

РОЛЬ КОРТИЗОЛУ У ВПЛИВІ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА НАСТРІЙ

Показано, что у женщин детородного возраста с хронической эндокринно-гинекологической патологией изменения настроения различного характера (депрессия или раздражительность), отмеченные при поступлении на курорт Трускавец в 46% случаев, сопровождаются гиперкортизолиемией, соизмеримой с мерой дистимии. Нормализация настроения под влиянием курсового приема биоактивной воды Нафтуса ассоциируется с нормализацией уровня кортизола. Выявлена связь кортизола с уровнем CD8⁺, но не CD4⁺-лимфоцитов.

ВСТУП

Дослідженнями трускавецької наукової школи бальнеології показано, що бальнеотерапія на курорті, основу якої складає пиття біоактивної води Нафтуса, сприятливо впливає на дисфункцію нейроендо-кринно-імунного комплексу, що, своєю чергою, зумовлює поліпшення загального клінічного стану пацієнтів [1,5,6,9,11]. Одним із критеріїв останнього є настрої, проте вплив на нього бальнеотерапії досі не вивчався, хоча на емпіричному рівні поліпшення настрою відзначають як лікарі, так і пацієнти.

Аналіз літератури привів нас до припущення, що одним із саногенетичних механізмів цього явища можуть бути цитокіни (інтерлейкіни, інтерферони тощо). Відомо, що крім імунно- і ендокринорегуляторних властивостей, усі цитокіни мають виражені психо- і нейротропні властивості, що визначається наявністю цитокінових рецепторів у тканинах ЦНС. При інтрацеребровентрикулярному введенні ІЛ-2 тваринам значно збільшувалася концентрація серотоніну в гіпокампі, вміст вільного кортикостерону, піднімалася температура тіла і з'являлися симптоми депресії. У схожому експерименті введення ІЛ-2 приводило до дворазового збільшення вмісту АКТГ і чотириразового збільшення вмісту кортикостерону в плазмі лабораторних тварин. Це супроводжувалось аналгетичним ефектом, що частково блокувався антитілами до опіоїдів. Введення ІЛ-1 індукувало повільний сон, секрецію адренкортикальних і гонадокортикальних гормонів і збільшувало моноамінергічну активність нейронів у лабораторних тварин. Одним з найбільш могутніх активаторів гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи (ГГАС) є ІЛ-6. Підшкірне введення ІЛ-6 здоровим добровольцям спочатку підвищує в крові рівень АКТГ, а потім і кортизолу. На відміну від ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, які стимулюють ГГАС, інтерферон ІФ-α має модулюючу активність. Периферійне введення ІФ-α викликало загальну втому і погіршення сну у піддослідних. Схожі результати були продемонстровані для тип-2-цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10 і ІЛ-13 при їх інтрацеребровентрикулярному введенні лабораторним тваринам. Було показано також, що тип-2-цитокіни (ІЛ-4 і ІЛ-10) є більш могутніми індукторами секреції проенкефаліну периферійними клітинами людини в порівнянні з тип-1-цитокінами (ІЛ-2 і ІФ-γ) [огляд: 10].

Підвищений вміст ІЛ-1, ІЛ-6 і ІФ-γ було виявлено в сироватці неврологічних хворих з різного виду депресивними синдромами [12]. Антидепресивна терапія може приводити до зниження рівня ІЛ-6 у периферійній крові [13]. З іншого боку, імунотерапія з використанням ІФ-α, ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-6 і TNF-α у хворих на хронічні вірусні інфекції приводила до розвитку симптомів тривоги, психозу і депресії [15,16].

В останні роки велика увага приділяється вивченню ролі кортикоадреналової системи в регуляції тип-1/тип-2-цитокінового балансу. Був показаний двоїстий ефект кортикостероїдів на тип-1- і тип-2-імунні реакції. Гноблення мітогеніндукованої продукції ІЛ-2 і зниження лімфоцитарної чутливості до глюкокортикоїдів (ГК) на тлі підвищеного вмісту кортизолу в слині спостерігалися в осіб, котрі доглядають за лежачими важкими хворими. Знижена секреція ІЛ-2 була відзначена у ФГА-індукованих культурах клітин, отриманих від хворих хворобою Кушинга. Обробка гідрокортизоном клітинних культур крові добровольців, підданих довгостроковій гіпокінезії, приводила до зниження кількості Т-гелперів, що експресують поверхневий рецептор до ІЛ-2 (CD4⁺CD25⁺). При цьому вірогідно збільшився вміст Т-супресорів, що експресують CD25⁺. Знижена концентрація ІЛ-2 при підвищеному вмісті ІЛ-4 і ІЛ-10 у плазмі крові була

відзначена у ВІЛ-інфікованих хворих, клітини яких володіли нормальною афінністю ГК рецепторів. Зворотна картина в розподілі цитокінів спостерігалася в хворих зі зниженої афінністю ГК-рецепторів. Знижена мітогеніндукована секреція ІЛ-2, ІФ- γ і TNF- α у культурі клітин крові на тлі підвищеного вмісту АКТГ, кортизолу і β -ендорфіну була зареєстрована в бігунів на марафонську дистанцію відразу ж після фінішу і через 1 год після закінчення забігу. Достовірна негативна кореляційна залежність була виявлена між концентрацією кортизолу в сечі і вмістом Т-клітинних субпопуляцій після лікування дексаметазоном. Лікування кортикостероїдами хворих на розсіяний склероз під час гострого рецидиву підвищує рівні цитокінів типу 2 і редукує - типу 1. Кортизол пригнічує продукцію ІЛ-12 моноцитами й у такий спосіб впливає на тип-1/тип-2-баланс на початкових стадіях цитокінового каскаду. Ці результати підтверджуються даними, що вказують на пригнічення дексаметазоном секреції ІЛ-12 у ЛПС-стимульованій культурі моноцитів [огляд:10].

Виходячи із викладеного, ми поставили перед собою мету прослідкувати сумісну динаміку рівнів настрою, кортизолу, а також лімфоцитів як джерела цитокінів.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням знаходились 143 жінки репродуктивного віку, котрі лікувались на курорті Трускавець з приводу хронічного холециститу в фазі ремісії на тлі гінекологічно-ендокринної патології (фіброміома, мастопатія, полікістоз яєчників, гіперплазія щитовидної залози). При поступленні і після завершення курсового вживання біоактивної води Нафтуса за стандартною методикою оцінювали настрої за 7-бальною шкалою: норма - 0, депресія - від -1 до -3, дратівливість - від +1 до +3. Разом з тим, визначали вміст в плазмі кортизолу (імуноферментним методом [4]) та субпопуляцій Т-лімфоцитів з фенотипами CD3⁺CD8⁺ і CD3⁺CD4⁺ (методом моноклональних антитіл [5]).

Референтні показники отримані при обстеженні 30 здорових жінок аналогічного віку.

Цифровий матеріал оброблено методом варіаційної статистики за програмою Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При поступленні нормальний настрої констатовано лише у 53% пацієнтів, натомість у 34% мала місце депресія (помірна - у 22%, виражена - у 12%), а ще у 13% відзначено прояви дратівливості (табл. 1). Останні супроводжувалися підвищенням рівня кортизолу до 145% відносно середньої норми (СН). Проте аналогічна гіперкортизолемія (142% СН) виявлена і у осіб з вираженою депресією. Водночас помірна депресія асоціюється з верхньопограничним рівнем кортизолу (125% СН).

Таблиця 1. Варіанти впливу курсового пиття Нафтусі на настрої та супутні зміни кортизолемії і субпопуляцій Т-лімфоцитів

n	Показ- ник	Настрої, балів			Кортизол, мкг/л			CD8-лімфоцити, %			CD4-лімфоцити, %		
		П	К	Е	П	К	Е	П	К	Е	П	К	Е
17	X m	-2,53 0,12*	-0,35 0,15	+2,18 0,09 [#]	234 9*	211 5*	-23 11 [#]	20,5 0,9*	22,7 1,4	+2,3 1,1 [#]	24,0 0,9*	24,3 0,9*	+0, 3 0,9
32	X m	-1,63 0,16*	-0,63 0,16	+1 0 [#]	206 10*	194 8*	-12 8	22,1 1,3*	22,8 1,1	+0,7 1,3	25,1 0,9*	24,4 0,7*	-0,7 0,8
76	X m	0 0	0 0	0 0	218 4*	209 4*	-9 5	22,1 0,8*	22,1 0,7*	0,0 0,7	26,8 0,6	24,8 0,5*	-1,9 0,5 [#]
18	X m	+2,11 0,18*	+0,94 0,19*	-1,17 0,09 [#]	240 12*	212 8*	-28 9 [#]	23,0 1,4	23,0 1,8	0,0 1,4	25,4 1,1*	24,4 0,8*	-1,0 0,6
30	X m	0 0	-1÷+1		165 8	80÷250 C _v =0,258		24,8 0,5	20÷30 C _v =0,100		29,1 1,0	18÷40 C _v =0,189	

Примітки. 1. Показники, значуще відмінні від нормальних, позначені *.

2. Ефект (Е) бальнеотерапії - середня прямих різниць між кінцевими (К) і початковими (П) показниками.

3. Для нормальних показників приведені середні та крайні значення, а також коефіцієнти варіації (C_v).

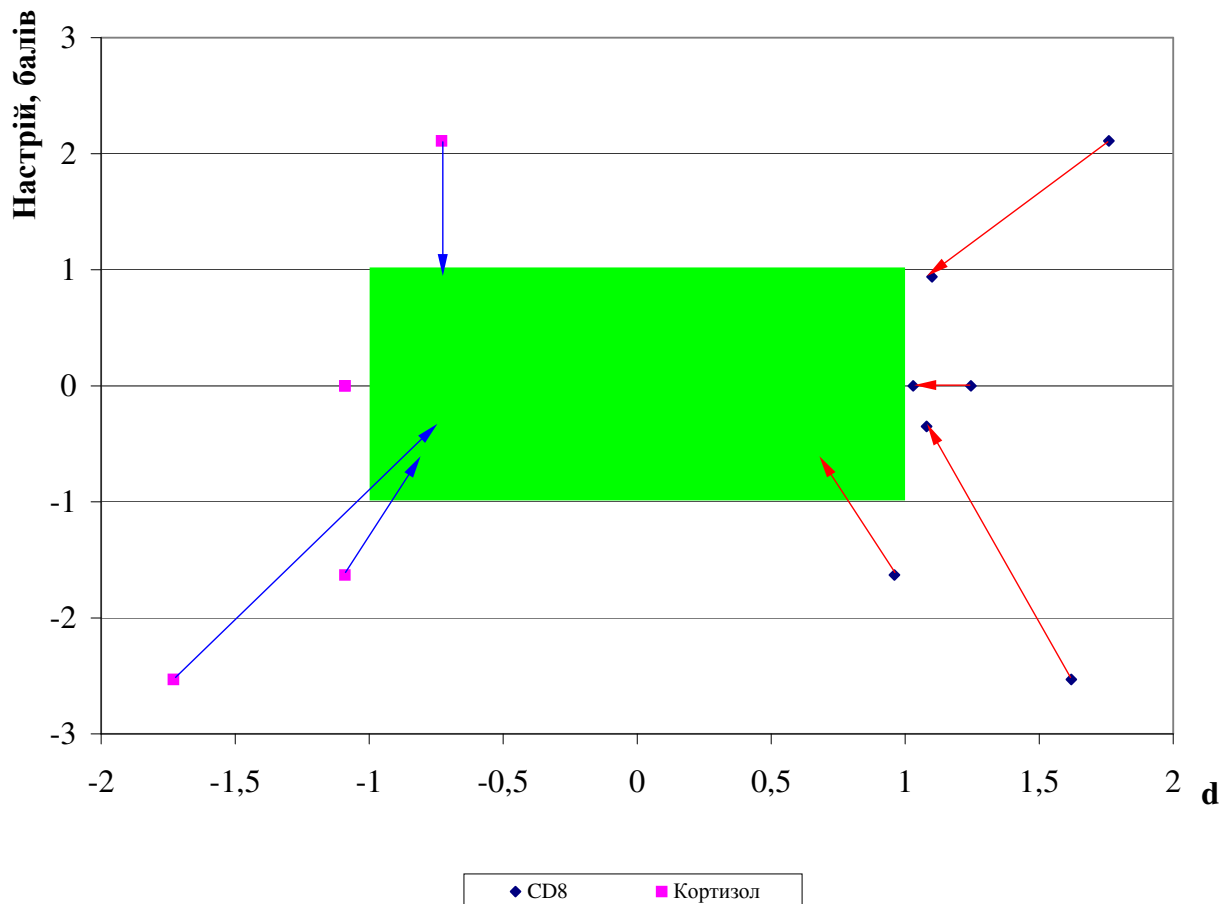
Разом з тим, аналогічний рівень кортизолу (132% СН) зареєстровано також у жінок з нормальним настроєм. Отже, дистимія (виражене відхилення настрою від норми) асоційована лише із значущим відхиленням від середньої норми рівня кортизолу плазми.

Причиною депресії може бути гіперпродукція цитокінів (IL-1, TNF- α , IF- γ) макрофагами, стимульованими естрогенами [3]. Позаяк виявлений трускавецькими ученими низький коефіцієнт атерогенності у іншого контингенту пацієнтів курорту - ліквідаторів аварії на ЧАЕС [9] є непрямим свідченням їх естрогенізації, зрозумілим стає механізм характерної для цих осіб депресії, яка супроводжується невмотивованою тривогою, апатією, сонливістю, погіршенням пам'яті, підвищеною втомлюваністю, м'язевою слабкістю. Перелічені симптоми об'єднують у так званий "синдром підвищеної втомлюваності" (синонім: нейро-імуно-ендокринний синдром), який, своєю чергою, на думку Дранника Г.Н. [3], є етапом розвитку "синдрому хронічної втоми і імунної дисфункції", характерною ознакою якого є хронічна втома, неспідлегла відпочинку, що приводить врешті-решт до значного зниження розумової і фізичної працездатності.

Депресія супроводжувалась зниженням рівня Т-кілерів: до 83% СН - виражена і до 89% СН - помірна. Проте аналогічний рівень Т-кілерів виявлено і у жінок з ейтимією. Натомість у випадках ейфорії вміст даної субпопуляції лімфоцитів знаходився в нижній зоні норми.

Якщо прийняти за діапазон норми односигмальне відхилення від середньої, прийнятої за 0, і перерахувати початкові і кінцеві актуальні величини аналізованих показників у індекси d [11], то сумісна динаміка під впливом бальнеотерапії настрою, кортизолемії і рівня Т-кілерів може бути візуалізована на рис. 1. Видно, що нормалізація настрою асоційована з мінімізацією чи нормалізацією підвищених рівнів кортизолу з одного боку та знижених рівнів Т-кілерів - з іншого боку, тоді як стабільно нормальний настрій поєднується з відсутністю динаміки обидвох цих параметрів.

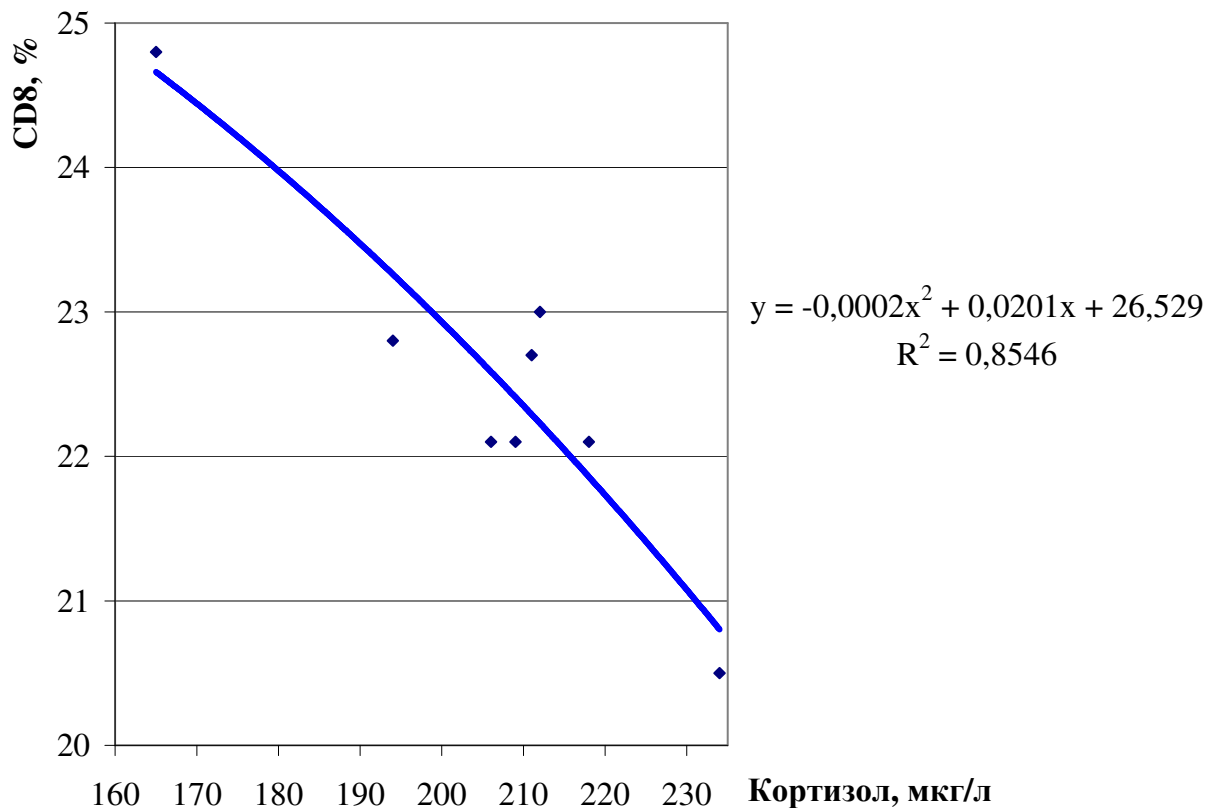
Рис. 1. Варіанти сумісних змін внаслідок бальнеотерапії настрою, кортизолемії та рівня CD8-лімфоцитів



Візуальне враження про реципрокність між рівнями кортизолу і CD8⁺-лімфоцитів підтверджується кореляційним аналізом (рис. 2). Натомість стосовно CD4⁺-лімфоцитів зв'язки як кортизолу, так і рівня настрою не простежуються.

Саме тут доречно згадати дані, що підвищення рівня кортизолу плазми у студентів, зумовлене академічним стресом, поєднується, з одного боку, з редукцією проліферації лімфоцитів, продукції IL-2, вмісту CD19⁺-лімфоцитів, а з іншого боку - з несприятливими психологічними показниками (Profile of Mood States), тобто стану емоцій і настрою. Разом з тим, за даних умов відносний вміст CD16⁺-лімфоцитів не відрізнявся від базальних [14].

Рис. 2. Залежність між рівнем в плазмі кортизолу та вмістом в крові CD8-лімфоцитів



Відома підлеглисть психічним порушенням натуральної кілінгової функції імунної системи. Так, пацієнти в стані депресії демонструють низьку активність НК-клітин, яка інверсно корелює з інтенсивністю депресії і може бути реверсована селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну в поєднанні із клінічним покращенням. Цей феномен відсутній у пацієнтів з шизофренією і паркінсонізмом, в котрих не спостерігається редукція НК-активності, а отже, не може бути продемонстрований ефект на НК-клітини під час специфічного лікування блокаторами чи агоністами допаміну. Отже, зниження активності натуральних кіллерів зумовлене порушеннями в серотонін-, але не допамінергічних шляхах ЦНС [17]. В цьому світлі по-новому бачиться старий факт, що розвиток загальної адаптаційної реакції (ЗАР) активації передуює покращенню психічного стану хворих на шизофренію, маніакально-депресивний психоз, інволюційний психоз, неврози, вторинні енцефаліти. Адже одним із головних проявів ЗАР активації є зниження рівня глюкокортикоїдів [2].

Аналіз літератури дає нам підставу припустити, що біоактивна вода Нафтуся як адаптоген знижує підвищений рівень кортизолу, тобто чинить стреслімітуючу дію, що, своєю чергою, сприяє нормалізації чи мінімізації імунодисфункції, зокрема порушення вивільнення цитокінів, а отже, і їх психотропних ефектів. У підсумку мінімізуються чи нормалізуються порушення настрою, асоційовані з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу.

ВИСНОВОК

Показано, що в жінок дітородного віку з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією зміни настрою різного характеру (депресія чи дратівливість), відзначені при надходженні на курорт Трускавець у 46% випадків, супроводжуються гіперкортизолемією, співрозмірною з мірою дистимії. Нормалізація настрою під впливом курсового прийому біоактивної води Нафтуса асоціюється з нормалізацією рівня кортизолу. Виявлено зв'язок кортизолу з рівнем CD8⁺, але не CD4⁺-лімфоцитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бульба А.Я. Дисфункция нейро-эндокринной и иммунной систем, метаболизма и гемостаза, обусловленная неблагоприятными экологическими влияниями, и ее восстановление на курорте Трускавец: Дис. ... д-ра мед. наук в форме научного доклада / Ин-т регенеративной биомедицины РАЕН.- М., 2009.- 196 с.
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия.- М.: Имедис, 1998.- 654 с.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.- Одеса: АстроПринт, 1999.- 604 с
4. Инструкции по применению набора реагентов для иммуноферментного определения кортизола в сыворотке крови человека.- СПб.: ЗАО "Алкор Био" , 2000.- 11 с.
5. Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.- Львів, 2002.- 173 с.
6. Попович І.Л. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на пристосувально-захисні системи осіб з дизадаптовом та імунодисфункцією // Медична гідрологія та реабілітація. -2009.-7, №2.-С. 71-87.
7. Попович І.Л., Бариліак Л.Г. Вплив курсового вживання біоактивної води Нафтуса на рівень стресу у жінок з ендокринно-гінекологічною патологією // Медична гідрологія та реабілітація. -2009.-7, №3.-С. 100-118.
8. Попович І.Л. Концепція нейроендокринно-імунного комплексу (обзор) // Медична гідрологія та реабілітація. -2009.-7, №3.-С. 9-18.
9. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту / І.Л.Попович, І.С.Флюнт, О.І.Алексєєв та ін.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 192 с.
10. Учакин П.Н., Учакина О.Н., Тобин Б.В., Ершов Ф.И. Нейроэндокринная иммуномодуляция // Вестн. Росс АМН.- 2007.-№9.- С.26-32.
11. Чернобыль, пристосувально-захисні системи, реабілітація / Костюк П.Г., Попович І.Л., Івасівка С.В. та ін.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- 348 с.
12. Dentino A. N., Pieper C. F., Rao M. K. et al. Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community // J. Am. Geriatr. Soc.- 1999.- 47 (1).- P. 6-12.
13. Frommberger U. F., Bauer J., Haselbauer P. et al. Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia, comparison between the acute state and after remission // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.- 1997.- 247 (4).- P. 228-233.
14. Guidi L., Tricerri A., Vangeli M. et al. Neuropeptide Y plasma levels and immunological changes during academic stress //Neuropsychobiology.-1999.-40, №4.-P.188-195.
15. Kalyoncu O. A., Tan D., Mirsal H. et al. Major depressive disorder with psychotic features induced by interferon-alpha treatment for hepatitis C in a polydrug abuser // J. Psychopharmacol.- 2005.- 19 (1).- P. 102-107.
16. Maddock C., Baita A., Orru M.G. et al. Psychopharmacological treatment of depression, anxiety, irritability and insomnia in patients receiving interferon-alpha: a prospective case series and a discussion of biological mechanisms // J. Psychopharmacol.-2004.-18 (1).-P. 41-47.
17. Mizruchin A., Gold I., Krasnov I. et al. Comparison of the effects of dopaminergic and serotonergic activity of the immune system //J. Neuro-immunology.-1999.-101, №2.-P.201-204.

L.M. VELYCHKO, S.V. RUZHYLO, O.O. ZAKUSSYLO, M.M. HUSYCHAK-SAMOJLICH

ROLE OF CORTISOL BY INFLUENCE OF BIOACTIVE WATER NAFTUSSYA ON MOOD

Is shown, that at the women of reproductive age with chronic endocrine and gynecological pathology of change of mood of various character (depression or irritability), marked at receipt on spa Truskavets in 46 % of cases, are accompanied hypercortisolemia, commensurable with a measure dysthymia. The normalization of mood under influence of course drinking of bioactive water Naftussya associates with normalization of cortisol level. The connection cortisol with a level of CD8⁺, but not CD4⁺-lymphocytes is revealed.

Кафедра реабілітації і нетрадиційної медицини Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; кафедра здоров'я людини Дрогобицького державного педагогічного університету ім. І. Франка; ЗАТ СГК "Дніпро-Бескид", Трускавець

Дата поступлення: 05.12.2009 р.