

Г.М. Кожина, І.Ф. Терьошина, К.О. Зеленька, В.В. Огоренко¹, О.П. Венгер²

Харківський національний медичний університет, Харків

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

²ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА РЕКУРЕНТНИЙ ДЕПРЕСИВНИЙ РОЗЛАД

e-mail: v.a.teryshin@gmail.com

Динаміка показників концентрації прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові хворих на рекурентний депресивний розлад при лікуванні в амбулаторних умовах. У хворих на рекурентний депресивний розлад РДР(33.1)відмічено суттєве підвищення концентрації прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF α). Включення сучасного комбінованого адаптогену рослинного походження до комплексу лікування хворих на рекурентний депресивний розлад РДР (33.1)в патогенетичному плані сприяє позитивній динаміці концентрації прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові обстежених пацієнтів. Виходячи з цього, можна вважати призначення даного адаптогену патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним при лікуванні хворих на рекурентний депресивний розлад РДР (33.1).

Ключові слова: рекурентний депресивний розлад, прозапальні цитокіни (IL-1 β , TNF α), адаптоген, амбулаторне лікування.

Робота є фрагментом НДР «Вивчення закономірностей формування та розробка методів профілактики суїцидальної поведінки серед населення України» (№ державної реєстрації 0113U002273); «Створити систему раннього виявлення, корекції та профілактики посттравматичних стресових розладів у населення України в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0115U000237).

За даними сучасної медичної статистики та епідеміологічних досліджень в теперішній час спостерігається прогресуюче підвищення захворюваності на рекурентні депресивні розлади (РДР), розповсюдженість яких досягає 15-25% у жінок та 6-12% у чоловіків [11]. Слід також відзначити, що виявлення повторних (більш, ніж 2-3 на рік) РДР спостерігається у 86,1% хворих, причому у 10,5% відмічається 10 або більш депресивних епізодів, що робить проблему РДР вельми актуальною [7, 10, 13]. Попередніми роботами був встановлений взаємозв'язок між перебігом багатьох хронічних хвороб психічної сфери та імунобіологічними процесами в організмі хворого [8]. У цьому зв'язку значення стану імунної системи психічно хворого поширюється не тільки на загальноновизнані нейроімуннологічні процеси в експерименті, але і на захворювання центральної нервової системи в цілому [1]. Ієрархічна організація всіх регулюючих систем організму, наявність гуморальних механізмів взаємодії клітинних популяцій, точками прикладання яких є всі тканини і органи, обумовлює можливість кореляції у функціонуванні нервової та імунної систем організму [9]. Якщо взяти за основу, що нейропатологічні та імунпатологічні синдроми мають спільні базові механізми, тоді можна розглядати всю систему біологічного блоку адаптації через реально спостережувані (доступні фіксації в лабораторних тестах) порушення імунного гомеостазу, що дозволяє оцінити стан забезпечуваного відповідними функціональними системами пристосувального результату та його відхилення від оптимального для метаболізму рівня [5].

Слід відмітити, що недостатність даних щодо впливу імунної системи організму на виникнення патологічних станів у психічній сфері визначила необхідним пошук патогенетичних механізмів порушень психонейроімунних взаємодій у хворих ендogenous психічними розладами. При цьому була висунута «цитокінова теорія» генезу психічних хвороб [6]. Виходячи з вищезазначеного, тобто суттєвої ролі імунних порушень у хворих на РДР [9] ми вважали доцільним та перспективним призначати препарати, які володіють імуноактивною дією при лікуванні хворих з вказаною патологією. Зокрема, при розробці конкретних підходів до лікування хворих на РДР ми звернули увагу на можливість застосуванняпри даній патології сучасного комбінованого адаптогену рослинного походження [2, 7].

Метою роботи було вивчення динаміки показників концентрації прозапальних цитокінів (ЦК) (IL-1 β , TNF α)у сироватці хворих на РДР (F33.1) при лікуванні в амбулаторних умовах.

Матеріал і методи дослідження. Проведено клініко-психопатологічне та клініко-психодіагностичне обстеження 68 хворих з діагнозом «рекурентний депресивний розлад,поточний епізод помірної тяжкості без психотичних симптомів» (F33.1). Вік хворих складав від 25 до 54 років, середній вік хворих був 32,2 \pm 4,2 років, жінок серед хворих було 38 (55,9%), чоловіків - 30 (44,1%) осіб. Спостереження за станом пацієнтів проводилось 1-2 рази на місяць. Обстежені хворі були розподілені на дві рандомізовані групи по 34 особи у кожній. Всіхворі на РДР, що знаходились під спостереженням, отримували загально прийняту терапію антидепресантами та антипсихотиками в

амбулаторних умовах [1, 9, 10]. Крім того, пацієнти основної групи додатково отримували сучасний комбінований адаптоген рослинного походження по 1-3 капсули внутрішньо 1-2 рази на добу протягом 4 тижнів. Сучасний комбінований адаптоген рослинного походження містить екстракт пасіфлори (*Passiflora incarnata*) – 50 мг (mg), екстракт ашвагандхи (*Withania somnifera*) – 125 мг (mg); L-тіанін (*L-theanine*) – 100 мг (mg). Має нейропротекторні, адаптогенні та протитривожні властивості. Екстракт ашвагандхи (*Withania somnifera*) містить низку активних алкалоїдів та анолідів. В попередніх дослідженнях було встановлено, що сітоїнозиду VII та сітоїнозиду VIII притаманна анксиолітична активність. Також ашваганда має багатоцільову дію на різні органи та системи, а саме екстракт має доведену адаптогенну дію, тобто покращує здатність справлятися зі стресом. Під час стресу допомагає організму нормалізувати фізіологічні процеси та адаптуватися до змін. Клінічні дослідження довели, що ашвагандха має суттєву анксиолітичну дію, що підтверджується не лише змінами по шкалам тривожності, а й здатністю знижувати рівень кортизолу – гормону стресу.

L-тіанін (*L-theanine*) – це амінокислота природного походження, що походить від глютамінової кислоти. Вона проникає через гематоенцефалічний бар'єр та чинить релаксуючу дію на нервову систему, покращує концентрацію та увагу. L-тіанін сприяє синтезу ГАМК у мозку та сам здатен стимулювати ГАМК-рецептори, генерує та регулює альфа-хвилі у головному мозку, які відповідають за релаксацію, концентрацію та творчу діяльність людини. Клінічно доведено, що прийом L-тіаніну має анксиолітичну дію при впливі різних тривожних чинників. Доведено, що L-тіанін збільшує альфа-активність головного мозку та знижує рівень тривоги, згідно шкал тривожності. Екстракт пасіфлори (*Passiflora incarnata*) містить в своєму складі алкалоїди індольного ряду, деякі флавоноїди, а також кумарини, хінонітощо. Клінічні дослідження показують що екстракт пасіфлори зменшує тривожність та напруження.

Крім загальноприйнятого лабораторного обстеження для означеної мети нашого дослідження у хворих, за якими ми наглядали, ми вивчали рівні ЦК у сироватці крові методом ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), а також на імуноферментному аналізаторі PR 2100. Концентрацію прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові визначали за допомогою тест-систем сертифікованих в Україні [9].

Статистичну обробку результатів, які були отримані в ході досліджень, здійснювали з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica на персональному комп'ютері [3], при цьому користувались основними принципами застосування статистичних методів дослідження лікарських препаратів [4].

Результати дослідження та їх обговорення. До початку лікування в амбулаторних умовах в ході проведення імунологічного дослідження у хворих на РДР (F33.1) мали місце вірогідні зсуви з боку показників цитокінового профілю крові, які характеризувалися підвищенням вмісту у сироватці крові концентрації прозапальних ЦК – як IL-1 β , так і TNF α (табл. 1).

Таблиця 1

Концентрація прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові хворих на РДР (F33.1) до початку лікування в амбулаторних умовах (M \pm m), пг/мл

Цитокіни, пг/мл	Норма	Обстежені хворі		P
		основна група (n=34)	група зіставлення (n=34)	
IL-1 β	19,5 \pm 2,0	46,2 \pm 2,1***	45,8 \pm 2,0***	>0,1
TNF α	65,5 \pm 3,5	149,1 \pm 4,0***	147,7 \pm 4,5***	>0,1

Примітки: у таблицях 1 та 2 ймовірність різниці відносно норми * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001; стовпчик P відображає розбіжності між показниками в хворих основної групи та групи зіставлення.

Дійсно, виходячи з таблиці 1 ми бачимо, що концентрація IL-1 β у сироватці крові хворих на РДР (F33.1) основної групи складала в середньому (46,2 \pm 2,1) пг/мл, цей показник був вище відповідного показника норми в 2,36 рази (P<0,001). Що стосується групи зіставлення, то дійсно вміст даного ЦК до початку лікування хворих в амбулаторних умовах перевищувало норму в середньому в 2,35 рази (P<0,001), що дорівнювало (45,8 \pm 2,0) пг/мл. Аналогічні дані були встановлені і стосовно вмісту у сироватці крові іншого прозапального ЦК, а саме TNF α . Так, кратність збільшення TNF α в сироватці крові хворих на РДР (F33.1) відносно норми у хворих основної групи складала 2,27 рази (P<0,001), що рівнялося (149,1 \pm 4,0) пг/мл, а у пацієнтів групи порівняння - в 2,25 рази відносно відповідного показника норми (P<0,001), що складало (147,7 \pm 4,5) пг/мл. Тобто, до початку лікування в амбулаторних умовах виявлено суттєве підвищення вмісту прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові хворих на РДР (F33.1) обох груп, що знаходилися під спостереженням. При повторному обстеженні хворих на РДР (F33.1) через три місяці лікування в амбулаторних умовах, нами було встановлено, що у пацієнтів, які отримували в комплексі терапії додатково сучасний комбінований адаптоген рослинного походження, мала місце практично повна нормалізація прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові (табл. 2).

Концентрація прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові хворих на РДР (F33.1) після закінчення лікування (M \pm m), пг/мл

Цитокіни, пг/мл	Норма	Обстежені хворі		P
		основна група (n=34)	група зіставлення (n=34)	
IL-1 β	19,5 \pm 2,0	20,7 \pm 1,5	30,3 \pm 2,7**	<0,01
TNF α	65,5 \pm 3,5	66,1 \pm 3,0	94,3 \pm 2,9**	<0,01

У таблиці 2 відображено, що у хворих на РДР (F33.1), які склали основну групу, та отримували в комплексі терапії додатково сучасний комбінований адаптоген рослинного походження концентрація прозапального ЦК IL-1 β на момент завершення лікування в амбулаторних умовах складала 20,7 \pm 1,5 пг/мл, тобто в більшості випадків дорівнювала верхній межі норми (P>0,1); рівень TNF α при цьому складав 66,1 \pm 3,0 пг/мл, що також дорівнювало верхньої межі норми для даного показника (P>0,1). Що стосується хворих групи зіставлення, котрі в комплексі лікування отримували лише загальноприйнятту терапію, то в цієї групі відзначалося менше виражена тенденція до відновлення нормальної концентрації прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α): так, вміст IL-1 β у сироватці крові хворих групи зіставлення на момент завершення лікування залишався вищим стосовно відповідного значення норми у середньому в 1,55 рази (P<0,001), рівень TNF α при цьому залишався в 1,44 рази більше, ніж відповідний показник норми (P<0,01). Отже дані, які ми отримали в ході дослідження дозволяють вважати, що суттєва позитивна динаміка концентрації прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF- α) у хворих основної групи, які отримували додатково до лікування сучасний комбінований адаптоген рослинного походження, може вважатися патогенетичним обґрунтуванням доцільності використання його в терапії пацієнтів на РДР (F33.1).

Висновки

1. У обстежених хворих на РДР (F33.1) до початку лікування в амбулаторних умовах мали місце суттєві зсуви з боку рівня прозапальних ЦК у сироватці крові, а саме кратність збільшення IL-1 β стосовно норми складала 2,36 рази (P<0,001) в основній групі та 2,35 рази (P<0,001) - в групі зіставлення; вмісту TNF α в крові – відповідно в 2,27 рази (P<0,001) та 2,25 рази (P<0,001).

2. Включення до комплексу лікування хворих на РДР (F33.1) сучасного комбінованого адаптогену рослинного походження сприяло вираженій позитивній динаміці та в переважній більшості хворих нормалізації концентрації прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові, що говорить про його імунотулюючі властивості.

3. У пацієнтів групи, які отримували в комплексі лікування лише загальноприйнятті препарати РДР(F33.1), концентрація прозапальних ЦК у сироватці крові на момент коли було завершено терапію, а саме рівень IL-1 β залишався вищим ніж норма в середньому в 1,55 рази, вміст TNF α в середньому перевищував норму в 1,44 рази. Отже дані, які були отримані в ході дослідження, дозволяють вважати застосування сучасного комбінованого адаптогену рослинного походження у хворих на РДР (F33.1) патогенетично обґрунтовано, доцільно та клінічно перспективно.

Список літератури

1. Anksiomedyn: instruktsiya do medychnoho zastosuvannya. Zatverzhdena № 15.8-301123470152006 vid 10.08.2018. [in Ukrainian]
2. Zrazhevskaya IA. Aktualnyye aspekty terapii razlichnogo spektra rekurrentnykh i bipolarnykh depressiy. Rossiyskiy psikiatricheskii zhurnal. 2009; 3: 81–5. [in Russian]
3. Kozhevnikova VA. Doslidzhennya osobystisnykh ta emotsiynykh porushen u khvorykh na bipolarnyy afektyvnyy rozlad. Medychna psykholohiya. 2013; 8(1): 103–107. [in Ukrainian]
4. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniyem Exsel. Kiyev: Morion; 2000. 320 s. [in Russian]
5. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Osnovnyye printsipy primeneniya statisticheskikh metodov v klinicheskikh ispytaniyakh. Kiyev: Morion; 2002. 160 s. [in Russian]
6. Lutsenko OH, Kryshtal TV, Danylenko TP. Osoblyvosti psykoseksualnoho dyzontohenezu u patsiyentiv iz bipolarnym afektyvnym rozladom. Medychna psykholohiya. 2017; 12(2): 69–72. . [in Ukrainian]
7. Mysula YuI. Sotsialno-demografichna kharakterystyka khvorykh z riznymi klinichnyimi variantamy pervynnoho epizodu bipolarnoho afektyvnoho rozladu. Ukrayinskyy visnyk psykhonevrolohiyi. 2019; 27, 2 (99): 48–51. . [in Ukrainian]
8. Telyukov OS. Kombinovane zastosuvannya lamotridzhynu ta soley lityu u likuvanni bipolarnoho afektyvnoho rozladu II typu (rezultaty vidkrytoho porivnyalnoho doslidzhennya). Ukrayinskyy visnyk psykhonevrolohiyi. 2015; 23, 1 (82): 108–112. . [in Ukrainian]
9. Test systemy ProCon IL1b (YL-1b), TNF (FNO). [Elektronnyy resurs]. Dostupno na: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>. . [in Ukrainian]
10. Fedchenko VYu. Osoblyvosti spryynyattya chasu v dynamitsi perebihu depresyynykh rozladiv. Medychna psykholohiya. 2018; 13(4): 80–85. . [in Ukrainian]
11. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. Depression and Psychosis in Neurological Practice / in the book Bradley's Neurology in Clinical Practice. ElsevierInc.; 2012: 92–116.

12. Lumano M, Iyess L, Sophora C. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr. 2009; 29: 11–38.
13. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. Lancet. 2012; 379: 1056–67.
14. Zukker A, Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. Pharmacopsychiatry. 2013; 46: 177–84.

Реферати

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ
ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
БОЛЬНЫХ РЕКУРРЕНТНЫМ ДЕПРЕССИВНЫМ
РАССТРОЙСТВОМ**

**Кожина А.М., Терешина И.Ф., Зеленская Е.А.,
Огоренко В.В., Венгер Е.П.**

У больных рекуррентным депрессивным расстройством РДР (33.1) отмечено существенное повышение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α) в сыворотке крови. Включение современного комбинированного адаптогена растительного происхождения в комплекс лечения больных рекуррентным депрессивным расстройством РДР (33.1) в патогенетическом плане способствует положительной динамике концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α) в сыворотке крови обследованных пациентов. Исходя из этого, можно считать назначение данного адаптогена патогенетически обоснованным и клинически перспективным при лечении больных рекуррентным депрессивным расстройством РДР(33.1).

Ключевые слова: рекуррентное депрессивное расстройство, провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF α), адаптоген, амбулаторное лечение.

Статья надійшла 31.01.2019 р.

**DYNAMICS OF THE PRO-INFLAMMATORY
CYTOKINES CONCENTRATION INDICES
IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH
RECURRENT DEPRESSIVE DISORDER**

**Kozhyna G.M., Tereshina I.F., Zelenska K.O.,
Ogorenko V.V., Venger O.P.**

In patients with recurrent depressive disorder, RDR (33.1) a significant growth of the pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α) concentration was observed in the blood serum. Inclusion of the modern combined plant origin adaptogen into the treatment complex for patients with recurrent depressive disorder (RDD) (33.1) in the pathogenic aspect contributes to the positive dynamics of the pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α) concentration in the blood serum of the examined patients. In view of this, the purpose of this adaptogen can be considered pathogenetically substantiated and clinically promising in the treatment of patients with recurrent depressive disorder (RDD) (33.1).

Key words: recurrent depressive disorder, pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α), adaptogen, outpatient treatment.

Рецензент Скрипніков А.М.

DOI 10.26724/2079-8334-2019-4-70-107-112

УДК 616-005.4-08

**Н.В. Кузьміна, В.О. Романова, В.К. Серкова, Г.В. Лук'янцева²,
Н.Ю. Осовська, І.І. Князькова¹, А.О. Гаврилюк, Т.В. Марчак**
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Вінниця
¹Харківський національний медичний університет, Харків
²Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДОДАТКОВОЇ ЕНДОТЕЛІОПРОТЕКТОРНОЇ
ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**

e-mail: Kuzminova5517@gmail.com

З метою вивчення ефективності додаткового призначення ендотеліопротекторної терапії в залежності від варіанту перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) обстежено 43 хворих. Всі обстежені додатково до стандартної базисної терапії приймали фіксовану комбінацію М (180 мг) з гамма-бутиробетаїном (60 мг) перорально по 2 капсули двічі на добу протягом 4 тижнів. В залежності від варіанту перебігу ІХС хворі були розподілені на 2 групи. В першу групу (n=22) увійшли хворі із стабільним перебігом ІХС, другу групу (n=21) склали пацієнти з нестабільною стенокардією. Оцінка параметрів проводилась до призначення терапії і через 1 місяць від її початку. Комплексне лікування (базисна терапія плюс фіксована комбінація М з гамма-бутиробетаїном) призводило до суттєвого (p<0,05) покращення клінічного стану хворих на ІХС та функціонального стану ендотелію (судиннорухливості та адгезивної функції), причому достовірно (p<0,05) виразніші результати отримані у пацієнтів з нестабільною стенокардією. Отже, додавання фіксованої комбінації М з гамма-бутиробетаїном до стандартної терапії хворих на ІХС надає суттєвого ендотеліопротекторного впливу та сприяє стабілізації перебігу захворювання.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, нестабільна стенокардія, ендотеліальна дисфункція, мельдоній, гамма-бутиробетаїн

Наукова робота є фрагментом НДР «Метаболічні фактори ризику, серцево-судинне ремоделювання та функціональний стан нирок у хворих з серцево-судинною патологією. Можливості фармакологічної корекції», № державної реєстрації 0119U101849.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я хвороби системи кровообігу (ХСК) домінують причин смертності в світі, складаючи 45 % усіх смертей. В Україні хвороби серця випереджають всі інші причини передчасної смерті, причому такого високого показника - 68% - немає в жодній розвиненій країні світу, а в Європі та Америці ці цифри на порядок нижчі (38% та 47,7%, відповідно) [5]. Причиною смерті хворих на ішемічна хвороба серця (ІХС) частіше за все є гострі атеротромботичні ускладнення, пов'язані з пошкодженням атеросклеротичної бляшки, у процесі дестабілізації якої може відігравати суттєву роль активація неспецифічного системного