

Влияние адамантилбромфениламина на параметры иммунитета и симптомы астении у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами

Цель исследования: оценить влияние антиастенического препарата адамантилбромфениламина на систему иммунитета и симптомы астении у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами и определить возможные критерии прогноза эффективности лечения. **Методы:** проведено неконтролируемое исследование с прерванным временным рядом. По эффективности лечения пациенты были разделены на 2 группы (1-я группа, $n=21$ — с сильно выраженным и выраженным улучшением состояния; 2-я группа, $n=9$ — с незначительным улучшением). Адамантилбромфениламин назначали пациентам в виде монотерапии по 100 мг/сут в течение 28 сут. Обследование проводили до и после лечения. Выраженность астенической симптоматики определяли по шкале MFI-20; оценивали параметры клеточного и гуморального иммунитета, митогениндуцированную продукцию интерлейкинов (ИЛ) 1 β и ИЛ 4 иммунокомпетентными клетками пациентов. **Результаты:** обследованы 30 пациентов (средний возраст 35,33 \pm 8,79 года) с непсихотическими психическими расстройствами, в клинической картине заболевания которых преобладала астеническая симптоматика. До начала лечения каждый обследуемый по 5 пунктам шкалы MFI-20 в сумме имел более 60 баллов. По отношению к контролю установлено уменьшение числа лимфоцитов CD3 $^{+}$ -, HLA-DR $^{+}$, CD16 $^{+}$ -фенотипов; повышение соотношения CD4 $^{+}$ / CD8 $^{+}$, концентрации IgM, фагоцитарной активности нейтрофилов. По окончании терапии в 1-й группе общая сумма баллов астении снизилась до 26 (23–37) ($p < 0,001$), во 2-й группе — до 57 (47–61). Только в 1-й группе установлена позитивная динамика параметров иммунитета. Показано, что исходное содержание провоспалительного цитокина ИЛ 1 β в группе с выраженным терапевтическим эффектом препарата было значимо ниже, чем в группе с незначительным улучшением ($p = 0,005$). Эти различия сохранялись и после курса лечения ($p = 0,042$). **Заключение:** показана сопряженность клинического и иммунологического эффекта адамантилбромфениламина; интенсивность продукции ИЛ 1 β может рассматриваться в качестве критерия прогноза эффективности лечения адамантилбромфениламином пациентов с непсихотическими психическими расстройствами.

Ключевые слова: непсихотические психические расстройства, астения, система иммунитета, адамантилбромфениламин.

(Для цитирования: Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Сергеева С.А., Аксенов М.М., Лобачева О.А., Савочкина Д.Н., Епанчинцева Е.М., Бохан Н.А. Влияние адамантилбромфениламина на параметры иммунитета и симптомы астении у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами. Вестник РАМН. 2015; 70 (4): 468–474. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1414)

468

T.P. Vetlugina, V.B. Nikitina, S.A. Sergeeva, M.M. Axenov, O.A. Lobacheva,
D.N. Savochkina, E.M. Epanchintseva, N.A. Bokhan

Mental Health Research Institute, Tomsk, Russian Federation

Influence of Adamantylbromphenylamine on Parameters of Immunity and Symptoms of Asthenia in Patients with Non-Psychotic Mental Disorders

Objective: Our aim was to assess effect of antiasthenic drug adamantylbromphenylamine on the immune system and symptoms of asthenia in patients with non-psychotic mental disorders and to reveal possible criteria for prediction of treatment efficiency. **Methods:** Uncontrolled study with interrupted time series was carried out. According to efficiency of treatment patients were divided into two groups (group 1 ($n=21$) — very much improved and much improved; group 2 ($n=9$) — minimally improved). Adamantylbromphenylamine was administered to patients as a monotherapy 100 mg a day for 28 days. Examination was conducted before and after therapy. Severity of asthenic symptoms according to MFI-20 scale was identified; cellular and humoral immunity parameters, mitogen-induced production of interleukins (IL) 1 β and IL 4 by immunocompetent cells of patients were assessed. **Results:** 30 patients with non-psychotic mental disorders with predominance of asthenic symptomatology in clinical picture of the disease were examined. Before therapy every proband had over 60 points across 5 items of MFI-20 scale. As compared with control decrease of number of lymphocytes of CD3 $^{+}$ -, HLA-DR $^{+}$, CD16 $^{+}$ -phenotypes; increase in the ratio of CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$; concentration of serum IgM; phagocytic activity of neutrophils were revealed. In the end of therapy in group 1, sum total of points of asthenia decreased up to 26 (23–37) ($p < 0.001$); in group 2 — up to 57 (47–61). Only in group 1 positive dynamic of immune parameters was revealed. It was shown that baseline level of proinflammatory cytokine IL 1 β in group with apparent therapeutic effect of the drug was reliably lower, than in group with minimal improvement ($p = 0.005$). These differences remained also after course of therapy ($p = 0.042$). **Conclusion:** Interrelationship of clinical-immunological effect of adamantylbromphenylamine has been revealed; intensity of production of IL 1 β may be considered as a criterion of prognosis of efficiency of treatment with adamantylbromphenylamine in patients with non-psychotic mental disorders.

Key words: non-psychotic mental disorders, asthenia, immune system, adamantylbromphenylamine.

(For citation: Vetlugina T.P., Nikitina V.B., Sergeeva S.A., Axenov M.M., Lobacheva O.A., Savochkina D.N., Epanchintseva E.M., Bokhan N.A. Influence of Adamantylbromphenylamine on Parameters of Immunity and Symptoms of Asthenia in Patients with Non-Psychotic Mental Disorders. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70 (4): 468–474. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1414)

Обоснование

Астенические состояния характеризуются повышенной истощаемостью психических и физических функций и наиболее часто встречаются как при соматических, так и при психических заболеваниях. При пограничных (непсихотических) психических расстройствах астения может быть ведущим симптомокомплексом, определяющим клиническую картину заболевания, создающим предпосылки для формирования более сложных психопатологических нарушений, осложняющим лечение пациентов и их социальную адаптацию [1–3]. Несмотря на широкий арсенал фармакологических средств, выбор терапевтической тактики лечения астенических состояний остается важной проблемой медицины. В связи с этим обосновано применение при пограничных психических расстройствах препарата адамантилбромфениламина, воздействующего на основные симптомы астении, сочетающего психостимулирующий и анксиолитический эффект и не имеющего выраженных нежелательных явлений [4]. При этом актуальна задача разработки подходов к персонализированной терапии, поиска критериев прогноза эффективности лечения и, в частности, иммунологических критериев, поскольку нарушение нейроиммунного взаимодействия является важнейшим фактором формирования и течения непсихотических психических расстройств [5–7].

Целью исследования было оценить влияние антиастенического препарата адамантилбромфениламина на систему иммунитета и симптомы астении у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами и определить возможные критерии прогноза эффективности лечения.

Методы

Дизайн исследования

Проведено неконтролируемое исследование с прерванным временным рядом. В двух группах пациентов, разделенных по эффективности лечения, изучали несколько параметров до и после терапии.

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов, поступивших в стационар и не принимавших психотропные средства в течение 30 сут до поступления.

Критерии включения:

- непсихотические психические расстройства, диагностированные в рамках МКБ-10 — расстройства адаптации (F43.2), невращения (F48.0), органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство (F06.6);
- возраст 18–55 лет;
- общая сумма баллов астенической симптоматики по шкале MFI-20 (the Multidimensional Fatigue Inventory) [8] — 60 и более;
- согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие алкогольной и наркотической зависимости;
- неврологические и соматические заболевания в острой стадии;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Условия проведения

Исследование проведено на базе отделения пограничных состояний клиники НИИ психического здоровья г. Томска.

Продолжительность исследования

Исследование выполнялось с марта по июнь 2009 г. Продолжительность периода наблюдения составила 34 сут: скрининг — 3 сут, лекарственная терапия пациентов — 28 сут, контрольный скрининг по окончании лечения — 3 сут. Клинико-иммунологический анализ полученных данных проведен в 2014 г.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам назначали адамантилбромфениламин в виде монотерапии, *per os* по 100 мг/сут, утром после еды, в течение 28 сут.

Исходы исследования

Основным исходом исследования являлась эффективность лечения, оцениваемая по динамике общего клинического состояния пациентов; динамика выраженности астенической симптоматики и иммунологических показателей в процессе терапии.

Анализ в подгруппах

В соответствии с целью исследования и принимая во внимание отсутствие отклика на препарат у некоторых пациентов, отмеченное и другими авторами [9, 10], на основании оценки степени тяжести и динамики клинического состояния (Clinical Global Impression — Improvement Scale, CGI-I) [11], по эффективности лечения пациенты были разделены на 2 группы: с очень выраженным и выраженным улучшением состояния и с незначительным улучшением. Проведен сравнительный анализ этих групп по показателям выраженности астенической симптоматики и иммунологическим параметрам в 2 точках: до начала лечения и по его окончании. Контролем при иммунологических исследованиях служили референсные значения показателей иммунного статуса практически здоровых людей.

Методы регистрации исходов

Психическое состояние пациентов диагностировано в рамках МКБ-10. Оценку степени тяжести и динамики клинического состояния осуществляли с использованием шкалы общего клинического впечатления CGI-I. Для оценки выраженности астенической симптоматики использована шкала субъективной оценки астении MFI-20.

При оценке иммунного статуса наблюдаемых применяли комплекс лабораторных тестов: определяли фенотипы иммунокомпетентных клеток (кластеры дифференцировки, CD) с использованием моноклональных антител (ООО «Сорбент», Россия), концентрацию сывороточных иммуноглобулинов M, G, A с использованием наборов моноспецифичных сывороток к IgG, IgA, IgM и стандартные сыворотки производства НПО «Микроген» (Россия); содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови с использованием ПЭГ-6000; фагоцитарную активность полиморфноядерных нейтрофилов (фагоцитарный индекс, ФИ), и фагоцитарное число, ФЧ) в тест-системе с меламиноформальдегидным латексом. Митогениндуцированную продукцию интерлейкинов (ИЛ) 1β и 4 иммунокомпетентными клетками пациентов исследовали в культуре цельной крови (ЛПС-индуцированная и ФГА-индуцированная культура, соответственно); концентрацию интерлейкинов в супернатантах культуры определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов (ООО «Протеиновый контур», Россия). Контролем при иммунологических исследованиях служили разработанные в лаборатории клинической психонейроиммуноло-

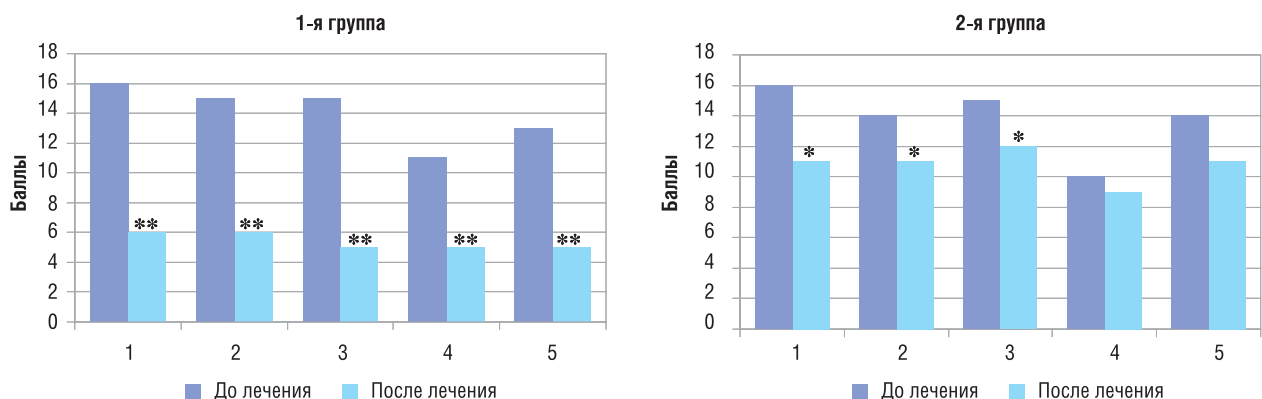


Рис. 1. Динамика симптомов астении у пациентов по шкале MFI-20 на фоне монотерапии адамантилбромфениламинам.

Примечание. По оси X — подшкалы MFI-20: 1 — общая астения; 2 — физическая астения; 3 — снижение активности; 4 — снижение мотивации; 5 — психическая астения. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

гии НИИ психического здоровья референсные значения показателей иммунного статуса 190 практически здоровых людей (региональные иммунологические нормы).

Этическая экспертиза

При проведении исследования были соблюдены принципы информированного согласия Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья (Томск), протокол № 22 от 10.03.2009 г.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета STATISTICA v. 7.0 (StatSoft Inc, США) [12]. Распределение количественных показателей проверяли на нормальность по критериям Шапиро–Уилка и визуального метода гистограмм. Поскольку большинство показателей не подчинялись нормальному закону распределения, использовали непараметрические статистические критерии, их описательная статистика представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом (25–75%, или LQ–UQ) [13]. Анализ количественных данных проводили путем сравнения независимых выборок с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для определения различий между парными параметрами до и после лечения внутри каждой группы применяли W-критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Участники исследования

По критериям включения для исследования были отобраны 52 пациента. Из них 14 человек не дали согласие на участие в исследовании, 8 пациентов были исключены в связи с обострением сопутствующих соматических заболеваний. Полностью завершили курсовое лечение по программе 30 пациентов — 7 (23,3%) мужчин и 23 (76,7%) женщины — в возрасте от 22 до 53 лет (средний возраст $35,33 \pm 8,79$ года).

Основные результаты исследования

У всех пациентов ($n = 30$) до начала лечения имела место клинически выраженная астения, и по 5 пунктам шкалы MFI-20 каждый обследованный в сумме имел более 60 баллов. Симптоматика астении выражалась в виде

эмоциональной лабильности, некоторых соматовегетативных симптомов, нарушений сна, повышенной утомляемости, снижения уровня профессиональной активности и продуктивности в повседневных делах. Ведущими клиническими синдромами были астенический — у 14 (46,7%), астенодистимический — у 9 (30,0%) и астеноцефалгический — у 7 (23,3%) пациентов.

Оценка эффективности терапии по шкале CGI-I показала, что у 21 (70%) пациента клиническое состояние по завершении лечения соответствовало критерию «очень выраженное и выраженное улучшение» (1-я группа), у 9 (30,0%) человек — критерию «незначительное улучшение» (2-я группа). Самооценка динамики состояния по шкале астении MFI-20 демонстрировала существенные различия между этими группами. При равных исходных данных степени выраженности астении в обеих группах [69 (63–75) в 1-й и 69 (64–71) баллов во 2-й группе] на заключительном этапе лечения антиастеническим препаратом в 1-й группе общая сумма баллов по шкале снизилась до 26 (23–37) ($p = 0,00002$), во 2-й — до 57 (47–61). Наибольшие отличия касались подшкал «общая астения», «физическая астения», «понижение активности», «психическая астения» (рис. 1).

При иммунологическом обследовании до начала лечения (табл.) в группах пациентов выявлены отклонения ряда параметров иммунной системы от значений региональной иммунологической нормы (контроль). Так, у многих зарегистрировано уменьшение числа Т лимфоцитов CD3+–фенотипа и лимфоцитов с рецепторами поздней активации HLA-DR+–фенотипа; увеличение числа лимфоцитов CD16+–фенотипа, обладающих естественной киллерной активностью. Зафиксировано повышение соотношения CD4+ / CD8+ за счет увеличения числа Т хелперов / индукторов (CD4+) и снижения содержания цитотоксических Т лимфоцитов (CD8+).

Гуморальное звено иммунитета пациентов характеризовалось достоверным повышением концентрации сывороточного IgM и тенденцией к повышению концентрации IgG и IgA. Также была повышена фагоцитарная активность полиморфноядерных нейтрофилов: в 1-й группе — как ФИ, так и ФЧ, во 2-й — ФЧ. Сравнительный анализ исходных данных иммунологического обследования (точка 1) не показал значимых различий между группами пациентов.

По окончании лечения в 1-й группе пациентов с очень выраженным и выраженным улучшением клинического состояния установлена позитивная динамика ряда иммунологических показателей (рис. 2). Так, по сравнению с точкой 1 обследования в точке 2 от-

Таблица. Параметры системы иммунитета больных с непсихотическими психическими расстройствами до начала лечения адмантил-бромфениламинол, Ме (LQ–UQ)

Показатели	Группы обследуемых			p ₂
	Контроль (n =190)	Пациенты		
		1-я группа (n =21)	2-я группа (n =9)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,60 (4,80–6,40)	5,90 (4,70–6,90) p ₁ =0,289	5,10 (4,40–5,80) p ₁ =0,343	0,230
Лимфоциты, %	33,00 (27,00–39,00)	33,00 (30,00–39,00) p ₁ =0,391	36,00 (34,00–43,00) p ₁ =0,213	0,821
Лимфоциты, абс.	1,86 (1,51–2,12)	2,15 (1,66–2,57) p ₁ =0,074	1,85 (1,75–2,38) p ₁ =0,457	0,684
CD2+, %	73,18 (72,00–73,18)	74,00 (68,00–78,00) p ₁ =0,594	72,00 (68,00–76,00) p ₁ =0,628	0,785
CD3+, %	66,84 (62,00–71,00)	62,00 (56,00–70,00) p ₁ =0,044	60,00 (56,00–72,00) p ₁ =0,131	0,734
CD4+, %	36,50 (36,00–36,50)	40,00 (36,00–48,00) p ₁ =0,082	40,00 (40,00–48,00) p ₁ =0,009	0,750
CD8+, %	25,32 (25,00–25,32)	22,00 (20,00–26,00) p ₁ =0,00446	22,00 (20,00–30,00) p ₁ =0,581	0,524
CD4 / CD8	1,45 (1,43–1,45)	1,89 (1,44–2,18) p ₁ <0,001	1,60 (1,47–1,82) p ₁ =0,010	0,526
HLADR+, %	18,41 (15,00–21,00)	14,00 (12,00–16,00) p ₁ <0,001	12,00 (10,00–20,00) p ₁ =0,118	0,715
CD20+, %	9,30 (7,00–10,00)	8,00 (8,00–16,00) p ₁ =0,265	8,00 (6,00–10,00) p ₁ =0,507	0,155
CD16+, %	9,24 (7,00–11,00)	12,00 (10,00–20,00) p ₁ <0,001	16,00 (14,00–22,00) p ₁ <0,001	0,351
CD95+, %	11,65 (11,65–12,00)	10,00 (8,00–16,00) p ₁ =0,658	8,00 (6,00–14,00) p ₁ =0,407	0,616
IgM, г/л	1,24 (1,00–1,50)	1,62 (0,98–2,56) p ₁ =0,011	2,34 (1,72–2,68) p ₁ <0,001	0,103
IgG, г/л	15,94 (13,20–19,24)	18,56 (15,64–19,60) p ₁ =0,163	17,76 (14,24–20,52) p ₁ =0,292	0,803
IgA, г/л	2,07 (1,44–2,66)	2,36 (1,90–2,94) p ₁ =0,032	2,36 (0,90–3,54) p ₁ =0,758	0,511
ЦИК, усл. ед.	89,00 (67,00–110,00)	85,00 (66,00–116,00) p ₁ =0,988	92,00 (57,00–115,00) p ₁ =0,948	1,000
ФИ, %	71,44 (71,44–74,00)	82,00 (68,00–88,00) p ₁ <0,001	72,00 (62,00–87,00) p ₁ =0,587	0,181
ФЧ	6,64 (5,97–6,70)	8,90 (8,45–9,70) p ₁ <0,001	9,80 (9,09–10,10) p ₁ <0,001	0,154

471

Примечание. ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы, ФИ — фагоцитарный индекс, ФЧ — фагоцитарное число. p₁ — значимость различий по отношению к контролю; p₂ — значимость различий между группами пациентов.

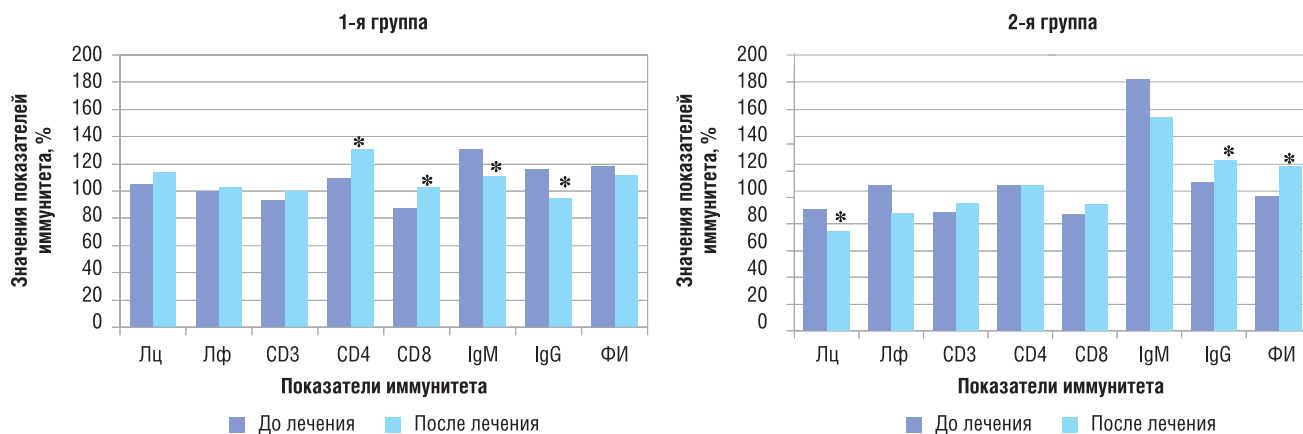


Рис. 2. Динамика показателей иммунитета на фоне монотерапии адмантилбромфениламинол.

Примечание. Контроль принят за 100%. * — p < 0,05 — значимость различий между параметрами иммунитета до и после лечения. Лц — лейкоциты, Лф — лимфоциты, ФИ — фагоцитарный индекс.

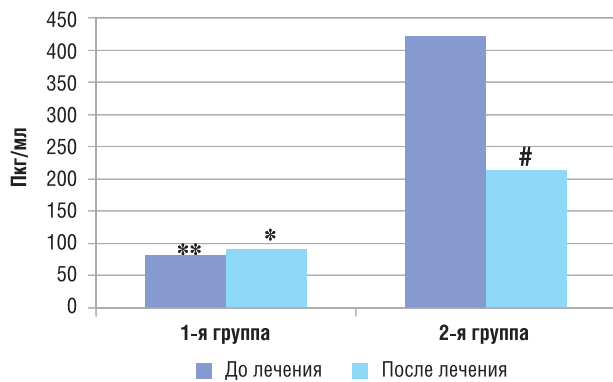


Рис. 3. Динамика концентрации ИЛ 1β у пациентов на фоне монотерапии адамантилбромфениламином.

Примечание. * и ** — значимость различий между группами; # — значимость различий внутри группы (*, # — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$).

мечено снижение высокой исходной концентрации IgM ($p = 0,018$) и IgG ($p = 0,043$), а также ФИ ($p = 0,052$). Содержание хелперов / индукторов CD4+-фенотипа Т лимфоцитов CD8+-фенотипа повышалось до значений нормы ($p = 0,035$). У пациентов 2-й группы значимой позитивной динамики параметров иммунитета после лечения не наблюдали: напротив, установлено уменьшение числа лейкоцитов ($p = 0,049$) и еще большее повышение исходной концентрации IgG ($p = 0,046$), показателя фагоцитарной активности полиморфноядерных нейтрофилов ($p = 0,008$).

При изучении митогениндуцированной продукции ИЛ мононуклеарами обследованных лиц установили, что концентрация ИЛ 4 в супернатантах культуры цельной крови в точке 1 составила в 1-й группе 45,82 (12,84–78,10), во 2-й — 48,63 (46,52–104,76) пкг/мл. В динамике терапии значимых различий продукции ИЛ 4 не установлено.

Сравнительная характеристика уровня продукции ИЛ 1β в группах пациентов с разной эффективностью терапии адамантилбромфениламином представлена на рис. 3.

При рассмотрении групп с различной эффективностью терапии оказалось, что группу с выраженным терапевтическим эффектом составили пациенты, у которых продукция ИЛ 1β была невысокой как до лечения, так и по его завершении. Во 2-й группе с незначительным улучшением общего клинического состояния концентрация ИЛ 1β в супернатантах культуры крови до терапии значимо превышала данный показатель в 1-й группе ($p = 0,005$), снижаясь к концу периода лечения, но оставаясь значимо выше соответствующего показателя в 1-й группе ($p = 0,042$).

Нежелательные явления

У 4 человек, принимавших адамантилбромфениламин, в 1-е сут лечения наблюдались нежелательные явления легкой степени выраженности (головная боль, раздражительность, трудность засыпания), которые исчезли к концу курса лечения.

Обсуждение

В ходе исследования установлен психонейроиммунотенулирующий эффект адамантилбромфениламина, который выражался в позитивном влиянии на симптомы астении и показатели иммунной реактивности и

их сопряженность с динамикой общего клинического состояния, оцениваемой по шкале CGI-I. Обнаружена зависимость терапевтического эффекта препарата от провоспалительного цитокина ИЛ 1β: низкий исходный и в динамике лечения уровень продукции ИЛ 1β был характерен для группы пациентов с выраженным улучшением клинического состояния, высокий уровень — для больных с незначительным улучшением.

Адамантилбромфениламин является производным адамантана [химическое название N-(2-адамантил)-N-(парабромфенил)-амин], разработан в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва). Спектр фармакологической активности препарата включает психостимулирующие, анксиолитические, нейропротективные, иммуномодулирующие [14–16] и актопротекторные [17–19] эффекты. В многоцентровых клинических исследованиях продемонстрирована высокая эффективность и безопасность препарата при лечении широкого спектра астенических расстройств, включая неврастению и соматическую астению [9, 20]. Успех лечения во многом определяется индивидуальными особенностями пациентов и выбором препарата [21]. Так, доля респондеров при лечении астенических расстройств адамантилбромфениламином по шкале CGI-I составила от 80 до 92% случаев [9, 10]. В нашем исследовании эта доля была равна 70%. Отсутствие отклика на препараты у ряда пациентов ставит задачей поиск критериев, способствующих назначению адекватной дифференцированной терапии.

Важнейшая роль в поддержании гомеостаза в норме и при патологии принадлежит нервной и иммунной системе [5], и нарушение нейроиммунной регуляции приводит как к психической дезадаптации, так и к иммунной недостаточности, формированию на этом фоне сопутствующей соматической патологии и затяжному течению психических расстройств [22]. Установленный нами клинико-иммунологический эффект адамантилбромфениламина может быть реализован по различным механизмам взаиморегуляции нервной и иммунной системы. Проведенные ранее исследования показали влияние препарата на процессы повышения интенсивности биосинтеза, высвобождения и метаболизма дофамина в нейромедиаторных системах мозга экспериментальных животных [23, 24]. Известно, что активация дофамина оказывает стимулирующее действие на иммунную реактивность [25], которая вносит существенный вклад в формирование и течение психических расстройств [6]. С учетом этих данных психостимулирующее и иммуномодулирующее действие адамантилбромфениламина может быть обусловлено оптимизацией нейроиммунного взаимодействия через центральные механизмы регуляции.

Кроме того, основную роль в сложных механизмах интеграции нервной и иммунной системы играют цитокины (через цитокиноопосредованные сигнальные пути психонейроиммунотенуляции). В экспериментальных исследованиях показано влияние адамантилбромфениламина на содержание цитокиновых маркеров воспаления [26]. В нашем исследовании установлена сопряженность продукции ИЛ 1β иммунокомпетентными клетками пациентов с различным клиническим эффектом препарата, причем при высоком уровне продукции данного цитокина отмечена инертность параметров иммунитета и клинической симптоматики в динамике лечения. ИЛ 1β относится к провоспалительным цитокинам, повышение содержания которых не способствует восстановлению факторов иммунной защиты и коррелирует со степенью тяжести различных патологических процессов [27, 28].

Заключение

В настоящем исследовании при монотерапии адамантилбромфениламином пациентов с непсихотическими психическими расстройствами с преобладанием в структуре заболевания астенического симптомокомплекса установлен позитивный клинический и иммуномодулирующий эффект препарата. Показана зависимость клинко-иммунологического действия препарата от содержания провоспалительного цитокина ИЛ 1 β , продемонстрировано, что низкий исходный и уровень в динамике лечения ИЛ 1 β был характерен для группы пациентов с выраженным терапевтическим эффектом.

Полученные данные позволяют рассматривать ИЛ 1 β в качестве биомаркера прогноза эффективности терапии и персонализированного назначения адамантилбромфениламина пациентам с непсихотическими психическими расстройствами, в клинической картине которых преобладает астеническая симптоматика.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Лечение больных с астеническими расстройствами препаратом танакан. *Российский психиатрический журнал*. 1999; 1: 24–27.
2. Семке В.Я. Превентивная психиатрия. *Томск: Изд-во ТГУ*. 1999. 402 с.
3. Смуглевич А.Б., Дубницкая Э.Б. Астения и коморбидные психические расстройства. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009; 11 (4): 4–7.
4. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Телешова Е.С., Чумаков Д.В., Реутова М.А., Сюняков Т.С., Маметова Л.Э., Дорофеева О.А., Гришин С.А. Новый препарат со стимулирующими и анксиолитическими свойствами ладастен при лечении неврастении (результаты сравнительного клинического исследования с плацебо). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009; 109 (5): 20–26.
5. Актуальные проблемы нейроиммунопатологии. Руководство. Под ред. Г.Н. Крыжановского, С.В. Магаевой, С.Г. Морозова. *М.: Гениус Медиа*. 2012. 423 с.
6. Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Бохан Н.А., Семке В.Я. Патогенетическое обоснование технологии иммунокоррекции при психических расстройствах и болезнях зависимости. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013; 1: 7–12.
7. Jones K.A., Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol. Cell Neurosci*. 2013; 53: 52–62.
8. Smets E.M.A., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C.J.M. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J. Psychosom. Res*. 1995; 39 (3): 315–325.
9. Смуглевич А.Б., Андрищенко А.В., Бескова Д.А. Новый подход к терапии неврастении и соматогенной астении (результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности ладастена). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009; 11 (1): 18–26.
10. Вознесенская Т.Г., Фокина Н.М., Яхно Н.Н. Лечение астенических расстройств у пациентов с психовегетативным синдромом (результаты многоцентрового исследования эффективности и переносимости ладастена). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110 (5): 17–26.
11. Guy W. Early Clinical Drug Evaluation Unit (ECDEU) assessment manual for psychopharmacology. Revised. NIMH publication DHEW publNO (Adm) 76–338. *Bethesda MD: National Institute of Mental Health*. 1976. P. 217–222.
12. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и Excel. *М.: ФОРУМ*. 2008. 464 с.
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. *М.: МедиаСфера*. 2002. 312 с.
14. Сюняков С.А., Гришин С.А., Телешова Е.С., Незнамов Г.Г., Середенин С.Б. Результаты пилотного клинического исследования Ладастена. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; 69 (4): 10–15.
15. Mirzoyan R.S., Gan'Shina T.S., Maslennikov D.V., Kovalev G.I., Zimin I.A., Pyatin V.M., Avdyunina N.I., Kukhtarova A.M., Khostikyan N.G., Meliksetyan V.S., Alikhanyan C.B., Mirzoyan N.R. Cerebrovascular and neuroprotective effects of adamantane derivative. *Biomed. Res. Int*. 2014; 2014: 586501.
16. Tallero A.V., Kovalenko L.P., Kuznetsova O.S., Durnev A.D., Seredenin S.B. Correcting effect of ladasten on variations in the subpopulation composition of t lymphocytes in c57bl/6 mice on the experimental model of an anxious depressive state. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2014; 156 (3): 335–337.
17. Oliynyk S., Oh S. The pharmacology of actoprotectors: practical application for improvement of mental and physical performance. *Biomol. Ther. (Seoul)*. 2012; 20(5): 446–456.
18. Кундашев У.К., Зурдинов А.З., Морозов И.С., Барчуков В.Г. Фармакологическая коррекция адаптивных реакций сердечно-сосудистой и центральной нервной систем у рабочих высокогорного рудника при вахтовом методе организации труда. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2013; 4: 76–81.
19. Кундашев У.К., Зурдинов А.З., Барчуков В.Г. Возможности фармакологической коррекции адаптивных реакций организма человека при краткосрочных перемещениях из среднегогорья в высокогорье. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014; 77 (9): 32–37.
20. Андрищенко А.В., Смуглевич А., Сыркин А.Л., Бескова Д.А., Копылов Ф.Ю., Арипов М.А., Романов Д.В. Терапия астенических расстройств у больных с сердечно-сосудистой патологией препаратом ладастен (итоги многоцентрового исследования «Эталон»). Результаты пилотного клинического исследования ладастена. *Психические расстройства в общей медицине*. 2011; 1: 4–13.
21. Канаева Л.С., Аведисова А.С. Прогностическая роль клинко-социальных факторов в оценке эффективности фармакотерапии у больных с непсихотическими депрессиями. *Фарматека*. 2014; 10-3: 45–52.
22. Никитина В.Б. Роль иммунных механизмов в клинической динамике посттравматических стрессовых расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2009; 3: 14–16.
23. Morozov I.S., Pukhova G.S., Avdulov N.A., Sergeeva S.A., Spasov A.A., Iezhitsa I.N. The mechanisms of the neurotropic action of bromantan. *Eksp. Klin. Farmakol*. 1999; 62 (1): 11–14.
24. Зимин И.А., Абаимов Д.А., Будыгин Е.А., Золотарёв Ю.А., Ковалёв Г.И. Участие дофамин- и серотонинергических систем мозга в реализации психофармакологических эффектов ладастена и сиднокарба. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010; 73 (2): 2–5.

25. Idova G.V., Alperina E.L., Cheido M.A. Contribution of brain dopamine, serotonin and opioid receptors in the mechanisms of neuroimmunomodulation: evidence from pharmacological analysis. *Int. Immunopharmacol.* 2012; 12 (4): 618–625.
26. Таллерова А.В., Коваленко Л.П., Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Влияние ладастена на уровень цитокиновых маркеров воспаления и поведение мышей при моделировании депрессивно-подобного синдрома. *Бюллетень экспериментальной биологической медицины.* 2011; 152 (7): 65–67.
27. Китаев М.И., Саманчина Б.Т., Майназарова Э.С., Алымкулова А.Д., Алымбаева М.Д. Провоспалительные и оппозиторные цитокины при хроническом обструктивном заболевании легких. *Вестник КРСУ.* 2012; 12 (1): 110–113.
28. Reale M., de Angelis F., di Nicola M., Capello E., di Ioia M., Luca G., Lugaresi A., Tata A.M. Relation between Pro-inflammatory Cytokines and Acetylcholine Levels in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13 (10): 12656–12664.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ветлугина Тамара Парфёновна, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела биологической психиатрии и наркологии НИИ психического здоровья

Адрес: 634014, Томск, ул. Алеутская, д. 4, тел.: +7 (3822) 72-44-15, e-mail: vetlug@mail.tomsknet.ru

Никитина Валентина Борисовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья

Адрес: 634014, Томск, ул. Алеутская, д. 4, тел.: +7 (3822) 72-44-15, e-mail: valentina08@sibmail.com

Сергеева Светлана Александровна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории фармакологии открытого АО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»

Адрес: Московская обл., Ногинский р-н, Старая Купавна, ул. Кирова, д. 23, тел.: +7 (496) 512-59-15,

e-mail: sa-sergeeva@inbox.ru

Аксенов Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением пограничных состояний НИИ психического здоровья

Адрес: 634014, Томск, ул. Алеутская, д. 4, тел.: +7 (3822) 72-32-63, e-mail: max1957@sibmail.com

Лобачева Ольга Анатольевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья

Адрес: 634014, Томск, ул. Алеутская, д. 4, тел.: +7 (3822) 72-44-15, e-mail: oalobacheva@sibmail.com

Савочкина Дарья Николаевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья

Адрес: 634014, Томск, ул. Алеутская, д. 4, тел.: +7 (3822) 72-44-15, e-mail: kokodasha@yandex.ru

Епанчинцева Елена Макаровна, кандидат медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, заведующая первым психиатрическим отделением НИИ психического здоровья

Адрес: 634014, Томск, ул. Алеутская, д. 4, тел.: +7 (3822) 72-32-63, e-mail: klinika.stat@sibmail.com

Бохан Николай Александрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ психического здоровья

Адрес: 634014, Томск, ул. Алеутская, д. 4, тел.: +7 (3822) 72-43-79, e-mail: bna909@gmail.com