un Pl.

Šis pētījums aizsargā dalībnieku cilvēktiesības un labklājību ētikas vadlīniju garā saskaņā ar Helsinku deklarāciju. Pētījumā ievēroti RSU un Latvijas Republikas Nacionālo bruņoto spēku ētiskie principi, NBS Medicīnas nodrošinājuma centra rekomendācijas un ierobežojumi, Likuma par personas datu aizsardzību normas.

Konfidencialitāte ir nodrošināta ar pētījuma ētiku, drošību, zinātnes disciplīnu un uzticamību. Pētījuma gaitā iegūtā personiskā informācija tika stingri aizsargāta, lai novērstu tās noplūdi.

Pētījuma protokols, vienošanās protokols un līdzdalības protokols atbilst Helsinku deklarācijai par cilvēces principiem medicīnā, protokoli ir apstiprināti ar Rīgas Stradiņa universitātes ētikas komitejas lēmumu Nr. E-9(2) 17.12.2009.

Pētījuma dalībnieku informēšanai par pētījuma būtību tika organizēti un vadīti informatīvie semināri un izsniegtas informatīvās lapas.

Darbā izteiktie viedokļi pieder autoram, un tie neatspoguļo Latvijas valdības, Nacionālo bruņoto spēku un RSU pozīciju vai politiku.

Interesu konflikts nav konstatēts.

9. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Selye H. The Stress of Life. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1978. 516 p.
2. Pacak K, Palkovits M. (2001) Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocr Rev* 2001; 22: 502-548.
3. Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol.* 2003; 2: 28; 463(1-3): 235-272.
4. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: Author, 1993. 248 p.: F43.1
5. Satcher D. Mental health: A report of the Surgeon General – Executive summary. *Professional Psychology: Research and Practice.* 2000 Feb; 31(1): 5-13.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Revis. 4th ed.). Washington, DC: Author, 2000. 943 p.: §309.81.
7. Pynoos RS, Steinberg AM, Layne CM, Briggs EC, Ostrowski SA, Fairbank JA. DSM-V PTSD diagnostic criteria for children and adolescents: a developmental perspective and recommendations. *Journal of Traumatic Stress* 2009; 22(5): 391-8.
8. Weathers FW, Keane TM, Davidson J. Clinician-administered PTSD scale: A review of the first ten years of research. *Depression and Anxiety* 2001; 13: 132-56.
9. Watson P, McFall M, McBrine C, Schnurr P, Friedman M, Keane T, et al. In: Best Practice Manual for Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) Compensation and Pension Examinations. Washington, D.C.: U.S. Department of Veterans Affairs, 2005. p.117. Available from: URL: <http://vva.org/Committees/PTSD/PTSDManualFinal6.pdf>
10. McDonald SD, Calhoun PS. The diagnostic accuracy of the PTSD Checklist: A critical review. *Clin Psychol Rev* 2010 Dec; 30(8): 976-87.
11. Riddle JR, Smith TC, Smith B, Corbeil TE, Engel CC, Wells TS, et al. Millennium Cohort: the 2001-2003 baseline prevalence of mental disorders in the U.S. military. *J Clin Epidemiol* 2007; 60(2): 192-201.
12. Hoge CW, Castro CA, Messer SC, McGurk D, Cotting DI, Koffman RL. Combat duty in Iraq and Afghanistan, mental health problems, and barriers to care. *N Engl J Med* 2004; 351(1): 13-22.
13. Iversen AC, van Staden L, Hughes JH, Browne T, Hull L, Hall J, et al. The prevalence of common mental disorders and PTSD in the UK military: using data

- from a clinical interview-based study. *BMC Psych* 2009; 9: 68. Available from: URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/9/68>
14. Hotopf M, Hull L, Fear NT, Browne T, Horn O, Iversen A et al. The health of UK military personnel who deployed to the 2003 Iraq war: a cohort study. *Lancet* 2006; 367(9524): 1731-41.
 15. Li QY, Pedersen C, Day B, Patel M. Dependence of excitotoxic neurodegeneration on mitochondrial aconitase inactivation. *J Neurochem* 2001; 78(4): 746-55.
 16. Jourdain P, Bergersen LH, Bhaukaurally K, Bezzi P, Santello M, Domercq M, et al. Glutamate exocytosis from astrocytes controls synaptic strength. *Nat Neurosci* 2007; 10(3): 331-9.
 17. Anwyl R. Modulation of vertebrate neuronal calcium channels by transmitters. *Brain Res Rev* 1991; 16(3): 265-81.
 18. Reynolds A, Laurie Ch, Mosley RL, Gendelman HE. Oxidative Stress And The Pathogenesis Of Neurodegenerative Disorders. *Int Rev of Neurobiol* 2007; 82(07): 297-325.
 19. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malonaldehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15 (4): 316-28.
 20. Moore K, Roberts LJ. Measurement of lipid peroxidation. *Free Radic Res* 1998; 28 (6): 659-71.
 21. Li FX, Lu J, Xu YJ, Tong ZQ, Nie CL. Formaldehyde-mediated chronic damage may be related to sporadic neurodegeneration. *Prog Biochem Biophys* 2008; 4: 393-400.
 22. Miyamoto Y, Koh YH, Park YS, Fujiwara N, Sakiyama H, et al. Oxidative stress caused by inactivation of glutathione peroxidase and adaptive responses. *Biol Chem* 2003; 384(4): 567-74.
 23. Sorce S, Krause KH. NOX Enzymes in the Central Nervous System: From Signaling to Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2009, 11(10): 2481-504.
 24. Miyamoto Y, Koh YH, Park YS, Fujiwara N, Sakiyama H, et al. Oxidative stress caused by inactivation of glutathione peroxidase and adaptive responses. *Biol Chem* 2003(4); 384(4): 567-74.
 25. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R et al. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 1536-44.

26. Berger MM, Chioloro RL. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35(9): 584-90.
27. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U et al. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005; 31: 327-37.
28. Angstwurm M, Englemann L, Zimmermann T et al. Selenium in Intensive Care: results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35: 118-26.
29. Pierrakos C and Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care* 2010; 14(R15): 1-18.
30. Bhopal R, Bruce A, Usher J. Medicine and public health in a multiethnic world. *J of Public Health* 2009; 31(3): 315-321.
31. Nolte CH, Heuschmann PU, Endres M. Sex and Gender Differences in Neurology: Sex and gender aspects in clinical medicine. Springer 2012: 169-182.
32. Bates LM, Barnes D, Keyes KM. Re.: "Reconsidering the role of social disadvantage in physical and mental health: stressful life events, health behaviors, race, and depression". *Am J Epidemiol.* 2011 Jun 1; 173(11): 1348-51.
33. Ursano RJ, Fullerton CS, Epstein RS, Crowley B, Kao TC, Vance K, Craig KJ, Dougall AL, Baum A. Acute and chronic posttraumatic stress disorder in motor vehicle accident victims. *Am J Psychiatry.* 1999 Apr; 156(4): 589-95.
34. Beevers CG, Lee HJ, Wells TT, Ellis AJ, Telch MJ. Association of predeployment gaze bias for emotion stimuli with later symptoms of PTSD and depression in soldiers deployed in Iraq. *Am J Psychiatry.* 2011 Jul; 168(7): 735-41.
35. McKenzie AG. Anaesthetic and other treatments of shell shock: World War I and beyond. *J R Army Med Corps.* 2012 Mar; 158(1): 29-33.
36. Pols H. War neurosis, adjustment problems in veterans, and an ill nation: The disciplinary project of American psychiatry during and after World War II. *Osiris.* 2007; 22: 72-92.
37. North CS, Smith EM, Spitznagel EL. Posttraumatic stress disorder in survivors of a mass shooting. *Am J Psychiatry.* 1994 Jan; 151(1): 82-8.
38. Heinrichs M, Wagner D, Schoch W, Soravia LM, Hellhammer DH, Ehler U. Predicting posttraumatic stress symptoms from pretraumatic risk factors: a 2-year prospective follow-up study in firefighters. *Am J Psychiatry.* 2005 Dec; 162(12):

2276-86.

39. Maia DB, Marmar CR, Metzler T, Nóbrega A, Berger W, Mendlowicz MV, Coutinho ES, Figueira I. Post-traumatic stress symptoms in an elite unit of Brazilian police officers: prevalence and impact on psychosocial functioning and on physical and mental health. *J Affect Disord.* 2007 Jan; 97(1-3): 241-5.
40. Clohessy S, Ehlers A. PTSD symptoms, response to intrusive memories and coping in ambulance service workers. *Br J Clin Psychol.* 1999 Sep; 38 (Pt 3): 251-65.
41. Coates S, Gaensbauer TJ. Psychological aspects of traumatic injury in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2009 Jul; 18(3): 611-26.
42. Thabet AA, Abu Tawahina A, El Sarraj E, Vostanis P. Exposure to war trauma and PTSD among parents and children in the Gaza strip. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2008 Jun; 17(4): 191-9.
43. Meiser-Stedman R, Smith P, Glucksman E, Yule W, Dalgleish T. The posttraumatic stress disorder diagnosis in preschool- and elementary school-age children exposed to motor vehicle accidents. *Am J Psychiatry.* 2008 Oct; 165(10): 1326-37.
44. Vaiva G, Jehel L, Cottencin O, Ducrocq F, Duchet C, Omnes C, Genest P, Rouillon F, Roelandt JL. Prevalence of trauma-related disorders in the French WHO study: Santé mentale en population générale (SMPG). *Encephale.* 2008 Dec; 34(6): 577-83.
45. Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B. The impact of changing diagnostic criteria in posttraumatic stress disorder in a Canadian epidemiologic sample. *J Clin Psychiatry.* 2011 Aug; 72(8): 1034-41.
46. Essau CA, Conradt J, Petermann F. Incidence of post-traumatic stress disorder in adolescents: results of the Bremen Adolescent Study. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 1999 Feb; 27(1): 37-45.
47. Ford JD, Elhai JD, Ruggiero KJ, Frueh BC. Refining posttraumatic stress disorder diagnosis: evaluation of symptom criteria with the National Survey of Adolescents. *J Clin Psychiatry.* 2009 May; 70(5): 748-55.
48. Sundin J, Forbes H, Fear NT, Dandeker C, Wessely S. The impact of the conflicts of Iraq and Afghanistan: a UK perspective. *Int Rev Psychiatry.* 2011 Apr; 23(2): 153-9.
49. Kok BC, Herrell RK, Thomas JL, Hoge CW. Posttraumatic stress disorder associated with combat service in Iraq or Afghanistan: reconciling prevalence differences between studies. *J Nerv Ment Dis.* 2012 May; 200(5): 444-50.

50. Iversen AC, Fear NT, Ehlers A, Hacker Hughes J, Hull L, Earnshaw M, Greenberg N, Rona R, Wessely S, Hotopf M. Risk factors for post-traumatic stress disorder among UK Armed Forces personnel. *Psychol Med.* 2008 Apr; (4): 511-22.
51. Driessen M, Schulte S, Luedecke C, Schaefer I, Sutmann F, Ohlmeier M, Kemper U, Koesters G, Chodzinski C, Schneider U, Broese T, Dette C, Havemann-Reinicke U; TRAUMAB-Study Group. Trauma and PTSD in patients with alcohol, drug, or dual dependence: a multi-center study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008 Mar; 32(3): 481-8.
52. Inslicht SS, McCaslin SE, Metzler TJ, Henn-Haase C, Hart SL, Maguen S, Neylan TC, Marmar CR. Family psychiatric history, peritraumatic reactivity, and posttraumatic stress symptoms: a prospective study of police. *J Psychiatr Res.* 2010 Jan; 44(1): 22-31.
53. Flory JD, Yehuda R, Passarelli V, Siever LJ. Joint Effect of Childhood Abuse and Family History of Major Depressive Disorder on Rates of PTSD in People with Personality Disorders. *Depress Res Treat.* 2012; 2012: 350461.
54. Murray JB. Posttraumatic stress disorder: a review. *Genet Soc Gen Psychol Monogr.* 1992 Aug; 118(3): 313-38.
55. Magruder KM, Frueh BC, Knapp RG, Davis L, Hamner MB, Martin RH, Gold PB, Arana GW. Prevalence of posttraumatic stress disorder in Veterans Affairs primary care clinics. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005 May-Jun; 27(3): 169-79.
56. Yehuda R, Kahana B, Schmeidler J, Southwick SM, Wilson S, Giller EL. Impact of cumulative lifetime trauma and recent stress on current posttraumatic stress disorder symptoms in holocaust survivors. *Am J Psychiatry.* 1995 Dec; 152(12): 1815-8.
57. Bailey K, Webster R, Baker AL, Kavanagh DJ. Exposure to dysfunctional parenting and trauma events and posttraumatic stress profiles among a treatment sample with coexisting depression and alcohol use problems. *Drug Alcohol Rev.* 2011 Dec 14. doi: 10.1111/j.1465-3362.2011.00401.x.
58. Cougle JR, Resnick H, Kilpatrick DG. A prospective examination of PTSD symptoms as risk factors for subsequent exposure to potentially traumatic events among women. *J Abnorm Psychol.* 2009 May; 118(2): 405-11.
59. Petersen T, Elklit A, Olesen JG. Victimization and PTSD in a Faroese youth total-population sample. *Scand J Psychol.* 2010 Feb; 51(1): 56-62.
60. Spindler H, Elklit A, Christiansen D. Risk factors for posttraumatic stress disorder following an industrial disaster in a residential area: A note on the origin of

- observed gender differences. *Gend Med*. 2010 Apr; 7(2): 156-65.
61. Gil S. Evaluation of premorbid personality factors and pre-event posttraumatic stress symptoms in the development of posttraumatic stress symptoms associated with a bus explosion in Israel. *J Trauma Stress*. 2005 Oct; 18(5): 563-7.
 62. Keane TM, Marshall AD, Taft CT. Posttraumatic stress disorder: etiology, epidemiology, and treatment outcome. *Annu Rev Clin Psychol*. 2006; 2: 161-97.
 63. Campbell ML, Morrison AP. The psychological consequences of combat exposure: the importance of appraisals and post-traumatic stress disorder symptomatology in the occurrence of delusional-like ideas. *Br J Clin Psychol*. 2007 Jun; 46(Pt 2): 187-201.
 64. Berg GE, Watson CG, Nugent B, Gearhart LP, Juba M, Anderson D. A comparison of combat's effects on PTSD scores in veterans with high and low moral development. *J Clin Psychol*. 1994 Sep; 50(5): 669-76.
 65. Ursano RJ, Fullerton CS, Vance K, Kao TC. Posttraumatic stress disorder and identification in disaster workers. *Am J Psychiatry*. 1999 Mar; 156(3): 353-9.
 66. Sayer NA, Spont M, Murdoch M, Parker LE, Hintz S, Rosenheck R. A qualitative study of U.S. veterans' reasons for seeking Department of Veterans Affairs disability benefits for posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 2011 Dec; 24(6): 699-707.
 67. Peters L, Slade T, Andrews G. A comparison of ICD10 and DSM-IV criteria for posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 1999 Apr; 12(2): 335-43.
 68. Kekelidze ZI, Portnova AA. Diagnostic criteria of posttraumatic stress disorder. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2009; 109(12): 4-7.
 69. Asmundson GJ, Frombach I, McQuaid J, Pedrelli P, Lenox R, Stein MB. Dimensionality of posttraumatic stress symptoms: a confirmatory factor analysis of DSM-IV symptom clusters and other symptom models. *Behav Res Ther*. 2000 Feb; 38(2): 203-14.
 70. Schwarz ED, Kowalski JM. Posttraumatic stress disorder after a school shooting: effects of symptom threshold selection and diagnosis by DSM-III, DSM-III-R, or proposed DSM-IV. *Am J Psychiatry*. 1991 May; 148(5): 592-7.
 71. Gros DF, Simms LJ, Acierno R. Specificity of posttraumatic stress disorder symptoms: an investigation of comorbidity between posttraumatic stress disorder symptoms and depression in treatment-seeking veterans. *J Nerv Ment Dis*. 2010 Dec; 198(12): 885-90.

72. Grubaugh AL, Long ME, Elhai JD, Frueh BC, Magruder KM. An examination of the construct validity of posttraumatic stress disorder with veterans using a revised criterion set. *Behav Res Ther.* 2010 Sep; 48(9): 909-14.
73. Mellman TA, Davis GC. Combat-related flashbacks in posttraumatic stress disorder: phenomenology and similarity to panic attacks. *J Clin Psychiatry.* 1985 Sep; 46(9): 379-82.
74. Moore SA. Cognitive abnormalities in posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Psychiatry.* 2009 Jan; 22(1): 19-24.
75. Smid GE, Lensvelt-Mulders GJ, Knipscheer JW, Gersons BP, Kleber RJ. Late-onset PTSD in unaccompanied refugee minors: exploring the predictive utility of depression and anxiety symptoms. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2011; 40(5): 742-55.
76. Wolf EJ, Miller MW, Brown TA. The structure of personality disorders in individuals with posttraumatic stress disorder. *Personal Disord.* 2011 Oct; 2(4): 261-78.
77. Hyer L, Braswell L, Albrecht B, Boyd S, Boudewyns P, Talbert S. Relationship of NEO-PI to personality styles and severity of trauma in chronic PTSD victims. *J Clin Psychol.* 1994 Sep; 50(5): 699-707.
78. Fontana A, Rosenheck R, Horvath T. Social support and psychopathology in the war zone. *J Nerv Ment Dis.* 1997 Nov; 185(11): 675-81.
79. Rosenheck R, Fontana A. A model of homelessness among male veterans of the Vietnam War generation. *Am J Psychiatry.* 1994 Mar; 151(3): 421-7.
80. Scrimin S, Moscardino U, Capello F, Altoè G, Steinberg AM, Pynoos RS. Trauma reminders and PTSD symptoms in children three years after a terrorist attack in Beslan. *Soc Sci Med.* 2011 Mar; 72(5): 694-700.
81. Gaensbauer TJ. Trauma in the preverbal period. Symptoms, memories, and developmental impact. *Psychoanal Study Child.* 1995; 50: 122-49.
82. Keren M, Tyano S. A case-study of PTSD in infancy: diagnostic, neurophysiological, developmental and therapeutic aspects. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2000; 37(3): 236-46.
83. Brady KT, Killeen TK, Brewerton T, Lucerini S. Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61 Suppl 7: 22-32.
84. McMillen C, North C, Mosley M, Smith E. Untangling the psychiatric comorbidity

- of posttraumatic stress disorder in a sample of flood survivors. *Compr Psychiatry*. 2002 Nov-Dec; 43(6): 478-85.
85. Mirza KA, Bhadrinath BR, Goodyer IM, Gilmour C. Post-traumatic stress disorder in children and adolescents following road traffic accidents. *Br J Psychiatry*. 1998 May; 172: 443-7.
 86. Goldenberg IM, Mueller T, Fierman EJ, Gordon A, Pratt L, Cox K, Park T, Lavori P, Goisman RM, Keller MB. Specificity of substance use in anxiety-disordered subjects. *Compr Psychiatry*. 1995 Sep-Oct; 36(5): 319-28.
 87. Bremner JD, Southwick SM, Darnell A, Charney DS. Chronic PTSD in Vietnam combat veterans: course of illness and substance abuse. *Am J Psychiatry*. 1996 Mar; 153(3): 369-75.
 88. Aragona M, Catino E, Pucci D, Carrer S, Colosimo F, Lafuente M, Mazzetti M, Maisano B, Geraci S. The relationship between somatization and posttraumatic symptoms among immigrants receiving primary care services. *J Trauma Stress*. 2010 Oct; 23(5): 615-22.
 89. Hoge CW, Terhakopian A, Castro CA, Messer SC, Engel CC. Association of posttraumatic stress disorder with somatic symptoms, health care visits, and absenteeism among Iraq war veterans. *Am J Psychiatry*. 2007 Jan; 164(1): 150-3.
 90. Svetlicky V, Solomon Z, Benbenishty R, Levi O, Lubin G. Combat exposure, posttraumatic stress symptoms and risk-taking behavior in veterans of the Second Lebanon War. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2010; 47(4): 276-83.
 91. Taft CT, Vogt DS, Marshall AD, Panuzio J, Niles BL. Aggression among combat veterans: relationships with combat exposure and symptoms of posttraumatic stress disorder, dysphoria, and anxiety. *J Trauma Stress*. 2007 Apr; 20(2): 135-45.
 92. Reznik AM, Fastovtsov GA, Vasilevskiĭ VG, Savina OF. Characteristics of combat disorders in war veterans committed illegal aggressive actions. *Voen Med Zh*. 2007 Jul; 328(7): 55-61, 96.
 93. Shalev AY, Ankri Y, Israeli-Shalev Y, Peleg T, Adessky R, Freedman S. Prevention of posttraumatic stress disorder by early treatment: results from the Jerusalem Trauma Outreach And Prevention study. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Feb; 69(2): 166-76.
 94. Richardson JD, Elhai JD, Sarreen J. Predictors of treatment response in Canadian combat and peacekeeping veterans with military-related posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2011 Sep; 199(9): 639-45.

95. Feldman DB. Posttraumatic stress disorder at the end of life: extant research and proposed psychosocial treatment approach. *Palliat Support Care*. 2011 Dec; 9(4): 407-18.
96. Bras M, Milunović V, Boban M, Mićković V, Loncar Z, Gregurek R, Laco M. A quality of life in chronic combat related posttraumatic stress disorder--a study on Croatian War veterans. *Coll Antropol*. 2011 Sep; 35(3): 681-6.
97. Robicsek O, Makhoul B, Klein E, Brenner B, Sarig G. Hypercoagulation in chronic post-traumatic stress disorder. *Isr Med Assoc J*. 2011 Sep; 13(9): 548-52.
98. Potts MK. Long-term effects of trauma: post-traumatic stress among civilian internees of the Japanese during World War II. *J Clin Psychol*. 1994 Sep; 50(5): 681-98.
99. Favaro A, Tenconi E, Colombo G, Santonastaso P. Full and partial post-traumatic stress disorder among World War II prisoners of war. *Psychopathology*. 2006; 39(4): 187-91.
100. Perconte ST, Griger ML. Comparison of successful, unsuccessful, and relapsed Vietnam veterans treated for posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1991 Sep; 179(9): 558-62.
101. Fontana A, Rosenheck R. Effectiveness and cost of the inpatient treatment of posttraumatic stress disorder: comparison of three models of treatment. *Am J Psychiatry*. 1997 Jun; 154(6): 758-65.
102. Forbes D, Bennett N, Biddle D, Crompton D, McHugh T, Elliott P, Creamer M. Clinical presentations and treatment outcomes of peacekeeper veterans with PTSD: preliminary findings. *Am J Psychiatry*. 2005 Nov; 162(11): 2188-90.
103. Ipser J, Seedat S, Stein DJ. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder - a systematic review and meta-analysis. *S Afr Med J*. 2006 Oct; 96(10): 1088-96.
104. Strawn JR, Keeshin BR, DelBello MP, Geraciotti TD Jr, Putnam FW. Psychopharmacologic treatment of posttraumatic stress disorder in children and adolescents: a review. *J Clin Psychiatry*. 2010 Jul; 71(7): 932-41.
105. Asnis GM, Kohn SR, Henderson M, Brown NL. SSRIs versus non-SSRIs in post-traumatic stress disorder: an update with recommendations. *Drugs*. 2004; 64(4): 383-404.
106. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Afzal N, Nazeer A, Newcomer JW, Charney DS. Effects of dexamethasone on declarative memory function in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*. 2004 Nov 30; 129(1): 1-10.

107. Grossman R, Yehuda R, Golier J, McEwen B, Harvey P, Maria NS. Cognitive effects of intravenous hydrocortisone in subjects with PTSD and healthy control subjects. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Jul;1071:410-21.
108. Donovan E. Propranolol use in the prevention and treatment of posttraumatic stress disorder in military veterans: forgetting therapy revisited. *Perspect Biol Med.* 2010 Winter; 53(1): 61-74.
109. Nair J, Singh Ajit S. The role of the glutamatergic system in posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr.* 2008 Jul; 13(7): 585-91.
110. Price CJ, McBride B, Hyerle L, Kivlahan DR. Mindful awareness in body-oriented therapy for female veterans with post-traumatic stress disorder taking prescription analgesics for chronic pain: a feasibility study. *Altern Ther Health Med.* 2007 Nov-Dec; 13(6): 32-40.
111. Rosenheck R, Stolar M, Fontana A. Outcomes monitoring and the testing of new psychiatric treatments: work therapy in the treatment of chronic post-traumatic stress disorder. *Health Serv Res.* 2000 Apr; 35(1 Pt 1): 133-51.
112. Irving LM, Telfer L, Blake DD. Hope, coping, and social support in combat-related posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress.* 1997 Jul; 10(3): 465-79.
113. Khaylis A, Polusny MA, Erbes CR, Gewirtz A, Rath M. Posttraumatic stress, family adjustment, and treatment preferences among National Guard soldiers deployed to OEF/OIF. *Mil Med.* 2011 Feb; 176(2): 126-31.
114. Ray RD, Webster R. Group interpersonal psychotherapy for veterans with posttraumatic stress disorder: a pilot study. *Int J Group Psychother.* 2010 Jan; 60(1): 131-40.
115. Pratchett LC, Daly K, Bierer LM, Yehuda R. New approaches to combining pharmacotherapy and psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2011 Oct; 12(15): 2339-54.
116. Rumiantseva GM, Stepanov AL. Peculiarities of clinical presentations of posttraumatic stress disorder and its treatment in different types of traumatic exposures. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2009; 109(12): 12-7.
117. Holloway RL, Butler DJ. Treatment of post-traumatic stress disorder can be complex. *Am Fam Physician.* 2004 Sep 15; 70(6): 1031.
118. Schelling G. Post-traumatic stress disorder in somatic disease: lessons from critically ill patients. *Prog Brain Res.* 2008; 167: 229-37.
119. Rice-Evans CA, Diplock AT, Symons MCR (Eds.). *Techniques in free radical*

- research. Amsterdam: Elsevier, 1991. 291 p.
120. Bauld NL. Radicals, Ion Radicals, and Triplets: The Spin-Bearing Intermediates of Organic Chemistry. New York: Wiley-VCH, 1997. 240 p.
 121. McMurry J, Begley TP. The Organic Chemistry of Biological Pathways. Greenwood Village, Colorado: Roberts and Company, 2005. 490 p.
 122. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(1): 44-84.
 123. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effectors action in biological systems. *J Lipid Res* 1998 Aug; 39(8): 1529-42.
 124. Zhao Y, Wang ZB, Xu JX. Effect of cytochrome c on the generation and elimination of $O_2^{\cdot -}$ and H_2O_2 in mitochondria. *J Biol Chem* 2003 Jan; 278(4): 2356-60.
 125. Kontos HA, Wei EP, Ellis EF, Jenkins LW, Povlishock JT, Rowe GT, Hess ML. Appearance of superoxide anion radical in cerebral extracellular space during increased prostaglandin synthesis in cats. *Circ Res* 1985 Jul; 57(1): 142-51.
 126. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase. Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000 Mar 17; 86(5): 494-501.
 127. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress. *Circ Res* 2000 Nov 10; 87(10): 840-4.
 128. Sanders SA, Eisenthal R, Harrison R. NADH oxidase activity of human xanthine oxidoreductase-generation of superoxide anion. *Eur J Biochem* 1997 May 1; 245(3): 541-8.
 129. McHugh J, Cheek DJ. Nitric oxide and regulation of vascular tone: pharmacological and physiological considerations. *Am J Crit Care* 1998 Mar; 7(2): 131-40.
 130. Pou S, Pou WS, Bredt DS, Snyder SH, Rosen GM. Generation of superoxide by purified brain nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1992 Dec 5; 267(34): 24173-6.
 131. Morehouse KM, Mason RP. The transition metal-mediated formation of the hydroxyl free radical during the reduction of molecular oxygen by ferredoxin-ferredoxin: NADP⁺ oxidoreductase. *J Biol Chem* 1988 Jan 25; 263(3): 1204-11.
 132. Gerhardt B, Fischer K, Balkenhohl TJ, Pohnert G, Kühn H, Wasternack C, Feussner I. Lipooxygenase-mediated metabolism of storage lipids in germinating sunflower cotyledons and beta-oxidation of (9Z,11E,13S)-13-hydroxy-octadeca-

- 9,11-dienoic acid by the cotyledonary glyoxysomes. *Planta* 2005 Apr; 220(6): 919-30.
133. Babibor BM. NADPH oxidase: an update. *Blood* 1999 Mar 1; 93(5): 1464-76.
 134. Candel NS, Schumacker PT. Cellular oxygen sensing by mitochondria: old questions, new insight. *J Appl Physiol* 2000 May; 88(5): 1880-9.
 135. Abe MK, Chao TS, Solway J, Rosner MR, Hershenson MB. Hydrogen peroxide stimulates mitogen-activated protein kinase in bovine tracheal myocytes: implications for human airway disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994 Nov; 11(5): 577-85.
 136. Hoidal JR. Reactive oxygen species and cell signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001 Dec; 25(6): 661-3.
 137. Kramer JH, Dickens BF, Misík V, Weglicki WB. Phospholipid hydroperoxides are precursors of lipid alkoxyl radicals produced from anoxia/reoxygenated endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 1995 Jan; 27(1): 371-81.
 138. Davis KL, Martin E, Turko IV, Murad F. Novel effects of nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 203-36.
 139. Arteel GE, Briviba K, Sies H. Protection against peroxynitrite. *FEBS Letters* 1999 Feb 26; 445(2-3): 226-30.
 140. Teixeira HD, Schumacher RI, Meneghini R. Lower intracellular hydrogen peroxide levels in cells overexpressing CuZn-superoxide dismutase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 Jul 7; 95(14): 7872-5.
 141. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997 Aug 15; 272(33): 20313-6.
 142. Mruk DD, Silvestrini B, Mo MY, Cheng CY. Antioxidant superoxide dismutase - a review: its function, regulation in the testis, and role in male fertility. *Contraception*. 2002 Apr; 65(4): 305-11.
 143. Beckman KB, Ames BN. Oxidative decay of DNA. *J Biol Chem* 1997 Aug 8; 272(32): 19633-36.
 144. Frey B, Haupt R, Alms S, Holzmann G, König T, Kern H, Kox W, Rüstow B, Schlame M. Increase in fragmented phosphatidylcholine in blood plasma by oxidative stress. *J Lipid Res* 2000 Jul; 41(7): 1145-53.
 145. Stark G. Functional consequences of oxidative membrane damage. *J Membr Biol*. 2005 May; 205(1): 1-16.
 146. Kavanagh RJ, Kam PC. Lazaroids: efficacy and mechanism of action of the 21-

- aminosteroids in neuroprotection. *Br J Anaesth* 2001 Jan; 86(1): 110-9.
147. Rubba P, Panico S, Bond MG, Covetti G, Celentano E, Iannuzzi A, Galasso R, Belisario MA, Pastinese A, Sacchetti L, Mancini M, Salvatore F. Site-specific atherosclerotic plaques in the carotid arteries of middle-aged women from southern Italy: associations with traditional risk factors and oxidation markers. *Stroke*. 2001 Sep; 32(9): 1953-9.
 148. Mashima R, Yamamoto Y, Yoshimura S. Reduction of phosphatidylcholine hydroperoxide by apolipoprotein A-I: purification of the hydroperoxide-reducing proteins from human blood plasma. *J Lipid Res* 1998 Jun; 39(6): 1133-40.
 149. Firuzi O, Miri R, Tavakkoli M, Saso L, Speciale A, Chirafisi J, Saija A, Cimino F. Antioxidant therapy: current status and future prospects. *Curr Med Chem*. 2011; 18(25): 3871-88.
 150. Wang Y, Kashiba M, Kasahara E, Tsuchiya M, Sato EF, Utsumi K, Inoue M. Metabolic cooperation of ascorbic acid and glutathione in normal and vitamin C-deficient ODS rats. *Physiol Chem Phys Med NMR*. 2001; 33(1): 29-39.
 151. May MJ, Cobb CE, Mendiratta S, Hill KE, Burk RF. Reduction of the ascorbyl free radical to ascorbate by thioredoxin reductase. *J Biol Chem* 1998 Sep 4; 273(36): 23039-45.
 152. Herrera E, Barbas C. Vitamin E: action, metabolism and perspectives. *J Physiol Biochem*. 2001 Mar; 57(1): 43-56.
 153. Moosmann B, Behl C. Cytoprotective antioxidant function of tyrosine and tryptophan residues in transmembrane proteins. *Eur J Biochem* 2000 Sep; 267(18): 5687-92.
 154. Stuss M, Wiktorska JA, Sewerynek E. N-acetylserotonin reduces lipopolysaccharide-induced lipid peroxidation in vitro more effectively than melatonin. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010; 31(4): 489-96.
 155. Sofic E, Rimpapa Z, Kundurovic Z, Sapcanin A, Tahirovic I, Rustembegovic A, Cao G. Antioxidant capacity of the neurohormone melatonin. *J Neural Transm*. 2005 Mar; 112(3): 349-58.
 156. Turgay M, Turgay F, Devrim E, Kucuksahin O, Caydere M, Durak I. The effects of dexamethasone on oxidant/antioxidant status in kidneys of rats administered mercuric chloride. *Bratisl Lek Listy*. 2012; 113(1): 10-3.
 157. Tell G, Gustincich S. Redox state, oxidative stress, and molecular mechanisms of protective and toxic effects of bilirubin on cells. *Curr Pharm Des*. 2009; 15(25):

- 2908-14.
158. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett.* 2008 Jun 11; 582(13): 1783-7.
 159. Sies H, Stahl W, Sundquist AR. Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids. *Ann N Y Acad Sci.* 1992 Sep; 669: 7-20.
 160. Vitek L, Ostrow JD. Bilirubin chemistry and metabolism; harmful and protective aspects. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(25): 2869-83.
 161. Pacht ER, Davis WB. Role of transferrin and ceruloplasmin in antioxidant activity of lung epithelial lining fluid. *J Appl Physiol.* 1988 May; 64(5): 2092-9.
 162. Goto S, Kawakatsu M, Izumi S, Urata Y, Kageyama K, Ihara Y, Koji T, Kondo T. Glutathione S-transferase pi localizes in mitochondria and protects against oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2009 May 15; 46(10): 1392-403.
 163. Arai N, Imai M, Koumura H, Yoshida M, Emoto K, Umeda M, Chiba N, Nakagawa Y. Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase plays a major role in preventing oxidative injury to cells. *J Biol Chem* 1999 Feb 19; 274(8): 4924-33.
 164. Goyal MM, Basak A. Human catalase: looking for complete identity. *Protein Cell.* 2010 Oct; 1(10): 888-97.
 165. Johnson MA, Macdonald TL. Accelerated CuZn-SOD-mediated oxidation and reduction in the presence of hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Nov 5; 324(1): 446-50.
 166. Khrapova NG. Kinetic characteristics of the action of tocopherols as antioxidants. *Biofizika.* 1977 May-Jun; 22(3): 436-43.
 167. Asetskaia IL, Egorov DIu, Kozlov A, Nalivaiko ES, Markin SS, Sergienko VI, Azizova OA, Vladimirov IuA, Lopukhin IuM. Ceruloplasmin-transferrin antioxidant system in in experimental and clinical atherosclerosis. *Vestn Akad Med Nauk SSSR.* 1990; 12: 41-5.
 168. Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol.* 2007 Sep; 37(1): 31-7.
 169. Navas P, Villalba JM, de Cabo R. The importance of plasma membrane coenzyme Q in aging and stress responses. *Mitochondrion.* 2007 Jun; 7 Suppl: S34-40.
 170. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma

- malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem*. 1997 Jul; 43(7): 1209-14.
171. Jones DP, Carlson JL, Mody VC, Cai J, Lynn MJ, Sternberg P. Redox state of glutathione in human plasma. *Free Radic Biol Med*. 2000 Feb 15; 28(4): 625-35.
 172. Bauersachs J, Bouloumié A, Fraccarollo D, Hu K, Busse R, Ertl G. Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression: role of enhanced vascular superoxide production. *Circulation*. 1999 Jul 20; 100(3): 292-8.
 173. Samuelsson M, Vainikka L, Ollinger K. Glutathione in the blood and cerebrospinal fluid: a study in healthy male volunteers. *Neuropeptides*. 2011 Aug; 45(4): 287-92.
 174. Simoni J, Villanueva-Meyer J, Simoni G, Moeller JF, Wesson DE. Control of oxidative reactions of hemoglobin in the design of blood substitutes: role of the ascorbate-glutathione antioxidant system. *Artif Organs*. 2009 Feb; 33(2): 115-26.
 175. Ehrhart J, Zeevalk GD. Cooperative interaction between ascorbate and glutathione during mitochondrial impairment in mesencephalic cultures. *J Neurochem*. 2003 Sep; 86(6): 1487-97.
 176. Matés JM, Sánchez-Jiménez F. Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Front Biosci*. 1999 Mar 15; 4: D339-45.
 177. Holmgren A, Johansson C, Berndt C, Lönn ME, Hudemann C, Lillig CH. Thiol redox control via thioredoxin and glutaredoxin systems. *Biochem Soc Trans*. 2005 Dec; 33(Pt 6): 1375-7.
 178. Oktyabrsky ON, Smirnova GV. Redox regulation of cellular functions. *Biochemistry (Mosc)*. 2007 Feb; 72(2): 132-45.
 179. Shrivastava A, Aggarwal BB. Antioxidants differentially regulate activation of nuclear factor-kappa B, activator protein-1, c-jun amino-terminal kinases, and apoptosis induced by tumor necrosis factor: evidence that JNK and NF-kappa B activation are not linked to apoptosis. *Antioxid Redox Signal*. 1999 Summer; 1(2): 181-91.
 180. Sullivan DM, Wehr NB, Fergusson MM, Levine RL, Finkel T. Identification of oxidant-sensitive proteins: TNF-alpha induces protein glutathiolation. *Biochemistry*. 2000 Sep 12; 39(36): 11121-8.
 181. Clempus RE, Griendling KK. Reactive oxygen species signaling in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res*. 2006 Jul 15; 71(2): 216-25.

182. Fortuño A, San José G, Moreno MU, Díez J, Zalba G. Oxidative stress and vascular remodelling. *Exp Physiol*. 2005 Jul; 90(4): 457-62.
183. Clempus RE, Griending KK. Reactive oxygen species signaling in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res*. 2006 Jul 15; 71(2): 216-25.
184. Suzuki YJ, Forman HJ, Sevanian A. Oxidants as stimulators of signal transduction. *Free Radic Biol Med*. 1997; 22(1-2): 269-85.
185. Dalton TP, Shertzer HG, Puga A. Regulation of gene expression by reactive oxygen. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1999; 39: 67-101.
186. Squier TC. Oxidative stress and protein aggregation during biological aging. *Exp Gerontol*. 2001 Sep; 36(9): 1539-50.
187. Clemens JA. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants. *Free Radic Biol Med*. 2000 May 15; 28(10): 1526-31.
188. Zaman K, Ryu H, Hall D, O'Donovan K, Lin KI, Miller MP, Marquis JC, Baraban JM, Semenza GL, Ratan RR. Protection from oxidative stress-induced apoptosis in cortical neuronal cultures by iron chelators is associated with enhanced DNA binding of hypoxia-inducible factor-1 and ATF-1/CREB and increased expression of glycolytic enzymes, p21(waf1/cip1), and erythropoietin. *J Neurosci*. 1999 Nov 15; 19(22): 9821-30.
189. Drobyshevsky A, Luo K, Derrick M, Yu L, Du H, Prasad PV, Vasquez-Vivar J, Batinic-Haberle I, Tan S. Motor deficits are triggered by reperfusion-reoxygenation injury as diagnosed by MRI and by a mechanism involving oxidants. *J Neurosci*. 2012 Apr 18; 32(16): 5500-9.
190. Solov'eva Elu, Mironova OP, Baranova OA, Bekman EM, Aseichev AV, Fedin AI, Azizova OA. The free-radical processes and antioxidant therapy in brain ischemia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2008; 108(6): 37-42.
191. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed Pharmacother*. 2003 May-Jun; 57(3-4): 134-44.
192. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Schnabel R, Genth-Zotz S, Torzewski M, Lackner K, Munzel T, Blankenberg S; AtheroGene Investigators. Glutathione peroxidase-1 activity, atherosclerotic burden, and cardiovascular prognosis. *Am J Cardiol*. 2007 Mar 15; 99(6): 808-12.
193. Damier P, Hirsch EC, Zhang P, Agid Y, Javoy-Agid F. Glutathione peroxidase, glial cells and Parkinson's disease. *Neuroscience*. 1993 Jan; 52(1): 1-6.

194. Takizawa S, Matsushima K, Shinohara Y, Ogawa S, Komatsu N, Utsunomiya H, Watanabe K. Immunohistochemical localization of glutathione peroxidase in infarcted human brain. *J Neurol Sci.* 1994 Mar; 122(1): 66-73.
195. Raps SP, Lai JC, Hertz L, Cooper AJ. Glutathione is present in high concentrations in cultured astrocytes but not in cultured neurons. *Brain Res.* 1989 Jul 31; 493(2): 398-401.
196. Burk RF, Hill KE, Motley AK. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. *J Nutr.* 2003 May; 133(5 Suppl 1): 1517S-20S.
197. Hoffmann PR, Höge SC, Li PA, Hoffmann FW, Hashimoto AC, Berry MJ. The selenoproteome exhibits widely varying, tissue-specific dependence on selenoprotein P for selenium supply. *Nucleic Acids Res.* 2007; 35(12): 3963-73.
198. Glatt SJ, Everall IP, Kremen WS, Corbeil J, Sásik R, Khanlou N, Han M, Liew CC, Tsuang MT. Comparative gene expression analysis of blood and brain provides concurrent validation of SELENBP1 up-regulation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Oct 25; 102(43): 15533-8.
199. Kim YJ, Chai YG, Ryu JC. Selenoprotein W as molecular target of methylmercury in human neuronal cells is down-regulated by GSH depletion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 May 20; 330(4): 1095-102.
200. Allamand V, Richard P, Lescure A, Ledeuil C, Desjardin D, Petit N, Gartioux C, Ferreira A, Krol A, Pellegrini N, Urtizberea JA, Guicheney P. A single homozygous point mutation in a 3'untranslated region motif of selenoprotein N mRNA causes SEPNI-related myopathy. *EMBO Rep.* 2006 Apr; 7(4): 450-4.
201. Maraldi T, Riccio M, Zamboni L, Vinceti M, De Pol A, Hakim G. Low levels of selenium compounds are selectively toxic for a human neuron cell line through ROS/RNS increase and apoptotic process activation. *Neurotoxicology.* 2011 Mar; 32(2): 180-7.
202. Blessing H, Kraus S, Heindl P, Bal W, Hartwig A. Interaction of selenium compounds with zinc finger proteins involved in DNA repair. *Eur J Biochem.* 2004 Aug; 271(15): 3190-9.
203. Berr C, Nicole A, Godin J, Ceballos-Picot I, Thevenin M, Dartigues JF, Alperovitch A. Selenium and oxygen-metabolizing enzymes in elderly community residents: a pilot epidemiological study. *J Am Geriatr Soc.* 1993 Feb; 41(2): 143-8.
204. Höck A, Demmel U, Schicha H, Kasperek K, Feinendegen LE. Trace element

- concentration in human brain. Activation analysis of cobalt, iron, rubidium, selenium, zinc, chromium, silver, cesium, antimony and scandium. *Brain*. 1975 Mar; 98(1): 49-64.
205. Ejima A, Watanabe C, Koyama H, Matsuno K, Satoh H. Determination of selenium in the human brain by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Biol Trace Elem Res*. 1996 Jul; 54(1): 9-21.
 206. Drasch G, Mail der S, Schlosser C, Roider G. Content of non-mercury-associated selenium in human tissues. *Biol Trace Elem Res*. 2000 Dec; 77(3): 219-30.
 207. El-Yazigi A, Al-Saleh I, Al-Mefty O. Concentrations of Ag, Al, Au, Bi, Cd, Cu, Pb, Sb, and Se in cerebrospinal fluid of patients with cerebral neoplasms. *Clin Chem*. 1984 Aug; 30(8): 1358-60.
 208. Meseguer I, Molina JA, Jiménez-Jiménez FJ, Aguilar MV, Mateos-Vega CJ, González-Muñoz MJ, de Bustos F, Ortí-Pareja M, Zurdo M, Berbel A, Barrios E, Martínez-Para MC. Cerebrospinal fluid levels of selenium in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 1999; 106(3-4): 309-15.
 209. Burk RF, Brown DG, Seely RJ, Scaief CC 3rd. Influence of dietary and injected selenium on whole-body retention, route of excretion, and tissue retention of $^{75}\text{SeO}_3^{2-}$ in the rat. *J Nutr*. 1972 Aug; 102(8): 1049-55.
 210. Prohaska JR, Ganther HE. Selenium and glutathione peroxidase in developing rat brain. *J Neurochem*. 1976 Dec; 27(6): 1379-87.
 211. Kyriakopoulos A, Röthlein D, Pfeifer H, Bertelsmann H, Kappler S, Behne D. Detection of small selenium-containing proteins in tissues of the rat. *J Trace Elem Med Biol*. 2000 Oct; 14(3): 179-83.
 212. Bösl MR, Takaku K, Oshima M, Nishimura S, Taketo MM. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse selenocysteine tRNA gene (Trsp). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 May 27; 94(11): 5531-4.
 213. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2006 Oct; 84(4): 762-73.
 214. Wei WQ, Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, Dong ZW, Sun XD, Fan JH, Gunter EW, Taylor PR, Mark SD. Prospective study of serum selenium concentrations and esophageal and gastric cardia cancer, heart disease, stroke, and total death. *Am J Clin Nutr*. 2004 Jan; 79(1): 80-5.
 215. Dunn BK, Richmond ES, Minasian LM, Ryan AM, Ford LG. A nutrient

- approach to prostate cancer prevention: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Nutr Cancer*. 2010; 62(7): 896-918.
216. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, Minasian LM, Ford LG, Parnes HL, Gaziano JM, Karp DD, Lieber MM, Walther PJ, Klotz L, Parsons JK, Chin JL, Darke AK, Lippman SM, Goodman GE, Meyskens FL Jr, Baker LH. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011 Oct 12; 306(14): 1549-56.
 217. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr*. 2001 Apr; 4(2B): 593-9.
 218. Hall JA, Van Saun RJ, Bobe G, Stewart WC, Vorachek WR, Mosher WD, Nichols T, Forsberg NE, Pirelli GJ. Organic and inorganic selenium: I. Oral bioavailability in ewes. *J Anim Sci*. 2012 Feb; 90(2): 568-76.
 219. Veillon C, Patterson KY, Button LN, Sytkowski AJ. Selenium utilization in humans--a long-term, self-labeling experiment with stable isotopes. *Am J Clin Nutr*. 1990 Jul; 52(1): 155-8.
 220. Kuehnelt D, Kienzl N, Traar P, Le NH, Francesconi KA, Ochi T. Selenium metabolites in human urine after ingestion of selenite, L-selenomethionine, or DL-selenomethionine: a quantitative case study by HPLC/ICPMS. *Anal Bioanal Chem*. 2005 Sep; 383(2): 235-46.
 221. Wastney ME, Combs GF Jr, Canfield WK, Taylor PR, Patterson KY, Hill AD, Moler JE, Patterson BH. A human model of selenium that integrates metabolism from selenite and selenomethionine. *J Nutr*. 2011 Apr 1; 141(4): 708-17.
 222. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000 Jul 15; 356(9225): 233-41.
 223. Gao S, Jin Y, Hall KS, Liang C, Unverzagt FW, Ji R, Murrell JR, Cao J, Shen J, Ma F, Matesan J, Ying B, Cheng Y, Bian J, Li P, Hendrie HC. Selenium level and cognitive function in rural elderly Chinese. *Am J Epidemiol*. 2007 Apr 15; 165(8): 955-65.
 224. Thiel R, Fowkes SW. Can cognitive deterioration associated with Down syndrome be reduced? *Med Hypotheses*. 2005; 64(3): 524-32.
 225. Zimmermann C, Winnefeld K, Streck S, Roskos M, Haberl RL. Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk. *Eur Neurol*. 2004; 51(3): 157-61.

226. Savaskan NE, Bräuer AU, Kühbacher M, Eyüpoglu IY, Kyriakopoulos A, Ninnemann O, Behne D, Nitsch R. Selenium deficiency increases susceptibility to glutamate-induced excitotoxicity. *FASEB J.* 2003 Jan; 17(1): 112-4.
227. Ansari MA, Ahmad AS, Ahmad M, Salim S, Yousuf S, Ishrat T, Islam F. Selenium protects cerebral ischemia in rat brain mitochondria. *Biol Trace Elem Res.* 2004 Oct; 101(1): 73-86.
228. Yousuf S, Atif F, Ahmad M, Hoda MN, Khan MB, Ishrat T, Islam F. Selenium plays a modulatory role against cerebral ischemia-induced neuronal damage in rat hippocampus. *Brain Res.* 2007 May 25; 1147: 218-25.
229. Berger MM. Antioxidant micronutrients in major trauma and burns: evidence and practice. *Nutr Clin Pract.* 2006 Oct; 21(5): 438-49.
230. Aggett PJ. Physiology and metabolism of essential trace elements: an outline. *Clin Endocrinol Metab.* 1985 Aug; 14(3): 513-43.
231. Voicehovskis V, Ancane G, Voicehovska J, Umnova L, Skesters A. Posttraumatic stress disorder checklist military version in Latvian language. *European Psychiatry* 2011 Mar; 26(1): 1088.
232. Mladovsky P, Allin S, Masseria C, Hernández-Quevedo C, McDaid D, Mossialos E. Health in the European Union. WHO 2009: 1-164.
233. Bhopal R. Concepts of Epidemiology: Integrating the Ideas, Theories, Principles and Methods of Epidemiology, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, USA, 2008. 472 p.
234. Alfthan G. A micromethod for the determination of selenium in tissues and biological fluids by single-test-tube fluorimetry. *Analytica Chimica Acta* 1984(165): 187-194.
235. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158-69.
236. Woolliams JA, Wiener G, Anderson PH, McMurray CH. Variation in the Activities of Glutathione-Peroxidase and Superoxide-Dismutase and in the Concentration of Copper in the Blood in Various Breed Crosses of Sheep. *Res Vet Sci* 1983 May; 34(3): 253-6.
237. Suttle NF. Copper deficiency in ruminants; recent developments. *Vet Rec* 1986 Nov; 119(21): 519-22.
238. Suttle NF, McMurray CH. Use of erythrocyte copper:zinc superoxide dismutase

- activity and hair or fleece copper concentrations in the diagnosis of hypocuprosis in ruminants. *Res Vet Sci* 1983 Jul; 35(1): 47-52.
239. Arthur JR, Boyne R. Superoxide-dismutase and glutathione-peroxidase activities in neutrophils from selenium deficient and copper deficient cattle. *Life Sci* 1985 Apr; 36(16): 1569-75.
 240. Esterbauer H, Cheeseman RH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Meth Enzymol* 1990; 186: 407-21.
 241. Ginsberg MD, Bogousslavsky J, editors. *Cerebrovascular Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, Cerebrovascular disease: pathophysiology, diagnosis, and management. Massachusetts: Blackwell Science, 1998. 2067 p.
 242. Adibhatla RM, Hatcher JF. Altered Lipid Metabolism in Brain Injury and Disorders. *Subcell Biochem* 2008; 49: 241–268.
 243. Pall ML, Satterlee JD. Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2001 Mar; 933: 323-9.
 244. Pall ML. Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Med Hypotheses* 2001 Aug; 57(2): 139-45.
 245. Pall ML. Explaining “Unexplained Illnesses”: Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. New York: Informa, 2007. 446 p.
 246. Chambers RA, Bremner JD, Moghaddam B, Southwick SM, Charney DS, Krystal JH. Glutamate and post-traumatic stress disorder: towards a psychobiology of dissociation. *Semin Clin Neuropsych* 1999; 4: 274–81.
 247. Moghaddam B, Bolinao ML, Stein-Behrens B, Sapolsky R. Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Research* 1994; 655(1-2): 251-4.
 248. Cortese BM, Phan KL. The Role of Glutamate in Anxiety and Related Disorders. *CNS Spectrums* 2005; 10(10): 820-30.
 249. Reul JM, Nutt DJ. Glutamate and cortisol - a critical confluence in PTSD? *J Psychopharmacol* 2008; 22: 469-72.
 250. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 755-65.

251. Bremner JD. Neuroimaging studies in post-traumatic stress disorder. *Curr Psychiatr Rep* 2002; 4(4): 254-63.
252. Stewart CN, Coursin DB, Bhagavan HN. Electroencephalographic study of L-glutamate induced seizures in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1972 Dec; 23(4): 635-9.
253. Mattson, MP, Lovell MA, Furukawa K, Markesbery WR. Neurotrophic factors attenuate glutamate-induced accumulation of peroxides, elevation of intracellular Ca²⁺ concentration, and neurotoxicity and increase antioxidant enzyme activities in hippocampal neurons. *J Neurochem* 1995; 65(4): 1740-51.
254. Wesseldijk F, Fekkes D, Huygen FJ, van de Heide-Mulder M, Zijlstra FJ. Increased plasma glutamate, glycine, and arginine levels in complex regional pain syndrome type 1. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 688-94.
255. Dringen R, Hirrlinger J. Glutathione pathways in the brain. *Biol Chem* 2003; 384: 505-16.
256. Kim JS, Schmid-Burgk W, Claus D, Kornhuber HH. Increased serum glutamate in depressed patients. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1982; 232(4): 299-304.
257. Wang J, Rao H, Wetmore GS, Furlan PM, Korczykowski M, Dinges DF, Detre JA. The Stressed Brain: Perfusion FMRI Reveals Cerebral Blood Flow Pattern under Psychological Stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 17804-9.
258. Pittenger C, Sanacora G, Krystal JH. The NMDA receptor as a therapeutic target in major depressive disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6(2): 101-15.
259. Palmer GC. Neuroprotection by NMDA receptor antagonists in a variety of neuropathologies. *Curr Drug Targ* 2001; 2: 241–71.
260. Baik HJ, Lee SA, Washington JM, Zuo ZY. Amitriptyline inhibits the activity of the rat glutamate transporter EAAT3 expressed in *Xenopus* oocytes. *J Pharm Pharmacol* 2009 May; 61(5): 577-81.
261. Bonanno G, Giambelli R, Raiteri L, Tiraboschi E et al. Chronic Antidepressants Reduce Depolarization-Evoked Glutamate Release and Protein Interactions Favoring Formation of SNARE Complex in Hippocampus. *J Neurosci*, 2005 Mar 30; 25(13): 3270–327.
262. Ardaiz AP, Viola GG, Costa MS, Nunes F, Behr GA et al. Acute Treatment with Diphenyl Diselenide Inhibits Glutamate Uptake into Rat Hippocampal Slices and Modifies Glutamate Transporters, SNAP-25, and GFAP Immunoreactivity. *Toxicol Sci* 2010 Feb; 113(2): 434-43.

263. Ghisleni G, Kazlauckas V, Both FL, Pagnussat N, Mioranza S et al. Diphenyl diselenide exerts anxiolytic-like effect in Wistar rats: putative roles of GABA_A and 5HT receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 Aug 1; 32(6): 1508-15.
264. Whanger PD. Selenium and the brain: a review. *Nutr Neurosci* 2001; 4: 81-97.
265. Schweizer U, Schomburg L, Savaskan NE. The Neurobiology of Selenium: Lessons from Transgenic Mice. *J Nutr* 2004 Apr; 134(4): 707-10.
266. Kim H, Jhoo W, Shin E, Bing G. Selenium deficiency potentiates methamphetamine-induced nigral neuronal loss; comparison with MPTP model. *Brain Res* 2000; 862: 247-52.
267. Savaskan NE, Bräuer AU, Kühbacher M, Eyupoglu IY, Kyriakopoulos A et al. Selenium deficiency increases susceptibility to glutamate-induced excitotoxicity. *FASEB J* 2003 J; 17(1):112-4.
268. Chen J, Berry MJ. Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. *J Neurochem* 2003; 86: 1-12.
269. Cardoso BR, Ong TP, Jacob-Filho W, Jaluul O, Freitas MI, Cozzolino SM. Nutritional status of selenium in Alzheimer's disease patients. *Br J Nutr* 2010 Mar;103(6): 803-6.
270. Cadet JL. The potential use of vitamin E and selenium in parkinsonism. *Med Hypotheses*. 1986 May; 20(1): 87-94.
271. Janghorbani M, Martin RF, Kasper LJ et al. The selenite-exchangeable metabolic pool in humans: a new concept for the assessment of selenium status. *Amer J Clin Nutr* 1990; 51: 670-7.
272. Longnecker M, Taylor P, Levander O et al. Selenium in diet, blood and toenails in relation to human health seleniferous area. *Amer J Clin Nutr* 1991; 53: 1288-94.
273. Meltzer H, Norheim G, Loken EB, Holm H. Supplementation with wheat selenium induces a dose-dependent response in serum and urine of a Se-replete population. *Brit J Nutr* 1992; 67: 287-94.
274. Rayman M. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *Br J Nutr* 2004; 92: 557-73.
275. Whanger P, Butler J. Effects of various dietary levels of selenium as selenite or selenomethionine on tissue selenium levels and glutathione peroxidase activity in rats. *J Nutr* 1988; 118(7): 846-52.
276. World Health Organization. Trace elements in human nutrition and health.

Geneva: WHO Press, 1996. 361 p.

277. Brown KM, Arthur JP. Selenium, selenoproteins and human health: a review.
Public Health Nutr 2001 Apr; 4(2B): 593-9.

10. PUBLIKĀCIJU SARAKSTS PAR DARBĀ IZVĒLĒTO TĒMU

10.1. Publikācijas LZP Vispāratzīto recenzējamo zinātnisko izdevumu sarakstā iekļautā izdevumā

Patenti:

1. Voicehovskis V, Voicehovska J, Ancane G, Skesters A, Orlikovs G. Līdzeklis efektīvai augsta glutamāta līmeņa pazemināšanai asinīs (Preparation that effectively reduces high glutamate level in blood). Latvian Republic patent 2012 Jul 20; LV14461B.
2. Voicehovskis VV, Voicehovska JG, Ancane G, Skesters A, Orlikovs G. Preparation that effectively reduces high glutamate level in blood. International patent 2011 Sep; PCT/LV2012/000001.

Raksts pasaules mēroga citēšanas indeksu sarakstos (ISI u.c.) ietvertā izdevumā:

1. Voicehovskis VV, Ancane G, Voicehovska JG, Skesters A, Ancans A, Silova A, Ivascenko T, Micans J, Vaivads N, Umnova L. A Role of Oxidative Stress in Pathogenesis of Posttraumatic Stress Disorder in a Contingent of International Operations. Medicine, Lithuanian Medical Association, Lithuanian University of Health Sciences and Vilnius University 2011: 1-15 – iesniegts publikācijai.
2. Voicehovskis VV, Voicehovska JG, Skesters A, Ancane G, Silova A, Ivascenko T, Micans J., Vaivads N. Advances of Selenium Supplementation in Posttraumatic Stress Disorder Risk Group Patients (Возможности применения органического селена у пациентов с риском развития посттравматического стрессового расстройства). Biomed Khim 2012: 1-16 – pieņemts publikācijai.
3. Voicehovskis VV, Ancane G, Voicehovska JG, Ivanovs I, Skesters A, Ancans A, Silova A, Ivascenko T, Micans J, Vaivads N, Umnova L. Oxidative Stress Parameters in Posttraumatic Stress Disorder Risk Group Patients. Proc Latv Acad Sci 2012; 66: 1-17 – pieņemts publikācijai.
4. Умнова ЛМ, Орликов ГА, Войцеховская ЮГ, Волтнере ВК, Островский ЭК, Войцеховский ВВ. Сравнительное исследование оценки качества жизни и клинического панкреатического индекса у больных хроническим панкреатитом (Umnova LM, Orlikov GA, Voitsekhovskaia IuG, Voltnere VK,

Ostrovskis EK, Voitsekhovskiĭ VV. Comparative investigation of quality of life and clinical pancreatic index in patients with chronic pancreatitis). Ter Arkh 2011; 83(2): 61-3.

Tēzes pasaules mēroga citēšanas indeksu sarakstos (ISI u.c.) ietvertā izdevumā:

1. Voicehovskis V, Ancane G, Ivascenko T, Micans J, Skesters A, Vaivads N, Voicehovska J. Oxidative Stress Assessment in Case of Posttraumatic Stress Disorder in a Contingent of International Operations. J of Psychosomatic Research 2011 Jun; 70(6): 622.
2. Voicehovskis V, Ancane G, Voicehovska J, Umnova L, Skesters A. Posttraumatic stress disorder checklist military version in Latvian language. Eur Psychiatry 2011 Mar; 26(1): 1088.
3. Voicehovskis VV, Ancane G, Voicehovska J, Skesters A. The Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q), Latvian language version: study, validation, and quality of life measurement in Posttraumatic Stress Disorder risk patients. Int J of Psychophysiology 2010 Sep; 77(3): 276-7.
4. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T, Micans J, Skesters A, Vaivads N. Posttraumatic Stress Disorder Baseline Measurement at Latvian Contingent of International Operations. J of Psychosomatic Research 2010 Jun; 68(6): 675.

10.2. Starptautisko konferenču, kongresu, semināru, darba sanāksmju recenzēto referātu (*Proceedings*) izdevumi, konferences (kongresa) tēzes:

1. Войцеховскис В.В., Войцеховска Ю.Г., Шкестерс А., Анцане Г., Силова А., Иващенко Т., Мичанс Я., Вайвадс Н. К вопросу о нейропротективном действии селена при риске развития посттравматического стрессового расстройства. Donozologija-2012, 8th International Scientific Conferences Proceedings, St. Petersburg, Russia 2012 Dec 13-14: pieņemts publikācijai.
2. Voicehovskis VV, Voicehovska JG, Ancane G, Skesters A, Silova A, Ivascenko T, Micans J, Vaivads N. Stress-induced Neurodegeneration Prevention by Selenium. 8th European Masters in Anti-Aging Medicine Congress Proceedings, Paris, France 2012 Oct 12-14: 112.
3. Voicehovskis VV, Voicehovska JG, Ancane G, Skesters A, Silova A, Ivascenko T,

- Micans J, Vaivads N. Selenium as Neuroprotector in Posttraumatic Stress Disorder. International Conference Life Sciences Baltics 2012 Abstract book, Vilnius, Lithuania 2012 Sep 12-14:
4. Oxidative Stress in Pathogenesis of Posttraumatic Stress Disorder in a Contingent of International Operations. 1st Conference of the European Society for Cognitive and Affective Neuroscience Proceedings, Marseille, France 2012 May 9-12: 51.
 5. Voicehovskis VV, Ancane G, Voicehovska JG, Skesters A, Silova A, Ivascenko T, Micans J, Vaivads N. Neuroprotective Effect of Selenium in Posttraumatic Stress Disorder in Combats. International Conference in Pharmacology Abstract book, Riga, Latvia 2012 Apr 20-21: 64-5.
 6. Voicehovskis VV, Ancane G, Voicehovska JG, Skesters A, Silova A, Ivascenko T. Glutamate High Blood Level Reduction in Posttraumatic Stress Disorder Combats. International Symposium on Ionotropic Glutamate Receptors. Physiology, Pathology and Therapeutics - Materials, Valencia, Spain 2012 Feb 16-18: 19-20.
 7. Войцеховскис ВВ, Анцане Г, Иващенко Т, Шкестерс А, Войцеховска ЮГ, Силова А, Мичанс Я, Вайвадс Н. К вопросу о возможности профилактики посттравматического стрессового синдрома применением антиоксидантов как нейропротекторов. Donozologija-2011, 7th International Scientific Conferences Proceedings, St. Petersburg, Russia 2011 Dec 15-16: 156-7.
 8. Voicehovska J, Karpovs J, Umnova L, Orlikovs G, Voicehovska A, Janovska J, Voicehovskis V. Quality of Life in Arterial Hypertension Patients Treated by Fixed Combinations. 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus – Program & Abstracts, Paris, France 2011 Dec 1-4: 85.
 9. Voicehovskis V, Ancane G, Ivascenko T, Skesters A, Voicehovska J, Micans J, Vaivads N. Defense Methods Against Posttraumatic Stress Disorder Development in a Contingent of International Operations. 4th Annual Conference on Coping with Extreme Situations Abstracts, Prague, Czech Rep 2011 Nov 21-25: 88-9, Ierobežotas pieejamības informācija.
 10. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T, Skesters A, Voicehovska JG, Micans J, Vaivads N. Posttraumatic Stress Disorder Prevention in a Contingent of International Operations. V. Baltic Military Psychologists Conference, Riga, Latvia 2011 Oct 6-7: Ierobežotas pieejamības informācija.

11. Voicehovskis V, Ancane G, Ivascenko T, Micans J, Skesters A, Vaivads N, Voicehovska J. Oxidative Stress Assessment in Case of Posttraumatic Stress Disorder in a Contingent of International Operations. XIV Annual Scientific Meeting of EACLP Abstracts, Budapest, Hungary 2011 Jun 30-Jul 2: 219.
12. Войцеховский ВВ, Анцане Г, Иващенко Т, Шкестерс А. К вопросу о возможности оценки предрасположенности к Посттравматическому стрессовому синдрому участников Контингента международных операций. Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы клинической, социальной и военной психиатрии», посвященная 110-летию военной психиатрии, Scientific Conferences Proceedings, St. Petersburg, Russia 2011 Jun 9-10: 239.
13. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T. Predisposition to Posttraumatic Stress Disorder in Latvian Contingent of International Operations. The International Applied Military Psychology Symposium - IAMPS 2011, Vienna, Austria 2011 May 23-27: Ierobežotas pieejamības informācija.
14. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T, Micans J, Skesters A, Vaivads N, Voicehovska JG. The Role of Oxidative Stress in Pathogenesis of Posttraumatic Stress Disorder in a Contingent of International Operations. 15th Annual International "Stress and Behavior" Neuroscience and Biopsychiatry Conferences Proceedings, St. Petersburg, Russia 2011 May 16-20: 30-1.
15. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T, Skesters A. Epidemiology of Posttraumatic Stress Disorder in Latvian Contingent of International Operations. RSU 2010.g. X. zinātniskās konferences tēzes, Rīga, Latvija 2011 Apr 14-15: 114.
16. Voicehovskis VV, Ancane G, Voicehovska J, Umnova L, Skesters A. Posttraumatic Stress Disorder Checklist Military version in Latvian language. 19th European Congress of Psychiatry - EPA 2011, Vienna, Austria 2011 Mar 12-15, European Psychiatry, 2011 Mar; 26(1): 1088.
17. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T, Micans J, Skesters A, Vaivads N. Ocena zespołu stresu pourazowego w łotewskim kontyngencie w ramach działań międzynarodowych. Sztuka Leczenia, Instytut Psychologii Stosowanej Wyd. Zarządzania i Komunikacji Społecznej, Uniwersytet Jagielloński, Krakow, Poland 2011; XXII(1-2): 41-2, <http://www.sztukaleczenia.pl/?pid=publ&docid=267>.
18. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T, Micans J, Skesters A, Vaivads N. Posttraumatic Stress Disorder Assessment at Latvian Contingent of International

- Operations. International Conference „Psychosomatic aspects of therapy and recovery”, Abstr book, Warsaw, Poland 2011 Jan 22-23: 58.
19. Войцеховскис ВВ, Анцане Г, Войцеховска ЮГ, Шкестерс А. Методика оценки качества жизни у пациентов группы риска Посттравматического стрессового синдрома. *Donozologija-2010*, 6th Int Scient Conf Proceed, St. Petersburg, Russia 2010 Dec 16-17: 102-4.
 20. Voicehovskis VV, Ancane G, Voicehovska J, Skesters A. The Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q), Latvian language version: study, validation, and quality of life measurement in Posttraumatic Stress Disorder risk patients. 15th World Congress of Psychophysiology, Budapest, Hungary 2010 Aug 30-Sep 4, *Int J of Psychophysiology*, Elsevier 2010 Sep; 77(3): 276-7.
 21. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T, Micans J, Skesters A, Vaivads N. Posttraumatic Stress Disorder Baseline Measurement at Latvian Contingent of International Operations. XXVIII European Conference on Psychosomatic Research (ECPR), Innsbruck, Austria 2010 Jun 30-Jul 3, *J of Psychosomatic Research* 2010 Jun; 68(6): 675.
 22. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T, Micans J, Skesters A, Vaivads N. Selenium Deficiency at the Contingent of International Operations. 4th International FESTEM Symposium on Trace Elements and Minerals, St. Petersburg, Russia 2010 Jun 9-12, *Trace elements in Medicine* 2010 Jun; 11(2): 31.
 23. Voicehovskis VV, Ancāne G, Ancāns A, Draudiņa R, Ivaščenko T, Meistere L, Ostrovska I, Siņicka J, Šķesters A, Švarcs V, Utināns A, Užāns A, Vasiļevska M. Posttraumatiskā stresa sindroma bāzes līmeņa noteikšana Starptautisko Operāciju Kontingenta Latvijas dalībniekiem. *RSU 2010.g. 9. zinātniskā konference*, Tēzes, Rīga, Latvija 2010 Mar 18-19: 76.
 24. Войцеховскис ВВ, Анцанс А, Анцане Г, Бернхофс В, Войцеховска ЮГ, Курьяне Н, Лусе А, Мичанс Я, Островска И, Тарасова Э, Трачевска Т, Шкестерс А. Опыт создания Междисциплинарной рабочей группы изучения, комплексной оценки, разработки методов профилактики и реабилитации Посттравматического Стрессового синдрома у Контингента Международных Операций. *Donozologija-2009*, 5th International Scientific Conferences Proceedings, St. Petersburg, Russia 2009 Dec 17-18: 271-2.
 25. Voicehovskis VV, Ancane G, Skesters A. Oxidative Stress and Post-traumatic Stress Disorder in a Contingent of International Operations. The 51st International

- Military Testing Association Conferences Proceedings, Tartu, Estonia 2009 Nov 2-5: 77.
26. Войцеховскис ВВ, Анцанс А, Анцане Г, Бернхофс В, Войцеховска ЮГ, Курьяне Н, Лусе А, Мичанс Я, Островска И, Тарасова Э, Трачевска Т, Шкестерс А. Опыт создания Междисциплинарной рабочей группы изучения, разработки методов профилактики и реабилитации ПТСС у Контингента Международных Операций. 2nd Eastern European Psychiatric Congress Materials, Moscow, Russia 2009 Oct 27-30: 75-6.
27. Voicehovskis V, Ancane G, Skesters A. Oxidative stress as indicator of post-traumatic stress disorder in a contingent of international operations. 20th World Congress on Psychosomatic Medicine, Torino, Italy 2009 Sep 24-26, Panminerva Medica, Italy 2009 Sep; 51(3-1): 122.
28. Paškova V, Ancāne G, Švarcs V, Utināns A, Užāns A, Voicehovskis V. Psihiskās veselības aprūpe nacionālo bruņoto spēku struktūrā. 6. Latvijas Ārstu kongress, Tēzes, Rīga, Latvija, 2009 Jun 19-21: 67.
29. Voicehovskis VV, Ancāne G, Šķesters A. Oksidatīvā stresa indikatori posttraumatiskā stresa sindroma gadījumā starptautisko operāciju kontingenta latvijas dalībniekiem. 6. Latvijas Ārstu kongress, Tēzes, Rīga, Latvija 2009 Jun 19-21: 102.
30. Voicehovskis VV, Ancane G, Skesters A. Correction of Indicators of Oxidative Stress in Posttraumatic Stress Disorder at the Missions Contingent. XII. International Congress of IFPE, Book of abstracts, Vienna, Austria 2009 Apr 16-19: 140.
31. Voicehovskis VV, Ancāne G, Šķesters A. Oksidatīvā stresa rādītāju noteikšana posttraumatiskā stresa sindroma diagnosticēšanai starptautisko operāciju kontingenta dalībniekiem un to korekcija izmantojot antioksidantus. RSU 2009.g. 8. zinātniskā konference, Tēzes, Rīga, Latvija 2009 Apr 8-9: 76.
32. Войцеховский ВВ, Анцане Г, Шкестерс А. Коррекция показателей оксидативного стресса как проявления ПТСС у контингента международных операций. Donozologija-2008, 4th Int Scient Conf Proceedings, St. Petersburg, Russia 2008 Dec 18-19: 291-2.

11. DARBA APROBĀCIJA

11.1. Darba priekšizstāvēšana

RSU Psihosomatiskās medicīnas un psihoterapijas katedras un klīnikas paplašinātā sēdē, RSU Psihosomatiskās medicīnas un psihoterapijas klīnikā, Rīga, Latvijā, 17.04.2012.

11.2. Uzstāšanās zinātniskās konferencēs ar mutisku referātu

1. Voicehovskis V, Ancane G, Ivascenko T, Skesters A, Voicehovska J, Micans J, Vaivads N. Defense Methods Against Posttraumatic Stress Disorder Development in a Contingent of International Operations. 4th Annual Conference on Coping with Extreme Situations, Prague, Czech Rep, 2011 Nov 21-25.
2. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T, Skesters A, Voicehovska JG, Micans J, Vaivads N. Posttraumatic Stress Disorder Prevention in a Contingent of International Operations. V. Baltic Military Psychologists Conference, Riga, Latvia, 2011 Oct 6-7.
3. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T. Predisposition to Posttraumatic Stress Disorder in Latvian Contingent of International Operations. The International Applied Military Psychology Symposium - IAMPS 2011, Vienna, Austria, 2011 May 23-27.
4. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T, Micans J, Skesters A, Vaivads N, Voicehovska JG. The Role of Oxidative Stress in Pathogenesis of Posttraumatic Stress Disorder in a Contingent of International Operations. 15th Annual International "Stress and Behavior" Neuroscience and Biopsychiatry Conference, St. Petersburg, Russia, 2011 May 16-20.
5. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T, Skesters A. Epidemiology of Posttraumatic Stress Disorder in Latvian Contingent of International Operations. RSU 2010.g. X. Zinātn. konf., Rīga, Latvija, 2011 Apr 14-15.
6. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T, Micans J, Skesters A, Vaivads N. Posttraumatic Stress Disorder Assessment at Latvian Contingent of International Operations. International Conference „Psychosomatic aspects of therapy and recovery”, Warsaw, Poland, 2011 Jan 23-23.

7. Voicehovskis VV, Ancane G. The Quality of Life in Psychosomatic patients. Psychosomatic medicine in the health care system: Today and tomorrow, Latvian - German Scient. Seminar, Rīga, Latvija, 2010 Nov 27.
8. Voicehovskis VV, Ancāne G, Ancāns A, Draudiņa R, Ivaščenko T, Meistere L, Ostrovska I, Siņicka J, Šķesters A, Švarcs V, Utināns A, Užāns A, Vasiļevska M. Posttraumatiskā stresa sindroma bāzes līmeņa noteikšana Starptautisko Operāciju Kontingenta Latvijas dalībniekiem. RSU 2010.g. 9. zinātniskā konference, Rīga, Latvija, 2010 Mar 18-19.
9. Voicehovskis VV, Ancane G, Skesters A. Oxidative Stress and Post-traumatic Stress Disorder in a Contingent of International Operations. The 51st International Military Testing Association Conference, Tartu, Estonia, 2009 Nov 2-5: ID75.
10. Paškova V, Ancāne G, Švarcs V, Utināns A, Užāns A, Voicehovskis V. Psihiskās veselības aprūpe nacionālo bruņoto spēku struktūrā. 6. Latvijas Ārstu kongress, Tēzes, Rīga, Latvija, 2009 Jun 19-21.
11. Войцеховский ВВ, Анцане Г, Шкестерс А. О возможности использования показателей оксидативного стресса как индикаторов проявления ПТСС. Donozologija-2008, 4th International Scientific Conference, St. Petersburg, Russia, 2008 Dec 18-19.

11.3. Uzstāšanās zinātniskā konferencē ar stenda referātu

1. Войцеховскис В.В., Войцеховска Ю.Г., Шкестерс А., Анцане Г., Силова А., Иващенко Т., Мичанс Я., Вайвадс Н. К вопросу о нейропротективном действии селена при риске развития посттравматического стрессового расстройства. Donozologija-2012, 8th International Scientific Conference, St. Petersburg, Russia 2011 Dec 13-14: pieņemts publikācijai.
2. Voicehovskis VV, Voicehovska JG, Ancane G, Skesters A, Silova A, Ivascenko T, Micans J, Vaivads N. Stress-induced Neurodegeneration Prevention by Selenium. 8th European Masters in Anti-Aging Medicine Congress Proceedings, Paris, France 2012 Oct 12-14.
3. Voicehovskis VV, Voicehovska JG, Ancane G, Skesters A, Silova A, Ivascenko T, Micans J, Vaivads N. Selenium as Neuroprotector in Posttraumatic Stress Disorder. International Conference Life Sciences Baltics 2012, Vilnius, Lithuania 2012 Sep 12-14.

4. Voicehovskis VV, Voicehovska JG, Ancane G, Skesters A, Silova A, Ivascenko T, Micans J, Vaivads N. Oxidative Stress in Pathogenesis of Posttraumatic Stress Disorder in a Contingent of International Operations. 1st Conference of the European Society for Cognitive and Affective Neuroscience, Marseille, France 2012 May 9-15.
5. Voicehovskis VV, Ancane G, Voicehovska JG, Skesters A, Silova A, Ivascenko T, Micans J, Vaivads N. Neuroprotective Effect of Selenium in Posttraumatic Stress Disorder in Combats. International Conference in Pharmacology, Riga, Latvia 2012 Apr 20-21.
6. Voicehovskis VV, Ancane G, Voicehovska JG, Skesters A, Silova A, Ivascenko T. Glutamate High Blood Level Reduction in Posttraumatic Stress Disorder Combats. International Symposium on Ionotropic Glutamate Receptors. Physiology, Pathology and Therapeutics, Valencia, Spain 2012 Feb 16-17.
7. Войцеховскис ВВ, Анцане Г, Иващенко Т, Шкестерс А, Войцеховска ЮГ, Силова А, Мичанс Я, Вайвадс Н. К вопросу о возможности профилактики посттравматического стрессового синдрома применением антиоксидантов как нейропротекторов. Donozologija-2011, 7th Int Scient Conf, St. Petersburg, Russia 2011 Dec 15-16.
8. Voicehovska J, Karpovs J, Umnova L, Orlikovs G, Voicehovska A, Janovska J, Voicehovskis V. Quality of Life in Arterial Hypertension Patients Treated by Fixed Combinations. 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus, Paris, France 2011 Dec 1-4.
9. Voicehovskis V, Ancane G, Ivascenko T, Micans J, Skesters A, Vaivads N, Voicehovska J. Oxidative Stress Assessment in Case of Posttraumatic Stress Disorder in a Contingent of International Operations. XIV Annual Scientific Meeting of EACLP, Budapest, Hungary 2011 Jun 30-Jul 2.
10. Войцеховский ВВ, Анцане Г, Иващенко Т, Шкестерс А. К вопросу о возможности оценки предрасположенности к Посттравматическому стрессовому синдрому участников Контингента международных операций. Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы клинической, социальной и военной психиатрии», посвященная 110-летию военной психиатрии, St. Petersburg, Russia 2011 Jun 9-10.
11. Voicehovskis VV, Ancane G, Voicehovska J, Umnova L, Skesters A. Posttraumatic

- Stress Disorder Checklist Military version in Latvian language. 19th European Congress of Psychiatry - EPA 2011, Vienna, Austria 2011 Mar 12-15.
12. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T, Micans J, Skesters A, Vaivads N. Posttraumatic Stress Disorder Assessment at Latvian Contingent of International Operations. International Conference „Psychosomatic aspects of therapy and recovery”, Warsaw, Poland 2011 Jan 22-23.
 13. Войцеховскис ВВ, Анцане Г, Войцеховска ЮГ, Шкестерс А. Методика оценки качества жизни у пациентов группы риска Посттравматического стрессового синдрома. Donozologija-2010, 6th Int Scient Conf, St. Petersburg, Russia 2010 Dec 16-17.
 14. Voicehovskis VV, Ancane G, Voicehovska J, Skesters A. The Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q), Latvian language version: study, validation, and quality of life measurement in Posttraumatic Stress Disorder risk patients. 15th World Congress of Psychophysiology, Budapest, Hungary 2010 Aug 30-Sep 4.
 15. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T, Micans J, Skesters A, Vaivads N. Posttraumatic Stress Disorder Baseline Measurement at Latvian Contingent of International Operations. XXVIII European Conference on Psychosomatic Research (ECPR), Innsbruck, Austria 2010 Jun 30-Jul 7.
 16. Voicehovskis VV, Ancane G, Ivascenko T, Micans J, Skesters A, Vaivads N. Selenium Deficiency at the Contingent of International Operations. 4th International FESTEM Symposium on Trace Elements and Minerals, St. Petersburg, Russia 2010 Jun 9-12.
 17. Войцеховскис ВВ, Анцанс А, Анцане Г, Бернхофс В, Войцеховска ЮГ et al. Опыт создания Междисциплинарной рабочей группы изучения, комплексной оценки, разработки методов профилактики и реабилитации Посттравматического Стрессового синдрома у Контингента Международных Операций. Donozologija-2009, 5th Int Scient Conf, St. Petersburg, Russia 2009 Dec 17-18.
 18. Войцеховскис ВВ, Анцанс А, Анцане Г, Бернхофс В, Войцеховска ЮГ, Курьяне Н, Лусе А, Мичанс Я, Островска И, Тарасова Э, Трачевска Т, Шкестерс А. Опыт создания Междисциплинарной рабочей группы изучения, разработки методов профилактики и реабилитации ПТСС у Контингента

Международных Операций. 2nd Eastern European Psychiatric Congress, Moscow, Russia 2009 Oct 27-30.

19. Voicehovskis V, Ancane G, Skesters A. Oxidative stress as indicator of post-traumatic stress disorder in a contingent of international operations. 20th World Congress on Psychosomatic Medicine, Torino, Italy 2009 Sep 24-29.
20. Voicehovskis VV, Ancāne G, Šķesters A. Oksidatīvā stresa indikatori posttraumatiskā stresa sindroma gadījumā starptautisko operāciju kontingenta latvijas dalībniekiem. 6. Latvijas Ārstu kongress, Rīga, Latvija 2009 Jun 19-21.
21. Voicehovskis VV, Ancane G, Skesters A. Correction of Indicators of Oxidative Stress in Posttraumatic Stress Disorder at the Missions Contingent. XII. Int Congress of IFPE, Vienna, Austria, 2009 Apr 16-19.
22. Voicehovskis VV, Ancāne G, Šķesters A. Oksidatīvā stresa rādītāju noteikšana posttraumatiskā stresa sindroma diagnosticēšanai starptautisko operāciju kontingenta dalībniekiem un to korekcija izmantojot antioksidantus. RSU 2009.g. 8. Zinātn. konf., Rīga, Latvija 2009 Apr 8-9.
23. Войцеховский ВВ, Анцане Г, Шкестерс А. Коррекция показателей оксидативного стресса как проявления ПТСС у контингента международных операций. Donozologija-2008, 4th Int Scient Conf, St. Petersburg, Russia 2008 Dec 18-19.

12. PIELIKUMI

1. pielikums

Nacionālo bruņoto spēku Nodrošinājuma departamenta Medicīnas parvāldes atbalsta vēstule



LATVIJAS REPUBLIKAS AIZSARDZĪBAS MINISTRIJA
NACIONĀLO BRUŅOTO SPĒKU APVIENOTĀIS ŠTĀBS
NODROŠINĀJUMA DEPARTAMENTA
MEDICĪNAS PĀRVALDE

Krustabaznīcas ielā 9/11, Rīga, tālrunis 67071954, fakss 7071042

Rīgā

2009. gada 13. janvāris

Nr. 5

Rīgas Stradiņa universitātes
Psihosomatiskās medicīnas katedras
doktorantam
Dr. Vladimiram Voicehovskim

Par PTSS izpausmes noteikšanu

NBS AŠ J-4 departamenta Medicīnas pārvalde un Nodrošinājuma pavēlniecības Medicīniskā nodrošinājuma centrs atbalsta Jūsu piedāvātā pētījuma PTSS izpausmju noteikšanu NBS karavīriem – starptautisko operāciju dalībniekiem veikšanu un piedāvā to veikt Nodrošinājuma pavēlniecības Medicīniskā nodrošinājuma centrā pirmsmisijas un pēcmisijas veselības pārbaudēs šiem karavīriem.

Pielikumā NBS štāba priekšnieka rezolūcija.

Medicīnas pārvaldes priekšnieks
pulkvežleitnants

J. Mičāns

Sudrabiņš 67071945

RSU Ētikas komitejas lēmums

Veidlapa Nr E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel.67409137

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.miss.	teologs
2. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
3. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
4. Asoc. prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs
5. Professore Regīna Kleina	Dr.med.	patanatoms
6. Asoc. prof. Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs

Pieteikuma iesniedzējs: Vladimirs Voicehovskis
RSU Doktorantūras nodaļa

Pētījuma nosaukums: Starptautisko operāciju kontingenta dažu oksidatīva stresa rādītāju kā posttraumatisks stresa sindroma izpausmes noteikšana un korekcijas izmantojot antioksidantus.

Iesniegšanas datums: 14.12.2009.

Pētījuma protokols:

(X) Pētījuma veids: tiks veikta asins paraugu bioķīmijas analīzes un aptauja

(X) Pētījuma populācija: SOK (Starptautisko operāciju kontingents) 100 vienas misijas dalībnieki

(X) Informācija par pētījumu:

(X) Piekrišana dalībai pētījumā:

Citi dokumenti:

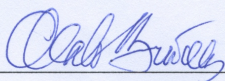
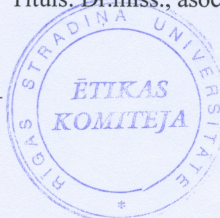
1. Darba autora CV
2. Aptaujas anketa
3. Nacionālo Bruņoto spēku Apvienotais štābs, Medicīnas pārvaldes priekšnieka pulkvežleitnanta piekrišana pētījuma veikšanai

Lēmums: piekrist biomedicīniskajam pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr.miss., asoc.prof.

Paraksts

Ētikas komitejas sēdes datums: 17.12.2009.

Validizēta PCL-M anketa latviešu valodā

PCL-M

Instrukcija: Zemāk - problēmu un sūdzību saraksts, kas reizēm parādās karavīriem kā atbilde uz saspringtu militāro pieredzi.

Lūdzu uzmanīgi izlasiet katru jautājumu, savu atbildi atzīmējiet ar „X”

- cik bieži pēdējā mēneša laikā Jūs saskārāties ar šo problēmu:

		Nekad	Reti	Riežēm	Bieži	Ļoti bieži
1.	Atkārtoties, trauksmainas <i>atmiņas, domas vai ainas</i> ar saspringtu militāro pieredzi?					
2.	Atkārtoties, trauksmaini <i>sapņi</i> par saspringtu militāro pieredzi?					
3.	Pēkšņas <i>sajūtas vai jūtas</i> it kā saspringta militārā pieredze <i>notikusi atkal</i> (it kā Jūs vēlreiz esiet to pārdzīvojis)?					
4.	Jūs jūtaties <i>ļoti satraukts</i> , kad <i>kaut kas atgādina</i> Jums par saspringtu militāro pieredzi?					
5.	Atzīmējiet <i>fiziskās reakcijas</i> (piemēram, sirdsklauves, izmaiņas elpošanā, svīšanu) kad <i>kaut kas atgādina</i> Jums par saspringtu militāro pieredzi?					
6.	Izvairaties <i>domāt vai runāt</i> par saspringtu militāro pieredzi vai izvairaties <i>izsaukt</i> ar to saistītās <i>sajūtas</i> ?					
7.	Izvairaties no <i>darbībām vai sarunām</i> , kas saistītas ar saspringtu militāro pieredzi vai izvairaties <i>izsaukt</i> ar to saistītās <i>sajūtas</i> ?					
8.	Nepatīkami <i>atcerēties</i> saspringtas militārās pieredzes <i>galvenos momentus</i> ?					
9.	Zudusi <i>interese</i> par lietām, kas Jums iepriekš darījušas prieku?					
10.	Jūs jūtaties <i>attālinājies vai nodalīts</i> no citiem cilvēkiem?					
11.	Jūs jūtaties <i>emocionāli vēss</i> vai nespējīgs saņemt savu tuvinieku mīlestību?					
12.	Jūtat it kā Jūsu <i>nākotne</i> tā vai citādi <i>nebūs ilga</i> ?					
13.	Problēmas ar <i>aizmigšanu</i> vai <i>ar miegu</i> ?					
14.	Jūtaties <i>sakaitināts</i> vai mēdz būt <i>niknuma uzliesmojumi</i> ?					
15.	Atzīmējiet <i>grūtības</i> ar uzmanības koncentrāciju?					
16.	Jūtaties “ <i>īpaši trauksains</i> ” vai “ <i>vienmēr mods</i> ”?					
17.	Jūtaties <i>nervozs</i> vai viegli uzbudinājams?					

Latvijas Republikas patents



LATVIJAS REPUBLIKA

Latvijas Republikas Patentu valde apliecina, ka

PATENTS

Nr. 14461

ir piešķirts saskaņā ar Latvijas Republikas Patentu likumu, pamatojoties uz ierakstu Valsts patentu reģistrā un ar šajā dokumentā uzrādītajiem izgudrojuma nosaukumu, autoru, īpašnieku, izgudrojuma aprakstu, zīmējumiem, pretenzijām un kopsavilkumu. Patents ir spēkā Latvijas Republikā 20 gadus no 15.09.2011., ja šis termiņš likumā paredzētā gadījumā nebeidzas agrāk.

Rīga

20.07.2012.

Patentu valdes
direktors

R. Bērziņš

LV 14461



LATVIJAS REPUBLIKAS
PATENTU VALDE

11 LV 14461 B

51 Int.Cl **A61K31/095**
A61K33/04
A61K31/355

19 Latvijas patents uz izgudrojumu
2007.g. 15.februāra Latvijas Republikas likums

12 **Īsziņas**

21 Pieteikuma numurs: P-11-117 22 Pieteikuma datums: 15.09.2011 41 Pieteikuma publikācijas datums: 20.01.2012 45 Patenta publikācijas datums: 20.07.2012	73 Īpašnieks(i): PAULA STRADIŅA KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES SLIMNĪCA, VSIA; Pilsuņu iela 13, Rīga LV-1002, LV; RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE; Dzirciema iela 16, Rīga LV-1007, LV 72 Izgudrotājs(i): Vladimirs VOICEHOVSKIS (LV), Jūlija VOICEHOVSKA (LV), Gunta ANCĀNE (LV), Andrejs ŠĶESTERS (LV), Grigorijs ORĻIKOVŠ (LV) 74 Pilnvarotais vai pārstavis: Ludmila IVANOVA; Dzirciema iela 16, Rīga LV-1007, LV
--	---

54 Virsraksts: **LĪDZEKLIS EFEKTĪVAI AUGSTA GLUTAMĀTA LĪMEŅA PAZEMINĀŠANAI ASINĪS**

57 Kopsavilkums: Izgudrojums attiecas uz medicīnas nozari. Piedāvātais līdzeklis ir kompozīcija, kas satur selēnu un E vitamīnu. Minētā kompozīcija pazemina glutamāta līmeni asinīs.

Starptautiskā patenta pretenzijas pieņemšanas paziņojums no *International Patent Cooperation Union*

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/LV2012/000001

ADVANCE E-MAIL**PCT**

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IVANOVA, Ludmila
Rīgas Stradiņa universitāte
Dzirčiema iela 16
LV-1007 Rīga
LETONIE

Date of mailing (day/month/year) 17 February 2012 (17.02.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference LI-RSU1	International application No. PCT/LV2012/000001

The applicant is hereby **notified** that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE et al (for all designated States except US)
VOICEHOVSKIS, Vladimirs et al (for US)

International filing date: 01 February 2012 (01.02.2012)
Priority date(s) claimed: 15 September 2011 (15.09.2011)
Date of receipt of the record copy by the International Bureau: 15 February 2012 (15.02.2012)

List of designated Offices:

AP: BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP: AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR

OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

ATTENTION: The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau. **In addition, the applicant's attention is drawn to:**

- time limits for entry into the national phase (see www.wipo.int/pct/en/texts/time_limits.html and *PCT Applicant's Guide*, National Phase, especially Chapters 3 and 4)
- requirements regarding priority documents (if applicable) (see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraph 5.070)

A copy of this notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Chamot Sophie
Facsimile No. +41 22 338 89 95	e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04

Form PCT/IB/301 (July 2010)

1/UFKQ9FAJMMHZ0