

-4147

doi:10.25143/prom-rsu\_2012-21\_pdk



RĪGAS STRADIŅA  
UNIVERSITĀTE

Vladimirs Voicehovskis

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

Promocijas darba kopsavilkums  
Zinātnes apakšnozare – veselības aprūpe

Rīga, 2012

PAX-4147

737476



RĪGAS STRADIŅA  
UNIVERSITĀTE

Vladimirs Voicehovskis

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

Promocijas darba kopsavilkums

Zinātnes apakšnozare – veselības aprūpe

RĪGA, 2012

Promocijas darbs izstrādāts:

Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) Psihosomatiskās medicīnas  
un psihoterapijas katedrā

Darba zinātniskie vadītāji:

*Dr. med.* asociētā profesore **Gunta Ancāne**,  
RSU Psihosomatiskās medicīnas un psihoterapijas katedras vadītāja

*Dr. biol.* asociētais profesors **Andrejs Šķesters**,  
RSU Bioķīmijas laboratorijas vadītājs

Darba zinātniskais konsultants:

*Dr. biol.* profesors **Uldis Teibe**, RSU Fizikas katedra

Oficiālie recenzenti:

*Dr. habil. med.* profesors **Jānis Vētra**,  
RSU Anatomijas un antropoloģijas institūts

*Dr. med.* profesore **Liāna Pļaviņa**, Latvijas Nacionālās aizsardzības  
akadēmijas Aizsardzības zinātniskās pētniecības centrs

*Dr. habil. med.* profesors **Arūnas Savickas**,  
Lietuvas Veselības zinātņu universitātes Zāļu tehnoloģijas un sociālās  
farmācijas katedras vadītājs, Kauņa, Lietuva

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2012. gada 3. decembrī plkst. 14.00 RSU  
Teorētiskās medicīnas Promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā  
16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un mājas lapā: [www.rsu.lv](http://www.rsu.lv)

Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda projekta "Atbalsts doktorantiem studiju  
programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei RSU" finansiālu atbalstu.



Promocijas padomes sekretāre:

*Dr. habil. med.* profesore **Līga Aberberga-Augškalne**

# SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI.....	4
IEVADS .....	5
1. DARBA AKTUALITĀTE.....	6
2. DARBA PLĀNOJUMS .....	11
2.1. Darba mērķis .....	11
2.2. Darba uzdevumi .....	11
2.3. Darba hipotēzes.....	11
2.4. Darba zinātniskā novitāte .....	12
2.5. Darba struktūra un apjoms .....	12
3. DARBA METODOLOĢIJA.....	13
3.1. Mērķa populācija, populāciju grupējums .....	13
3.2. Datu iegūšanas metodes .....	14
3.2.1. Klīniskā izmeklēšana – PTSS diagnostika .....	14
3.2.2. Klīniskā izmeklēšana – asins analīzes:.....	18
3.3. Pētījuma uzbūve laikā .....	20
3.4. Datu statistiskās analīzes metodes.....	20
3.5. Materiāli tehniskais nodrošinājums.....	20
4. DARBA REZULTĀTI.....	21
5. DISKUSIJA .....	25
6. SECINĀJUMI.....	32
6.1. Darba praktiskā nozīme.....	32
6.2. Praktiskās rekomendācijas .....	33
7. PATEICĪBAS.....	34
7.1. Interēšu konfliktu izvērtēšana .....	34
8. IZMANTOTĀ LITERATŪRA.....	36
9. PUBLIKĀCIJU SARAKSTS PAR DARBĀ IZVĒLĒTO TĒMU .....	44
9.1. Publikācijas LZP Vispāratzīto recenzējamo zinātnisko izdevumu sarakstā iekļautā izdevumā.....	44
9.2. Starptautisko konferenču, kongresu, semināru, darba sanāksmju recenzēto referātu ( <i>Proceedings</i> ) izdevumi, konferences (kongresa) tēzes .	46
10. DARBA APROBĀCIJA .....	52
10.1. Darba priekšizstāvēšana .....	52
10.2. Uzstāšanās zinātniskās konferencēs ar mutisku referātu.....	52
10.3. Uzstāšanās zinātniskā konferencē ar stenda referātu .....	54

## DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

- AK - Apvienotā Karaliste (angl. *The United Kingdom*)  
AO - antioksidanti  
AOS - antioksidatīvā sistēma  
ASV - Amerikas Savienotās Valstis (angl. *The United States of America*)  
BL - bāzes līmenis  
DSM - Mentālo traucējumu diagnostikas un statistikas rokasgrāmata (angl. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV-TR* izd.)  
ET - eksaitotoksicitāte  
GLU - glutamāts  
GPx - glutaciona peroksidāze  
GSH - glutations  
GSSG - glutaciona reduktāzes oksidēts glutations  
IR - saslimstības koeficients (angl. *Incidence Rate*)  
LP - lipīdu peroksidācija  
MDA - malondialdehīds  
MUM - miera uzturēšanas misija  
NADP+ - oksidēts NADPH  
NADPH - nikotinamīda adenīna dinukleotīda fosfāts  
NMDA - *N*-metil-*D*-aspartāts  
OS - oksidatīvais stress  
PCL - PTSS anketa (angl. *Posttraumatic Stress Disorder Checklist*)  
PCL-M - PTSS anketas militārā versija  
PI - placebo  
PR - izplatības līmenis (angl. *Prevalence Rate*)  
PTSS - posttraumatiskais stresa sindroms  
RR - reakcijas indekss (angl. *Response Rate*)  
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 ieilgusi 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: ilūzijas, pastāvīga izvairīšanās no stimuliem, kas saistīti ar traumām, kā arī vispārējs emocionāls nejutīgums, 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 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 pavada 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. Eksaitotoksitātīvās 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



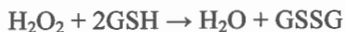
neironālas reakcijas rezultātā ir ļoti svarīgi un nozīmīgi.

Oksidatīvā stresa intensitāte dažos pētījumos tiek vērtēta pēc malondialdehīda (MDA) līmeņa asins plazmā. MDA ir viens no biežāk izmantotajiem lipīdu peroksidācijas indikatoriem [19, 20, 21]. Brīvie radikāļi (BR) un aktīvās skābekļa formas (ASF), ierosinot un tālāk eskalējot lipīdu peroksidācijas 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, spējīgs izsaukt 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.

Glutaciona 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 glutationu (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<sub>2</sub>)–CH<sub>2</sub>–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 dažādās dabas 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 atzīmē, 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 stāvokī. Augstas Se devas var samazināt letalitāti slimniekiem ar sepsi [28]. Pēc AO stāvokļa rādītājiem var prognozēt slimības gaitu un iespējamo iznākumu [29].

Ir problemātiski izmantot dažādus preparātus PTSS profilaksei misijas apstākļos. Ņemot vērā AO preparātu pielietošanas specifiku misijas apstākļos, AO jāatbilst sekojošām prasībām:

- a) tiem jābūt maksimāli fizioloģiskiem, tas ir, identiskiem organismā notiekošajiem procesiem. Preparātu nefizioloģiskums var provocēt

- uzvedības rezultātu neprognozējamību, kas izjauks organisma funkcionēšanas dabīgos rādītājus;
- b) tiem nedrīkst būt nekādu blakņu uz intelektuālo, veģetatīvo un motoro sfēru, kas varētu būtiski traucēt SOK profesionālo pienākumu izpildi;
  - c) AO preparātam jābūt tabletētam, kas nodrošinātu iespēju SOK pašiem tos lietot;
  - d) 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 izsmeļošas ziņas par SOK PTSS problēmu. Pētot šīs zinātniskās publikācijas, tika konstatētas sekojošas 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. DARBA PLĀNOJUMS**

### **2.1. Darba mērķis**

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

### **2.2. 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.

### **2.3. Darba hipotēzes**

1. Pastāv ticama savstarpēja sakarība starp OS rādītājiem, saslimstību ar PTSS un PTSS simptomātiskas 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 (PTSS).

## **2.4. 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.

## **2.5. 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 5 pielikumiem. Izmantotās literatūras sarakstā ir 277 literatūras avots.

### 3. 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 Nacionālo bruņoto spēku Militārās medicīnas centru.

Pētījuma protokols, vienošanas protokols un līdzdalības protokols saskaņots ar Nacionālo bruņoto spēku Militārās medicīnas centru, atbilst Helsinku Deklarācijas humāniem principiem medicīnā un ir apstiprināts ar RSU Ētikas komisijas lēmumu E-9(2), 17.12.2009.

#### 3.1. 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. 3.1. tab.

3.1. 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

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

## 3.2. Datu iegūšanas metodes

### 3.2.1. 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 / nejutīgums: pastāvīga izvairīšanās no stimuliem, kas saistīti ar traumu un vispārējās reakcijas jutīguma 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 diagnostisks 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 progresa 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 [32].

Diagnostiskās procedūras metodes:

- 1) noteikt, vai indivīds atbilst DSM simptomu kritērijiem, t. i., 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.

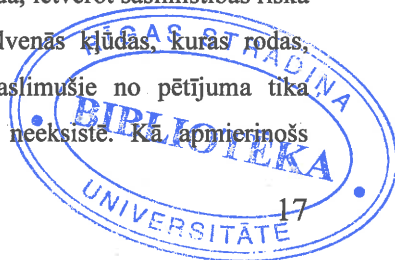
1. un 2. metodes kombinēšana tiek izmantota, lai nodrošinātos, ka personai ir augsta simptomātikas smaguma pakāpe, kā arī vajadzīgo simptomu aina, ko nosaka DSM. Mēģinot noteikt galīgo vai samazinot pseidopozitīvo diagnozi, jāaplūko augstākais robežpunkts; punktu skaits 40 tiek uzskatīts par pozitīvu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

Uz iegūto datu bāzes tika noteikti galvenie epidemioloģiskie saslimstības biežuma rādītāji [33]:

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 “riskā laiku”. Katrai personai noteiktā dalībnieku grupā saslimšanas risks ir laiks, kurā šī persona pieder pētāmajai grupai un kurā tai nav notekta 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. Dalot saslimšanas gadījumu skaitu ar riska 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 riska laika koeficientu formulā, mēs ņenam 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 dalībnieku grupas 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 [34].

### 3.2.2. 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) lipīdu peroksidācijas 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 reducēšanas 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 [35].

Asinīs tika noteikts antioksidatīvo enzīmu – glutationa peroksidāzes (GPx), superoksīda dismutāzes (SOD) – aktivitāte un malondialdehīda (MDA) saturs kā lipīdu peroksidācijas intensitātes rādītājs. GPx aktivitāte tika noteikta heparinizētās nesadalītās asinīs, izmantojot Paglija un Valentine metodi [36] ar

diagnostikas testkomplektiem, kuru ražotājs ir *Randox Laboratories Ltd.* (Apvienotā Karaliste, *Antrium*), ar *RX Daytona* analizatoru. GPx katalizē glutationa (GSH) oksidāciju ar kumēna hidroperoksīdu. Glutationa reduktāzes (GR) un nikotīnamīda adenīna dinukleotīda fosfāta (NADPH) klātbūtnē glutationa reduktāzes oksidēts glutations (GSSG) nekavējoties tiek pārvērsts reducētā formā vienlaicīgi ar NADPH oksidāciju oksidētā NADPH ( $\text{NADP}^+$ ) 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 glutationa 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  $\mu\text{mol}$  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-feniltetrazolīna hlorīdu, veido sarkanas formazāna krāsvielas. SOD aktivitāti mēra pēc šīs reakcijas inhibīcijas pakāpes [37, 38, 39, 40].

Plazma tika sagatavota ar centrifugēšanas metodi un izmantota, lai pēc kolorimetriskās Esterbauera un Čizmana (*Esterbauer & Cheesman*) metodes [41] izmērītu MDA, izmantojot lipīdu peroksidācijas 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.

### 3.3. 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

### 3.4. Datu statistiskās analīzes metodes

Kvalitatīvai un kvantitatīvai datu statistikai apstrādei tika izmantota datoru programma *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 Vilksoksona korelācijas koeficientu. Sakarību analīze un regresijas analīze tika novērtēta pēc Spīrmana un Pīrsona metodes. Atšķirības tika uzskatītas par statistiski nozīmīgām, ja  $p < 0,05$ .

### 3.5. 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 NBS Medicīnas nodrošinājuma centra atbalstu.

Se preparāts *SelenoPrecise*<sup>®</sup> 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.

## 4. DARBA REZULTĀTI

Dažādos MUM norises posmos tika noteikti organisma stāvokli raksturojošie prooksidantu un antioksidantu rādītāji SOK dalībnieku asinīs un PTSS saslimstības līmeni. 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. 4.1.–4.6. tab.):

1. Se līmenis pēc MUM, salīdzinot ar rādītājiem BL grupā (85,25  $\mu\text{g/L}$ ), paaugstinājās par 21,10% Se grupā (103,24  $\mu\text{g/L}$ ) un par 4,15 % Pl grupā (88,79  $\mu\text{g/L}$ ).
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  $\mu\text{M}$ ), pazeminājās par 5,72% Se grupā (2,4119  $\mu\text{M}$ ) un paaugstinājās par 24,36% Pl grupā (3,1815  $\mu\text{M}$ ).
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. 4.1. 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]. Sk. 4.2. tab.

4.1. tabula

## Viena parauga Kolmogorova-Smirnova tests

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

<sup>a</sup> Testa izkliede ir normāla;<sup>b</sup> Aprēķināts no datiem;<sup>1</sup> SOK dalībnieku skaits;<sup>2</sup> Kolmogorova-Smirnova Z;<sup>3</sup> Asimptotiskā nozīme 2-dalīga.

4.2. 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	<b>0,0357</b>	-
Se gr.	67	26,60	94,03	<b>0,0476</b>	<b>0,0952</b>
Pl gr.	37	26,20	91,89	<b>0,0882</b>	<b>0,1765</b>

## OS un PTSS līmenis pēc MUM

Rādītāji	Se grupa	PI grupa	Se gr. /PI gr., %
MDA, $\mu\text{M}$	2,4119	3,1815	<b>75,81</b>
Se, $\mu\text{g/L}$	103,24	88,79	<b>116,27</b>
PTSS, PR <sup>1</sup>	0,0476	0,0882	<b>53,97</b>

<sup>1</sup> Izplatības līmenis

## 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, $\mu\text{M}$	44	1,25	3,72	2,5475	,63131
	Se, BL, $\mu\text{g/L}$	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, $\mu\text{M}$	5	1,86	3,79	2,6520	,73367
	Se, BL, $\mu\text{g/L}$	5	66	94	79,60	12,260
	PCL, BL, punkti	5	42	52	48,00	4,637
	Valīdie rezultāti	5				

## 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, $\mu\text{M}$	29	1,48	4,49	2,3524	,58621
	Se, Se, $\mu\text{g/L}$	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, $\mu\text{M}$	3	2,44	3,69	2,9867	,63956
	Se, Se, $\mu\text{g/L}$	3	81	93	87,00	6,000
	PCL, Se, punkti	3	41	46	43,00	2,646
	Valīdie rezultāti	3				



## Aprakstošā statistika P1 grupā

PTSS, P1 gr., gadījumi		Gadījumu skaits, n	Min.	Maks.	Vid.	Standartnovirze
Neg	GPx, P1, U/L	26	4874	9503	7411,69	1065,002
	SOD, P1, U/gHB	26	1315	1821	1479,54	118,677
	MDA, P1, μM	10	2,14	3,83	3,0540	,54443
	Se, P1, μg/L	26	75	116	90,42	10,152
	PCL, P1, punkti	31	17	36	23,90	5,262
	Valīdie rezultāti	10				
Poz	GPx, P1, U/L	3	4799	7851	6412,33	1533,479
	SOD, P1, U/gHB	3	1456	1693	1590,67	121,763
	MDA, P1, μM	3	2,41	4,45	3,6067	1,06491
	Se, P1, μg/L	3	67	85	74,67	9,292
	PCL, P1, punkti	3	42	58	50,00	8,000
	Valīdie rezultāti	3				

## 5. DISKUSIJA

Oksidācijas procesu pārsvars savienojumā ar AOS traucējumiem noved pie OS attīstības, kas ir viens no universāliem audu bojājuma mehānismiem. AOS fermentatīvā aktivitāte (katalāze, glutaciona peroksidāze) smadzenēs ir ievērojami zemāka nekā citos audos. Brīvais radikālis ir molekulas daļiņa, kas satur nepāru elektronu uz orbītas. Skābekļa radikāļi (kas satur skābekli ar nepāru 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 eksaitotoksitāti. 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 molekulasmasu: SOD, glutations, glutaciona peroksidāze, katalāze, ceruloplazmīns, A vitamīns, E vitamīns, C vitamīns, K vitamīns, flavonoīdi, kumarīni.

Lipīdu peroksidācijai ir izšķiroša loma smadzeņu traumu gadījumos. Smadzenes satur lielu lipīdu daudzumu (50% no sauses), un vairums no tiem, kļūstot par substrātiem lipīdu peroksidācijai, 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 lipīdu peroksidācija noved pie galvas smadzeņu funkcionālā traucējuma [42, 43]. Tas arī varētu kļūt par cēloni strukturālām un morfoloģiskām pārveidēm un deģeneratīviem procesiem. PTSS ir smags neirotisks, ar stresu saistīts

traucējums, kas rodas pēc traumatiska notikuma piedzīvošanas vai tā liecības rezultātā [1]. PTSS pacienti 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) [44, 45, 46].

Glutamaterģisku un NMDA receptoru funkciju pārmaiņas ir nozīmīgas PTSS etioloģijā [47]. GLU ir izšķirošā loma ar trauksmi saistītā uzvedībā. Dažos PTSS klīniskos pētījumos atzīmēta ievērojama smadzeņu neurotransmitera GLU palielināšanās [48, 49, 50]. Stress palielina GLU atbrīvošanos, kas ir atzīta par svarīgu ET mediatoru. No brīža, kad GLU būtiskā loma izpaužas ET veidā, kuru pavada neironālais bojājums, glutamaterģiskie ceļi var kļūt nozīmīgi ar stresu saistītā hipokampālā deģeneratīvā patoloģijā un kognitīvā deficītā, kas novērojami pacientiem ar PTSS [51]. Smadzeņu vizuālās diagnostikas pētījumi atklāja ievērojamu hipokampa apjoma samazinājumu [52]. Šīs morfoloģiskās izmaiņas pozitīvi korelē ar kognitīvā deficīta pakāpi. Šajā gadījumā novērojamās atrofijas iemesls ir PTSS izraisīts OS. Pēdējie klīniskie pētījumi apstiprināja neurodeģeneratīvās patoloģijas iesaistīšanos PTSS patoģenēzē. Īpaši neiroķīmiski izsauktie bojājumi var mijiedarboties ar neurohumorālo disregulāciju.

PTSD patofizioloģija un patoģenēze ir saistīta ar pārķairinošo 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 neurodestruktīvām izmaiņām, kam seko sekundāra NMDA receptoru hipofunkcija. GLU izdalās specifiskās sinaptiskās struktūrās, savstarpēji mijiedarbojas ar GLU-jūtīgiem 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 [53].

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 [54]. 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 [ $\text{Ca}^{2+}$ ] no starpšūnu telpas neironos un uzkrāšanos tajos. Pārmērīga jonu uzkrāšanās intracelulārās šūnās [ $\text{Ca}^{2+}$ ] 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 arahidonās) un brīvie  $\text{O}_2$  radikāļi. Arahidonās skābes sabrukšanas gala produkti ir: tromboksāns A2 un citi hidroperoksīdi, leukotriēni. 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, mikroglija šūnas sintezē potenciāli neirotoksiskus faktorus: proiekaisuma citokīnus (interleikīni 1, 6, 8), audzēju nekrozes faktori, 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 (neuronos 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 (interleikīni 4, 10) un neirotrofīni novērš kaitīgo ultrastruktūru neirotoksisko faktoru LP gala produktu ietekmi uz nervu un gliālām šūnām. Fosfolipīdo kompleksu nervu šūnu iznīcināšana noved pie antivielu izstrādes pret tiem. Pretiekaisumu un vazoaktīvo vielu izdalīšanās noved pie neirospecifisko olbaltumu iekļuves asinīs, kas noved pie autoimūnās reakcijas attīstības un antivielu izstrādi pret nervu šūnām. Patoloģiskā procesā atrāk 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. Pie arginīna un nitroksinsintāzes substrāta trūkuma arī var izveidoties superoksīds-anjons. Apstākļos, kad pārmērīgi veidojas dažādi radikāļi, iespējama savstarpēja mijiedarbība ar otro mesendžeru – slāpekļa oksīdu un superoksīdu ar peroksinitrīta – izveidi, kuriem piemīt ļoti augsts oksidācijas potenciāls.

ET klīniski izpaužas ar dažādām stresa reakcijām, veģetatīviem traucējumiem, neiroloģiskām patoloģijām [55, 56], 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 dažādu veidu depresiju gadījumos, sāpju stresa, PTSS, insulta u. c. gadījumos [55, 57, 58]. PTSS patofizioloģija un patoģenēze ir saistīta ar pārķairinošo 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 ķairinošo mediatoru apmaiņas rezultātu un novēršot eksaitotoksicitāti.

Literatūrā ir pieejama informācija par dažu līdzekļu izpēti, kas ietekmētu eksaitotoksicitāti. Ir veikti GLU-jūtīgu NMDA receptoru antagonistu pētījumi, kuros apgalvots, ka tie spēj bloķēt NMDA receptorus un normalizēt neurotransmisiju [59]. Eksperimentālos modeļos ar žurkām ir parādīts, ka NMDA antagonistu klīniskais pielietojums receptoros nav iespējams, jo šie preparāti pilnībā bloķē neurotransmisiju un rada smagas blaknes (psihomotoru kavētību, halucinācijas, pastiprina krampju gatavību epilepsijas gadījumā, komu) [60]. 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 neurotransmisiju ar transporta olbaltumu *EAAT3* [61]. Eksperimentālos modeļos ar žurkām ir pierādīts, ka serotonīna atpakaļsaistes inhibitors tianeptīns spēj bloķēt daudzu stresa radītu glutamāterģisko neurotransmisiju izmaiņas hipokampā [62].

Kairinošās ietekmes realizācijas procesā GLU iekļauj to piegādi, satveri, atbrīvošanu, kas saistīts ar receptoriem. Šajos GLU metabolisma piegādes un satveres etapos piedalās Se [63, 64]. Se saturs smadzeņu šūnās ir augstāks nekā citos audos [65, 66]. Zems Se līmenis tiek saistīts ar kavēšanas procesu patoloģiju, ar Se ir ieteikts ārstēt dažas krampju lēkmju formas, Se deficīts atzīmēts pie neurodeģeneratīviem traucējumiem [67, 68]. Se tiek tieši iesaistīts GLU metabolisma procesos [68]. Ir pierādīta Se loma GLU sagūstīšanas nomācšanā uz pārmērīga uzbudinājuma procesu fona, kā arī Se dalība kā selenoproteīna P glutamātjutīgo receptoru darbībā [69]. Ir dati par Se kā AO izmantošanu neurodeģeneratīvu slimību (parkinsonisma, Alcheimera slimības) ārstēšanā [70, 71].

Lai izpētītu Se novērsošo ietekmi uz PTSS attīstību, bloķējot GLU-mediēto pārkairinājību 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 pielietošanai kā AO. Organisma apgāde ar Se notiek organiska savienojuma veidā, kas sastāv no aminoskābēm (selēnmetionīns, selēncisteīns u. c.), kā arī neorganisku sāļu veidā (nātrija selēnīta vai selēnāta 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 (selēnāts un selēnīts) 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 selēnītu 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 [72, 73, 74, 75, 76].

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 [77]. 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 [78]. 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 (selenīta nātrija 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.



## 6. 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.

### 6.1. Darba praktiskā nozīme

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

1. Ar pētījuma rezultātiem saistītais intelektuālais īpašums tika aizsargāts ar starptautisko patentu "*Preparation that effectively reduces high glutamate level in blood*" (Pretenzija PCT/LV2012/000001).
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.

## 6.2. 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) darbību koordinācijai speciālu ārstniecības un rehabilitācijas kompleksa programmu izveidē un ieviešanā.

## 7. 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*<sup>®</sup> veidā un PI.

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 Šķesterim 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<sup>†</sup> Voicehovskiem, mana promocijas darba brīvprātīgajai “darba vadītājai” – manai kundzei, RSU Iekšējgo slimību katedras docentei *Dr. med.* Jūlijai Voicehovskai, un maniem bērniem – topošiem ārstiem Aleksandrai un

Nikolajam par iedvesmojumu, nenovērtējamu atbalstu, uzmundrinājumu un pacietību.

### 7.1. Interēšu 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*<sup>®</sup> veidā un Pl.

Šis pētījums aizsargā dalībnieku cilvēktiesības un labklājību ētikas vadlīniju garā saskaņā ar Helsinku deklarāciju. Pētījumā ievēroti RSU un Latvijas 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.

Interēšu konflikts nav konstatēts.

## 8. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Selye H. *The Stress of Life*. 2d 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. 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.
33. Mladovsky P, Allin S, Masseria C, Hernández-Quevedo C, McDaid D, Mossialos E. Health in the European Union. WHO 2009: 1-164.
34. Bhopal R. Concepts of Epidemiology: Integrating the Ideas, Theories, Principles and Methods of Epidemiology, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, USA, 2008. 472 p.
35. 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.
36. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158-69.
37. 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.
38. Suttle NF. Copper deficiency in ruminants; recent developments. *Vet Rec* 1986 Nov; 119(21): 519-22.
39. 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.



40. 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.
41. Esterbauer H, Cheeseman RH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Meth Enzymol* 1990; 186: 407-21.
42. Ginsberg MD, Bogousslavsky J, editors. *Cerebrovascular Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, Cerebrovascular disease: pathophysiology, diagnosis, and management. Massachusetts: Blackwell Science, 1998. 2067 p.
43. Adibhatla RM, Hatcher JF. Altered Lipid Metabolism in Brain Injury and Disorders. *Subcell Biochem* 2008; 49: 241–268.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.

49. Cortese BM, Phan KL. The Role of Glutamate in Anxiety and Related Disorders. *CNS Spectrums* 2005; 10(10): 820-30.
50. Reul JM, Nutt DJ. Glutamate and cortisol - a critical confluence in PTSD? *J Psychopharmacol* 2008; 22: 469-72.
51. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 755-65.
52. Bremner JD. Neuroimaging studies in post-traumatic stress disorder. *Curr Psychiatr Rep* 2002; 4(4): 254-63.
53. Stewart CN, Coursin DB, Bhagavan HN. Electroencephalographic study of L-glutamate induced seizures in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1972 Dec; 23(4): 635-9.
54. Mattson, MP, Lovell MA, Furukawa K, Markesbery WR. Neurotrophic factors attenuate glutamate-induced accumulation of peroxides, elevation of intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration, and neurotoxicity and increase antioxidant enzyme activities in hippocampal neurons. *J Neurochem* 1995; 65(4): 1740-51.
55. 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.
56. Dringen R, Hirrlinger J. Glutathione pathways in the brain. *Biol Chem* 2003; 384: 505-16.
57. Kim JS, Schmid-Burgk W, Claus D, Kornhuber HH. Increased serum glutamate in depressed patients. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1982; 232(4): 299-304.
58. 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.

59. 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.
60. Palmer GC. Neuroprotection by NMDA receptor antagonists in a variety of neuropathologies. *Curr Drug Targ* 2001; 2: 241–71.
61. 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.
62. 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.
63. Ardaïs 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 Immunocentent. *Toxicol Sci* 2010 Feb; 113(2): 434-43.
64. 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<sub>A</sub> and 5HT receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 Aug 1; 32(6): 1508-15.
65. Whanger PD. Selenium and the brain: a review. *Nutr Neurosci* 2001; 4: 81-97.
66. Schweizer U, Schomburg L, Savaskan NE. The Neurobiology of Selenium: Lessons from Transgenic Mice. *J Nutr* 2004 Apr; 134(4): 707-10.
67. 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.
68. 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.
69. Chen J, Berry MJ. Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. *J Neurochem* 2003; 86: 1-12.
  70. 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.
  71. Cadet JL. The potential use of vitamin E and selenium in parkinsonism. *Med Hypotheses*. 1986 May; 20(1): 87-94.
  72. 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.
  73. 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.
  74. 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.
  75. Rayman M. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *Br J Nutr* 2004; 92: 557-73.
  76. 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.
  77. World Health Organization. Trace elements in human nutrition and health. Geneva: WHO Press, 1996. 361 p.
  78. Brown KM, Arthur JP. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr* 2001 Apr; 4(2B): 593-9.

## 9. PUBLIKĀCIJU SARAKSTS PAR DARBĀ IZVĒLĒTO TĒMU

### 9.1. Publikācijas LZP Vispārārstzīto 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 Cooperation Union 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, Островскис ЭК, Войцеховский ВВ. Сравнительное исследование оценки качества жизни и клинического панкреатического индекса у больных хроническим панкреатитом (Umnova LM, Orlikov GA, Voitsekhovskaia JuG, Voltnerе VK, Ostrovskis EK, Voitsekhovskii 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.

**9.2. 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 inform.
  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 EACLIP 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. Voichevskis 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. Voichevskis VV, Ancane G, Ivascenko T, Micans J, Skesters A, Vaivads N, Voichevskis 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. Voichevskis 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. Voichevskis VV, Ancane G, Voichevskis 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. Voichevskis 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 Wydz. 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 51<sup>st</sup> 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-traumaic 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.

## 10. DARBA APROBĀCIJA

### 10.1. Darba priekšizstāvēšana

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

### 10.2. 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 51<sup>st</sup> 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.

### 10.3. 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. Voicēhovskis VV, Ancane G, Voicēhovska 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. Voicēhovskis 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. Voicēhovskis 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.