

## Влияние иммуномодулирующей терапии на продукцию интерферонов больных рекуррентным депрессивным расстройством



Кутько И. И.



Терёшина И. Ф.

**Кутько И. И.<sup>1</sup>, Терёшина И. Ф.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков, Украина

<sup>2</sup> ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск, Украина

**Резюме.** В статье приводятся данные о результатах влияния иммуноактивного препарата циклоферона на спонтанную и стимулированную продукцию  $\alpha$ -интерферона и  $\gamma$ -интерферона при лечении больных рекуррентными депрессивными расстройствами (РДР) в амбулаторных условиях. Для реализации цели исследования было обследовано две рандомизованные группы больных РДР (F33.0, F33.1, F33.2) – основная (98 пациентов) и сопоставления (94 пациента). Больные обеих групп получали общепринятую поддерживающую терапию антидепрессантами и антипсихотиками в амбулаторных условиях. Кроме того, больные основной группы в ходе лечения получали дополнительно циклоферон. Установлено, что до лечения у больных РДР уровни спонтанной и стимулируемой продукции  $\alpha$ -интерферона и  $\gamma$ -интерферона были ниже, чем соответствующие показатели у здоровых доноров. Применение современного иммуноактивного препарата циклоферона при лечении больных РДР способствовало нормализации спонтанной и стимулированной продукции  $\alpha$ -интерферона и  $\gamma$ -интерферона у больных РДР, а также степени кратности увеличения продукции данных цитокинов.

**Ключевые слова:** рекуррентные депрессивные расстройства, циклоферон, продукция,  $\alpha$ -интерферон,  $\gamma$ -интерферон.

### Influence of immunomodulatory therapy on production of interferons in patients with recurrent depressive disorders

**Kutko I.I., Teryshina I.F.**

SE «Neurology, Psychiatry and Narcology Institute of UAMS», Kharkov, Ukraine

SE «Lugansk state medical university», Lugansk, Ukraine

**Resume.** The article describe the influence of the immunoactive drug cycloferon on spontaneous and stimulated production of  $\alpha$ -interferon and  $\gamma$ -interferon during the treatment of patients with recurrent depressive disorders (RDD) in an outpatient setting. To implement the objectives of the study were examined two randomized groups of patients with RDD (F33.0, F33.1, F33.2) - main (98 patients) and comparison (94 patients). Patients of both groups received the conventional maintenance treatment with antidepressants and antipsychotics in the outpatient setting. In addition, patients of the main group during the treatment additionally received cycloferon. It was set that patients before treatment have increasing levels of spontaneous and stimulated  $\alpha$ -interferon and  $\gamma$ -interferon production than those in healthy donors, while the response to the stimulation of mononuclear cells of patients was significantly reduced. The use of modern immunoactive drug cycloferon in treatment patients with RDD contributed to the normalization of spontaneous and stimulated production of  $\alpha$ -interferon and  $\gamma$ -interferon in patients with RDD, as well as the degree of magnification of production of these cytokines.

**Keywords:** recurrent depressive disorders, cycloferon, production,  $\alpha$ -interferon,  $\gamma$ -interferon.

На современном этапе развития психиатрии накоплено достаточно большое количество фактов относительно роли изменений показателей иммунного статуса при болезнях психической сферы [1, 2, 5]. Если первоначально главенствующей являлась концепция нарушений гуморального звена иммунитета в

патогенезе психических заболеваний, то в настоящее время большое значение отводится разным компонентам как клеточного, так и гуморального иммунитета, включая опосредующие соответствующие реакции факторы — цитокины (ЦК) и цитокиновые рецепторы [6, 7, 18]. В частности было установлено, что у больных

шизофренией происходит повышение продукции ряда интерлейкинов, тогда как другие исследователи, наоборот, выявляют снижение уровня ряда ЦК или отсутствие их изменений, что связывают с клинической гетерогенностью шизофрении и, соответственно, различиями обследованных разными авторами групп больных [4, 20]. ЦК, такие как IL-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , по мнению ряда исследователей, вносят также значительный вклад в патофизиологию депрессии за счет активации обратного захвата моноаминов и уменьшения выработки серотонина из-за повышенной активности индоламин-2,3-диоксигеназы [6, 9]. Отдельные изменения сложной сети сигнализации, которая включает производство нейротропинов и факторов роста; экспрессию микроРНК; производство провоспалительных и противовоспалительных ЦК и даже аномальная доставка желудочно-кишечных сигнальных пептидов способны индуцировать серьезные изменения настроения, что при наличии дополнительных патогенетических факторов в клиническом плане способны проявляться как депрессивные расстройства [19, 23]. С целью оценки потенциальной диагностической значимости и для последующей разработки новых терапевтических подходов наше внимание привлекла возможность изучения продукции таких ЦК как  $\alpha$ -интерферон ( $\alpha$ -ИФН) и  $\gamma$ -интерферон ( $\gamma$ -ИФН) у больных рекуррентным депрессивным расстройством (РДР) разной степени тяжести, а также исследования эффективности иммуноактивного препарата циклоферона при лечении таких больных в амбулаторных условиях (АУ).

**Связь работы с научными программами, планами, темами:** работа выполнялась в связи с реализацией основного плана научно-исследовательских работ (НИР) ГУ «Луганский государственный медицинский университет» и представляет собой фрагмент темы НИР: «Иммунные и метаболические нарушения в патогенезе шизофрении и депрессивных расстройств разного генеза и их коррекция» (№ госрегистрации 0108U009465).

**Целью работы** было изучение влияния иммуноактивного препарата циклоферона на спонтанную и стимулированную продукцию  $\alpha$ -ИФН и  $\gamma$ -ИФН при лечении больных РДР в амбулаторных условиях (АУ).

#### Материалы и методы исследования

Для реализации цели работы было обследовано 192 больных РДР. Диагноз «РДР текущий эпизод легкой степени» (F33.0) был установлен у 63 (32,8%) больных, «РДР текущий

эпизод средней степени» (F33.1) — у 68 (35,4%) пациентов и «РДР текущий эпизод тяжелый без психотических симптомов» (F33.2) — у 61 (31,8%) больного. Пациенты с диагнозом «РДР текущий эпизод тяжелый с психотическими симптомами» нами не рассматривались, поскольку они нуждались в лечении в условиях психиатрического стационара. Средний возраст больных был  $30,8 \pm 5,4$  лет, женщин среди наблюдавшихся лиц было 124 (64,6%), мужчин — 68 (35,4%).

Больные, находившиеся под наблюдением, были распределены на две рандомизованные группы (основную и сопоставления) по 98 и 94 пациента соответственно. Основная группа включала 32 пациента с диагнозом «РДР текущий эпизод легкой степени», 35 лиц с диагнозом «РДР текущий эпизод средней степени» и 31 пациента с диагнозом «РДР текущий эпизод тяжелый без психотических симптомов» (F33.2); в группе сопоставления с РДР (F33.0) было 31 больной, с РДР (F33.1) — 33 обследованных и с РДР (F33.2) — 30 лиц.

Наблюдение за состоянием пациентов проводилось один раз в месяц на протяжении 24 мес. В ходе наблюдения проводилась регистрация всех обострений заболевания и повторных эпизодов с признаком степени тяжести, времени возникновения и их продолжительностью. Под рецидивом следует понимать развитие депрессивной симптоматики, длившейся не менее двух недель и которая соответствует критериям МКБ-10 для легкого (F33.0), умеренного (F33.1) и тяжелого эпизода без психотических симптомов (F33.2). При возникновении депрессивного расстройства между запланированными визитами проводилось дополнительное обследование больных.

Больные РДР получали общепринятую поддерживающую терапию антидепрессантами и антипсихотиками в АУ согласно рекомендаций [7, 8]. Кроме того, больные основной группы в ходе лечения получали дополнительно циклоферон по 2 таб. на прием на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23 сут и далее по поддерживающей схеме по 2 таб. на прием 1 раз в 3 дня в течение 2 мес.

Циклоферон — современный иммуноактивный препарат, который относится к гетероароматическим соединениям класса акридионов, обладающий иммуностропными свойствами [15]. В клинической практике отмечена способность циклоферона регулировать антителообразование, естественную киллерную активность Т-лимфоцитов и стимулировать фагоцитоз наряду с выраженным противовоспалительным и мембраностабилизирующим эффектом [11, 15]. Иммуномодулирующий эффект циклоферона

проявляется коррекцией иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях различного генеза, при этом в зависимости от типа нарушений имеет место активизация тех или других звеньев иммунной системы [12, 14]. Циклоферон малотоксичен, не обладает канцерогенным, мутагенным, эмбриотоксическим эффектами [15].

Дополнительное иммунологическое исследование включало определение интерферонпродуцирующей (спонтанной и стимулированной) способности мононуклеаров периферической крови в соответствии с рекомендациями [13]. Показатели интерферонового статуса исследовали дважды: до начала исследования и по завершению проводимой терапии. Результаты исследования были сопоставлены с соответствующими иммунологическими показателями, полученных при обследовании 32 практически здоровых лиц.

Статистическую обработку полученных результатов исследований производили дисперсионного анализа с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и BioStat [8], при этом учитывали принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [9].

#### Полученные результаты и их обсуждение

При проведении иммунологических исследований в тесте *in vitro* до начала лечения в АУ было установлено, что продукция изученных ИФН у больных РДР как спонтанная, так и стимулируемая, были ниже, чем соответствующие показатели у здоровых доноров, причем степень изменения данных показателей коррелировала с тяжестью заболевания (табл. 1-2).

Как отображено в таблицах 1 и 2, спонтанная продукция  $\alpha$ -ИФН у больных РДР (F33.0) основной группы была сниженной относительно нормы для данного показателя в среднем в 1,26 раза ( $P < 0,05$ ) и составила в среднем  $(14,7 \pm 0,7)$  пг/мл, в группе сопоставления до начала лечения в АУ уровень спонтанной продукции  $\gamma$ -ИФН был в 1,23 раза ниже, чем у здоровых доноров ( $P < 0,05$ ) и равнялся  $(15,0 \pm 0,8)$  пг/мл. При стимуляции продукции  $\alpha$ -ИФН его уровень у больных РДР (F33.0) основной группы составил в среднем  $(40,3 \pm 1,7)$  пг/мл, что было ниже соответствующего показателя нормы в среднем в 1,33 раза ( $P < 0,05$ ); у лиц группы сопоставления —  $(40,6 \pm 1,6)$  пг/мл, что было меньше нормы в среднем в 1,32 раза ( $P < 0,05$ ).

Спонтанная продукция  $\gamma$ -ИФН у больных РДР (F33.0) основной группы была сниженной относительно нормы для данного показателя в среднем в 1,21 раза ( $P < 0,05$ ) и составила в среднем  $(21,7 \pm 1,2)$  пг/мл, в группе сопоставления до начала лечения в АУ уровень спонтанной продукции  $\gamma$ -ИФН был в 1,2 раза ниже, чем у здоровых доноров и составлял в среднем  $(21,9 \pm 1,3)$  пг/мл ( $P < 0,05$ ). При стимуляции продукции  $\gamma$ -ИФН данный показатель у больных РДР (F33.0) группы сопоставления составил в среднем  $(53,4 \pm 1,5)$  пг/мл, что было меньше соответствующего показателя нормы в среднем в 1,27 раза ( $P < 0,05$ ); у лиц группы сопоставления —  $(53,7 \pm 1,6)$  пг/мл, что было ниже соответствующего показателя у практически здоровых лиц в среднем в 1,26 раза ( $P < 0,05$ ).

У лиц с диагнозом «РДР текущий эпизод средней степени», составивших основную группу, уровень спонтанной продукции  $\alpha$ -ИФН на момент начала лечения в АУ составила в среднем  $(13,0 \pm 0,9)$  пг/мл, что было ниже

Таблица 1

Продукция ИФН в культурах мононуклеаров периферической крови больных РДР основной группы до начала лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Характер продукции	РДР (F33.0) (n=32)	РДР (F33.1) (n=35)	РДР (F33.2) (n=31)
$\alpha$ -ИФН	спонтанная	$14,7 \pm 0,7$ $P < 0,05$	$13,0 \pm 0,9$ $P < 0,01$	$10,5 \pm 0,8$ $P < 0,001$
	норма	$(18,5 \pm 0,9)$ пг/мл		
	стимулированная	$40,3 \pm 1,7$ $P < 0,05$	$36,4 \pm 1,8$ $P < 0,01$	$29,9 \pm 1,6$ $P < 0,001$
	норма	$(53,6 \pm 1,6)$ пг/мл		
$\gamma$ -ИФН	спонтанная	$21,7 \pm 1,2$ $P < 0,05$	$17,2 \pm 1,0$ $P < 0,01$	$14,4 \pm 1,0$ $P < 0,001$
	норма	$(26,2 \pm 1,3)$ пг/мл		
	стимулированная	$53,4 \pm 1,5$ $P < 0,05$	$44,0 \pm 1,6$ $P < 0,01$	$31,3 \pm 1,8$ $P < 0,001$
	норма	$(67,9 \pm 1,8)$ пг/мл		

Примечание: в табл. 1-4 показатель  $P$  — разбегность между соответствующим показателем и нормой.

Таблиця 2

Продукція ЦК в культурах мононуклеаров периферической крови больных РДР групи сопоставлення до начала лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Характер продукции	РДР (F33.0) (n=31)	РДР (F33.1) (n=33)	РДР (F33.2) (n=30)
α-ИФН	спонтанная	15,0±0,8 P<0,05	13,4±0,8 P<0,01	10,9±0,7 P<0,001
	норма	(18,5±0,9) пг/мл		
	стимулированная	40,6±1,6 P<0,05	36,8±1,8 P<0,01	30,1±1,7 P<0,001
	норма	(53,6±1,6) пг/мл		
γ-ИФН	спонтанная	21,9±1,3 P<0,05	17,5±1,4 P<0,01	14,8±1,5 P<0,001
	норма	(26,2±1,3) пг/мл		
	стимулированная	53,7±1,6 P<0,05	44,4±1,5 P<0,01	31,6±1,7 P<0,001
	норма	(67,9±1,8) пг/мл		

соответствующего показателя у практически здоровых лиц в 1,42 раза ( $P<0,01$ ); у пациентов группы сопоставления — (13,4±0,8) пг/мл, что было меньше нормы в среднем в 1,38 раза ( $P<0,01$ ). Уровень стимулированной продукции α-ИФН у лиц основной группы составлял в среднем (36,4±1,8) пг/мл, что было меньше нормы в среднем в 1,47 раза ( $P<0,001$ ), у пациентов группы сопоставления — (36,8±1,8) пг/мл, что было ниже нормы в среднем в 1,46 раза ( $P<0,01$ ).

Уровень спонтанной продукции γ-ИФН на момент первого обследования лиц с диагнозом «РДР текущий эпизод средней степени» составил в среднем (17,2±1,0) пг/мл, что было ниже соответствующего показателя у практически здоровых лиц в 1,52 раза ( $P<0,01$ ); у пациентов группы сопоставления — (17,5±1,4) пг/мл, что было меньше нормы в среднем в 1,50 раза ( $P<0,01$ ). Уровень стимулированной продукции γ-ИФН у лиц основной группы составлял в среднем (44,0±1,6) пг/мл, что было меньше нормы в среднем в 1,54 раза ( $P<0,01$ ), у пациентов группы сопоставления — (44,4±1,5) пг/мл, что было ниже нормы в среднем в 1,53 раза ( $P<0,01$ ).

У больных с диагнозом «РДР текущий эпизод тяжелый без психотических симптомов» основной группы спонтанная продукция α-ИФН до лечения в АУ равнялась в среднем (10,5±0,8) пг/мл, что было ниже нормы в 1,76 раза ( $P<0,001$ ); у лиц группы сопоставления — в среднем (10,9±0,7) пг/мл, что было меньше соответствующего показателя нормы в среднем в 1,70 раза ( $P<0,001$ ). Уровень стимулированной продукции α-ИФН у пациентов основной группы с наличием РДР (F33.2) равнялся в среднем (29,9±1,6) пг/мл, что было ниже соответствующего показателя нормы в среднем в 1,79 раза ( $P<0,001$ ), у лиц группы сопоставления — в среднем (30,1±1,7) пг/мл, что было ниже соответствующего показателя нормы также в среднем в 1,78 раза ( $P<0,001$ ).

У больных с диагнозом «РДР текущий эпизод тяжелый без психотических симптомов» основной группы спонтанная продукция γ-ИФН до лечения в АУ равнялась в среднем (14,4±1,0) пг/мл, что было ниже нормы в 1,82 раза ( $P<0,001$ ); у лиц группы сопоставления — в среднем (14,8±1,5) пг/мл, что было меньше соответствующего показателя нормы в среднем в 1,77 раза ( $P<0,001$ ). Уровень стимулированной продукции γ-ИФН у пациентов основной группы с наличием РДР (F33.2) равнялся в среднем (31,3±1,8) пг/мл, что было выше соответствующего показателя нормы в среднем в 2,17 раза ( $P<0,001$ ), у лиц группы сопоставления — в среднем (31,6±1,7) пг/мл, что было ниже соответствующего показателя нормы также в среднем в 2,15 раза ( $P<0,001$ ).

При проведении повторного иммунологического исследования на момент завершения лечения в АУ было установлено позитивное влияние современного иммуноактивного препарата циклоферона на продукцию ИФН в культурах мононуклеаров. Показательно, что у больных основной группы показатели как спонтанной, так и стимулированной секреции α-ИФН и γ-ИФН достоверно от нормы не отличались ( $P>0,05$ ), как это видно из табл. 3.

У лиц группы сопоставления, несмотря на некоторую положительную динамику, на момент завершения лечения в АУ показатели как спонтанной так и стимулированной продукции α-ИФН и γ-ИФН оставались ниже нормы (табл. 4).

Так, уровень спонтанной продукции α-ИФН на момент завершения лечения у больных (F33.0) группы сопоставления равнялся (16,7±0,7) пг/мл, что достоверно отличалось от нормы в 1,12 раза ( $P<0,05$ ). Стимулируемая продукция α-ИФН у обследованных пациентов, страдающих (F33.0) и составивших группу сопоставления, достигла уровня в среднем

Таблиця 3

Продукція ЦК в культурах мононуклеаров периферической крови больных РДР основної групи после лечения ( $M \pm t$ )

Показатель	Характер продукції	РДР (F33.0) (n=32)	РДР (F33.1) (n=35)	РДР (F33.2) (n=31)
α-ИФН	спонтанная	18,8±1,0 P>0,05	18,1±0,9 P>0,05	17,6±1,1 P>0,05
	норма	(18,5±0,9) пг/мл		
	стимулированная	53,7±1,7 P>0,05	52,9±1,7 P>0,05	52,5±2,0 P>0,05
	норма	(53,6±1,6) пг/мл		
γ-ИФН	спонтанная	26,7±1,5 P>0,05	25,8±1,2 P>0,05	25,4±1,4 P>0,05
	норма	(26,2±1,3) пг/мл		
	стимулированная	68,2±1,9 P>0,05	67,5±1,8 P>0,05	67,0±1,9 P>0,05
	норма	(67,9±1,8) пг/мл		

Таблиця 4

Продукція ЦК в культурах мононуклеаров периферической крови больных РДР группы сопоставления после лечения ( $M \pm t$ )

Показатель	Характер продукції	РДР (F33.0) (n=31)	РДР (F33.1) (n=33)	РДР (F33.2) (n=30)
α-ИФН	спонтанная	16,7±0,7 P<0,05	15,9±0,9 P<0,05	14,1±0,7 P<0,01
	норма	(18,5±0,9) пг/мл		
	стимулированная	46,6±1,7 P<0,05	44,8±1,9 P<0,05	42,5±1,8 P<0,01
	норма	(53,6±1,6) пг/мл		
γ-ИФН	спонтанная	22,6±1,5 P<0,05	21,5±1,6 P<0,05	20,2±1,5 P<0,01
	норма	(26,2±1,3) пг/мл		
	стимулированная	60,1±1,8 P<0,05	56,7±1,9 P<0,05	51,6±1,7 P<0,01
	норма	(67,9±1,8) пг/мл		

(46,6±1,7) пг/мл, что было меньше нормы в 1,15 раза.

У больных (F33.1) группы сопоставления спонтанная продукция α-ИФН равнялась на момент завершения лечения в АУ в среднем (15,9±0,9) пг/мл, что, однако, было меньше соответствующего показателя у практически здоровых доноров в среднем в 1,16 раза (P<0,05). Стимулируемая продукция α-ИФН у больных (F33.1) группы сопоставления на момент завершения лечения равнялась в среднем (44,8±1,9) пг/мл, что было в то же время в 1,20 раза ниже нормы (P<0,05).

У больных (F33.2) группы сопоставления спонтанная продукция α-ИФН составила после лечения в АУ в среднем (14,1±0,7) пг/мл, что, однако, было меньше соответствующего показателя у практически здоровых доноров в среднем в 1,31 раза (P<0,01). Стимулируемая продукция α-ИФН у лиц данной группы после лечения равнялась в среднем (42,5±1,8) пг/мл, что было меньше нормы в 1,26 раза (P<0,01).

Уровень γ-ИФН у больных (F33.0) после завершения лечения в АУ группы сопоставления составил (26,6±1,5) пг/мл, что было ниже нормы в 1,16 раза (P<0,05). Стимулируемая продукция γ-ИФН у больных (F33.0) группы сопоставления равнялась в среднем (60,1±1,8) пг/мл, что было меньше нормы в 1,13 раза (P<0,05).

Спонтанная продукция γ-ИФН у больных (F33.1) группы сопоставления равнялась на момент завершения лечения в АУ в среднем (21,5±1,6) пг/мл, что, однако, было меньше соответствующего показателя у практически здоровых доноров в среднем в 1,22 раза (P<0,05). Стимулируемая продукция γ-ИФН у больных (F33.1) группы сопоставления на момент завершения лечения равнялась в среднем (56,7±1,9) пг/мл, что было в то же время в 1,20 раза ниже нормы (P<0,05).

У больных (F33.2) группы сопоставления спонтанная продукция γ-ИФН составила после лечения в АУ в среднем (20,2±1,5) пг/мл, что, однако, было меньше соответствующего

показателя у практически здоровых доноров в среднем в 1,30 раза ( $P < 0,01$ ). Стимулируемая продукция  $\gamma$ -ИФН у лиц данной группы после лечения равнялась в среднем ( $51,6 \pm 1,7$ ) пг/мл, что было ниже нормы в 1,32 раза ( $P < 0,01$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у пациентов с РДР в патогенетическом плане до начала лечения в АУ наблюдались нарушения продукции  $\alpha$ -ИФН и  $\gamma$ -ИФН, степень изменения которых коррелировала с

тяжестью течения заболевания. Полученные результаты относительно динамики продукции  $\alpha$ -ИФН и  $\gamma$ -ИФН больных РДР свидетельствуют, что назначение циклоферона способствует четко выраженной тенденции к нормализации как спонтанной, так и стимулируемой ФГА продукции  $\alpha$ -ИФН и  $\gamma$ -ИФН. Полученные данные позволяют считать применение циклоферона при лечении больных РДР патогенетически обоснованным и клинически перспективным.

### Литература

1. Абросимова Ю.С. Клинико-терапевтические аспекты дифференцированного применения нейролептиков у больных параноидной шизофренией с учетом показателей цитокинового дисбаланса и апоптоза: Дисс. ... канд. мед. наук. Саратов, 2009. — 143 с.
2. Говорин Н.В., Озорнина Н.В., Озорнин А.С. Изменения уровня некоторых цитокинов сыворотки крови у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении при психофармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. — 2011. — Том 21, вып. № 1. — С. 20-24.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — [4-е изд.]. — Киев, Полиграф Плюс, 2010. — 552 с.
4. Коляскина Г.И., Секирина Т.П., Андросова Л.В. Изменение иммунного профиля больных шизофренией в процессе лечения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2004. — № 4. — С. 39-45.
5. Коркина М.В., Лакосина Н.Д., Личко А.Е. Психиатрия. Москва: МЕДпресс-информ, 2002. — 240 с.
6. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. Руководство. — М.: 2003. — 438 с.
7. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Терапевтическая резистентность при шизофрении: иммунные и метаболические механизмы ее формирования и пути преодоления // Український медичний альманах. — 2006. — Т. 9, № 5. — С. 162-167.
8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — Киев: Морион, 2000. — 320 с.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. — Киев: Морион, 2002. — 160 с.
10. Смулевич А.Б. Депрессия как общемедицинская проблема: вопросы клиники и терапии // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, № 3. — С. 92-94.
11. Терешин В.А. Влияние циклоферона на динамику ФНО- $\alpha$  и показатели макрофагальной фагоцитирующей системы у больных острым тонзиллитом смешанной вирусно-бактериальной этиологии // Укр. мед. альманах. — 2005. — Том 8, № 5. — С. 131-133.
12. Терешина И.Ф. Динамика противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в сыворотке крови больных рекуррентным депрессивным расстройством в амбулаторных условиях при применении циклоферона // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сборник научных работ. — Киев; Луганск, 2013. — Вып. 4 (118). — С. 99-106.
13. Тест-системы ProCon IF $\alpha$  plus, ProCon IF $\gamma$  plus [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.protc.spb.ru/russian.html>
14. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Чхетиани Р.Б., Круглова О.В. Эффективность комбинации циклоферона и реамберина при лечении больных хроническим сепсисом // Медицинские новости Грузии. — 2012. — № 4 (205). — С. 44-51.
15. Циклоферон: инструкция по клиническому применению / Утверждена 11.12.03 Приказом МЗ Украины №572.
16. Burk J.D., Hales R.A., Yudofsky S.C., Talbot J.A. Epidemiology of mental disorders // Textbook of Psychiatry / Eds: . — New York: The American Psychiatric Press, 2004. — P. 67-89.
17. Ebrinc S., Top C., Oncul O. et al. Serum interleukin 1 alpha and interleukin 2 levels in patients with schizophrenia // J. Med. Res. 2002. Vol. 30, N 3. P. 314-317.
9. Erbagci A.B., Herken H., Koluoglu O. et al. Serum IL-1beta, sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF-alpha in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment // Mediators Inflamm. 2001. Vol. 10, N 3. P. 109-115.
18. Ganguli R., Brar J.S., Rabin B.S. Immune abnormalities in psychiatry: Evidence for the autoimmune hypothesis // Harv Rev Psychiat. — 1984. — Vol. 2. — P. 70-83.
19. Lichtblau N., Schmidt F.M., Schumann R., Kirkby K.C. Cytokines as biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects // Int. Rev. Psychiatry. — 2013. — Vol. 25 (5). — P. 592-603.
20. Muller N., Gruber R., Ackenheil M., Schwarz M.J. The immune system and schizophrenia. An integrative view. Ann NY Acad Sci 2000; 917: 456-467.
21. Na K.S., Kim Y.K. Monocytic, Th1 and Th2 cytokine alterations in the pathophysiology of schizophrenia // Neuropsychobiol. 2007. Vol. 56, N 2-3. P. 55-63.
22. Rapaport M.H., Muller N. Immunological states associated with schizophrenia // Psychoneuroimmunology. — 2001. — Vol. 2. — P. 372-382.
23. Villanueva R. Neurobiology of major depressive disorder / Neural Plast. — - 2013. — Vol. 10. — P. 87.
24. Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. — 2004. — Vol. 65, N 7. — P. 940-947.