

ВПЛИВ ПОЛІОКСИДОНІЮ НА ДИНАМІКУ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У КРОВІ ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА СОМАТИЗОВАНІ ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ

Височин Є.В., Рачкаускас Г.С. Мулік Є.О., Погребняк Л.А.

Луганський державний медичний університет; Луганська обласна клінічна психоневрологічна лікарня

Височин Є.В., Рачкаускас Г.С. Мулік Є.О., Погребняк Л.А. Вплив поліоксидонію на динаміку прозапальних цитокінів у крові підлітків, хворих на соматизовані депресивні розлади // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 4. – С. 26-30.

Обстежено 70 підлітків, хворих на соматизовані депресивні розлади (СДР). У цих підлітків з наявністю СДР наголошувалося підвищення рівня прозапальних (ІЛ-1 β , ФНО α) цитокінів у крові в середньому 1,8 рази та 2,3 рази відповідно. Включення до курсу лікування таких підлітків сучасного імуноактивного засобу поліоксидонію сприяє більш швидкій редукції психопатологічної симптоматики та нормалізації концентрації прозапальних цитокінів у крові.

Ключові слова: соматизовані депресивні розлади, цитокіновий профіль крові, поліоксидоній, лікування, підлітки.

Височин Е.В., Рачкаускас Г.С., Мулик Е.О., Погребняк Л.А. Влияние полиоксидония на динамику провоспалительных цитокинов в крови подростков, больных соматизированными депрессивными расстройствами // Украинский морфологический альманах. – 2010. – Том 8, № 4. – С. 26-30.

Обследовано 70 подростков, больных соматизированными депрессивными расстройствами. У этих подростков отмечается повышение уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , ФНО α) цитокинов в крови в среднем в 1,8 и 2,3 раз соответственно. Включение в курс лечения таких больных современного иммуноактивного препарата полиоксидония способствует более быстрой редукции психопатологической симптоматики и нормализации концентрации провоспалительных цитокинов в крови.

Ключевые слова: соматизированные депрессивные расстройства, цитокиновый профиль крови, полиоксидоний, лечение, подростки.

Vysochyn E.V., Rachkauskas G. S, Mulik E.O., Pogrebnyak L.L. Influence of polyoxidonium on dynamics proinflammatory cytokines in the blood of the teenagers with somatic depressive disorders // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 4. – С. 26-30.

It has been surveyed 70 teenagers with somatic depressive disorders. At the given teenagers rising of level (IL-1 β , TNF α) cytokines in 1,8 and 2,3 times accordingly becomes perceptible. Treatment of this patients with an immunactive preparation polyoxidonium promotes faster reduction of psychopathologic semiology and normalisation of concentration of proinflammatory cytokines in blood.

Key words: somatic depressive disorders, cytokine profile of blood, polyoxidonium, teenagers, treatment.

Вступ. Соматизація психічних розладів є важливою, але недостатньо відомою проблемою сучасної медицини [1]. Зокрема, соматичні страждання хворих, які обумовлені психічною патологією, дуже рідко вивчаються систематично, особливо у підлітковому віці. Поодинокі дослідження, що проведені в даному напрямку, недостатньо повно характеризують існуючу структуру соматизованої патології серед підлітків в Україні, а також не узагальнюють особливості клінічної картини соматизованих розладів у цієї вікової групи [7].

За даними різних авторів, 45 – 50 % підлітків, що страждають на соматизовані депресивні розлади (СДР) при зверненні за медичною допомогою пред'являють лише соматичні скарги та навіть відмовляються обговорювати з лікарем свої афективні переживання, розглядаючи їх як «слабкість характеру» або лише як наслідок несприятливих життєвих ситуацій, відносин із однолітками або проблем у навчанні [9,16]. Встановлено, що 60-80 % хворих підлітків з СДР зовсім не потрапляють у поле зору психіатрів і лікуються тривалий час у лікарів-педіатрів, як правило, з відсутністю достатнього ефекту, що у свою чергу спричиняє прогресування депресивної симптоматики та хроніфікацію афективного розладу [17].

Патогенетичні механізми розвитку СДР пов'язують насамперед із наявністю хронічного стресового агенту, що продовжується тривало, навіть роками та спричиняє внаслідок формування типового дистрес-синдрому, виражений дисбаланс нейротрансмітерної системи, який у подальшому

має тенденцію до хронізації та активації, внаслідок цього, тригерних механізмів розвитку афективних розладів більш глибокого спектру [2]. Саме тому своєчасне розпізнавання СДР у підлітків на перших етапах хвороби, пошук нових раціональних методів лікування та подальше вивчення патогенетичних механізмів грає важливу роль у сучасній психіатрії підліткового віку.

У теперішній час існує дуже багато психофармакотерапевтичних та психотерапевтичних методів лікування соматизованої психіатричної патології [8], але більшість з них надають сумнівні або неоднозначні результати, та недостатньо ефективні. Це питання також важливе, в тому плані, що в теперішній час увага дослідників спрямована на вивчення певної ролі імунологічних розладів та біохімічних проблем у патогенезі СДР у підлітків.

Саме тому пошук нових, комплексних методів лікування повинен займати конкретне місце у розробці раціональних підходів до терапії хворих на СДР підлітків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконувалась у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету та являє собою фрагмент загальної теми НДР психіатричного профілю «Імунні та метаболічні порушення в патогенезі психозфренії і депресивних розладів різного генезу та їх корекція» (№ держреєстрації 0108U009465).

Метою роботи було вивчення впливу сучасного імуноактивного препарату поліоксидонію

(ПО) на рівень прозапальних цитокінів у крові підлітків, хворих на соматизовані депресивні розлади.

Матеріали і методи дослідження. Було обстежено 75 підлітків (34 хлопця та 41 дівчина) віком від 12 до 17 років. Клінічні прояви хвороби відповідали рубрикам F33.11 (рекурентний депресивний розлад) або F32.11 (біполярний афективний розлад, помірний депресивний епізод із соматичними симптомами) згідно критеріїв МКХ-10 [21]. Всі хворі були рандомізовані за віком, статтю, характером депресивного розладу, та розподілені на основну групу (40 осіб) та групу зіставлення (35 пацієнтів). Підлітки обох груп отримували загальноприйняте лікування СДР (антидепресантами групи селективних інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну у середньотерапевтичних дозах для підліткового віку у комплексі з раціональною психотерапією) [1]. Підлітки основної групи додатково отримували ПО внутрішньом'язово по 0,06 г три дні поспіль, потім через день ще 5-7 ін'єкцій, та, при необхідності, повторний курс по 0,06 г 2 рази на тиждень ще 10 ін'єкцій [10].

ПО – сучасний імуномодулюючий препарат, що був отриманий синтетичним шляхом, та являє собою сополімер N-окси-1,4-етилен-піперазина і (N-карбоксетил) -1,4-етиленпіперазині броміду [14]. Основна фармакологічна дія ПО полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції природних кілерів (NK-клітин), посиленні процесів анти-тілоутворення і регуляції продукції цитокінів. Поряд з імуномодулюючою дією, ПО оказує також виражену детоксикаційну активність, яка визначається структурою і високомолекулярною природою препарату [5, 20]. ПО підвищує стійкість мембран клітин до цитотоксичної дії лікарських препаратів і хімічних речовин, знижує їхню токсичність. Раніше виявлений позитивний вплив ПО у хворих з низкою психічних захворювань, в тому числі при фебрильній та параноїдній шизофренії, депресивних станах різного генезу, а також межових психічних розладах, в тому числі синдромі хронічної втоми та психоемоційного вигорання [6,11]. Препарат добре переноситься хворими, не володіє місцевопозрадиною дією, не надає побічних ефектів, не володіє мітогенною, поліклональною активністю, антигенними властивостями, не надає алергізуючої, мутагенної, тератогенної і канцерогенної дії [10]. Поліоксидоній зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № P.12.01/04023) та дозволений до клінічного використання в Україні Наказом МОЗ України № 674 від 12.10.2006 р.

В якості контролю ефективності терапії, що проводилася, використовували наступні психометричні шкали: шкалу Гамільтона для оцінки депресії (HDRS) [19], шкалу Монтгомері-Асберг для оцінки депресії (MADRS) [18].

Шкала Гамільтона є одним з найпоширеніших у клініці афективної патології інструментів, що існує у декількох версіях – 17, 21, 23 пункти. Нами була обрана оригінальна версія, що містить 23 пункти та складається з таких пунктів як: депресивний настрій, почуття провини, суїцидальні думки, порушення сну, активність та працездатність, загальмованість, ажитація, тривога, соматичні про-

яви, наявність критичного ставлення до хвороби, параноїдні симптоми та obsесивні прояви. Кожен пункт шкали оцінювався від 0 до 4 балів. Сума балів нами оцінювалася відповідно до загальноприйнятих критеріїв: 0-7 балів – відсутність депресії; 7-16 балів – легкий депресивний епізод, 16 та більше балів – великий депресивний епізод, сума балів 52 свідчить про максимальний рівень тяжкості депресивного розладу. Також нами використовувалася шкала Монтгомері-Асберг, що була розроблена у 1979 р. з ціллю певдкої діагностики депресивних розладів та контролю динаміки депресивних розладів у процесі терапії. Шкала складається з 10 пунктів, таких як: об'єктивні ознаки пригніченості, суб'єктивні ознаки пригніченості, внутрішнє напруження, погіршення сну, порушення апетиту, порушення концентрації, порушення інтенції у діяльності, втрата здібності відчувати інтерес до оточуючого, песимістичні думки, суїцидальні думки. Кожний пункт зазначеної шкали оцінювався від 0 до 6 балів, при цьому сума балів 0-15 відповідала незначним проявам депресії або її відсутності; сума 16-25 балів – легкому депресивному епізоду; сума 26-30 балів – помірному депресивному епізоду; більш 30 балів – тяжкому депресивному епізоду. Шкала MADRS використовувалася як альтернатива HDRS для проведення контролю базових показників депресивного розладу.

Крім загальноприйнятих клініко-лабораторних обстежень у всіх хворих підлітків, що були під наглядом, вивчали вміст у сироватці крові прозапальних ЦК – ФНП α та ІЛ-1 β з використанням тест систем ProCon TNF α [13] та ProCon IL-1 β [12] виробництва НВО «Протеиновый контур» (СПб, РФ), сертифікованих в Україні. Аналіз вмісту прозапальних ЦК в сироватці крові здійснювали імуноферментним методом на обладнанні фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), в тому числі за допомогою імуноферментного аналізатора PR 1200 у відповідності з інструкціями фірми-виробника [15].

Математична обробка отриманих цифрових даних проводилася на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo 2,33 GHz з використанням стандартизованих пакетів прикладних програм, розрахованих на обробку цифрової інформації в медико-біологічних дослідженнях [3] в тому числі з урахуванням особливостей статистичної обробки матеріалів аналізу ефективності лікарських засобів [4].

Отримані результати та їх обговорення. До початку проведення лікування в обох групах обстежених пацієнтів спостерігалися суттєве зниження настрою (64/85,3%), емоційна лабільність (52/69,3%), почуття провини (30/40%), ангедонія (13/17,3%), підвищена стомлюваність (59/78,7%), зниження зацікавленості до роботи або пізнавальної діяльності (41/54,7%), порушення уваги (37/49,3%), загальмованість (48/64%), безсоння (39/52%), збудження (16/21,3%), сонливість у денний час (24/32%), зниження апетиту у 34 хворих (45,3%), зниження ваги (29/38,7%), підвищення апетиту (17/22,7%), надмірне підвищення ваги тіла (14/18,7%), іпохондрія (54/72%), соціальна відгородженість (48/64%), маячні ідеї самопригнічення та самозвинувачення (19/25,3%), суїцидальні думки та інколи суїцидальні спроби

(25/33,3%). Серед соматичних проявів у обстежених відмічалися підвищена пітливість (21/28%), відчуття утрудненого дихання (23/30,7%), тахікардія (32/42,7%), цефалгія (22/29,3%), кардіалгія (29/38,7%), абдоміналія (19/25,3%), фібрормалгія (25/33,3%), запаморочення (17/22,7%).

Згідно психометричних шкал у пацієнтів відмічалися такі відхилення. Після обстеження за шкалою HDRS були виявлені порушення згідно усіх підпунктів. Найбільш суттєві порушення були отримані з підпункту 11, що містив, насамперед, соматичні прояви хвороби. Більшість хворих отримала 3-4 бали у даному підпункті, що свідчило про максимальну вираженість соматичних проявів у основній групі пацієнтів та групі зіставлення при низькому та помірному ступеню власне афективних симптомів.

Результати обстеження за шкалою MADRS повністю відповідали результатам, отриманим при обстеженні за шкалою HDRS, а саме у пунктах 3, 4 та 5, які свідчили про виражені порушення з боку психосоматичних показників. У даних підпунктах шкали хворі отримували 5-6 балів, що свідчило

про максимальну вираженість соматичних та психосоматичних проявів у обраного кола пацієнтів. Хворі скаржилися насамперед на соматопсихічні порушення, при умовно «нормальних» афективних проявах.

Аналізуючи результати обох шкал, можна було зробити висновок про домінування психосоматичної патології у структурі депресивного розладу серед обстежених. Власне афективний компонент був виражений помірно (3-4 бали у підпунктах 1 та 2 MADRS, 2-3 бали у підпунктах 1, 2, 3 HDRS), що, у свою чергу, свідчило про легку та помірну важкість афективного синдрому.

Таким чином, можна було говорити про синдром так званої «прихованої», або «маскованої» депресії згідно концепції «класичної» психіатрії майже у всіх досліджуваних, коли «вага» депресивного розладу досягається насамперед за рахунок ураження психовегетативної регуляції.

Узагальнені кількісні параметри порушення афективного фону та зазначених соматичних проявів приведено у табл. 1.

Таблиця 1. Показники вираження депресивного синдрому у підлітків, хворих на СДР, згідно із психометричними шкалами до початку лікування

Психометрична шкала	Норма (бали)	Групи хворих		P
		основна (n=40)	зіставлення (n=35)	
HDRS	7,1±0,6	18,5±1,9***	16,7±1,6***	>0,1
MADRS	10,1±1,5	21,5±2,6***	20,4±2,5***	>0,1

Примітки: в таблиці 1, 3 імовірність різниці відносно норми: * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001; стовпчик P відображає ймовірність розбіжностей між показниками в основній групі й групі зіставлення

З таблиці 1 видно, у пацієнтів основної групи обстежених показники депресивного стану перевищували показники норми за шкалою HDRS – в середньому в 2,6 рази та за шкалою MADRS – в середньому в 2,12 рази. В групі зіставлення кратність перевищення стосовно норми складала за шкалою HDRS – у 2,4 рази та за шкалою MADRS – у 2,02 рази. При цьому не було встановлено вірогідної різниці між відповідними показниками у хворих основної групи та групи зіставлення (P>0,1), що свідчило про однакову вираженість основних депресивних проявів в обох групах.

Таблиця 2. Концентрація ЦК з прозапальною активністю у сироватці крові підлітків, хворих на СДР, до початку лікування (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=40)	зіставлення (n=35)	
ФНП α , пг/мл	39,6±2,2	70,3±6,7**	69,8±6,6**	>0,05
ІЛ-1 β , пг/мл	18,8±1,2	43,4±2,6**	42,9±2,5**	>0,05

Примітка: в таблиці 2, 4 вірогідність різниці відносно норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001, стовпчик P – ймовірність розбіжності між основною групою та групою зіставлення.

Дійсно, концентрація ФНП α у сироватці крові пацієнтів основної групи у цей період обстеження була вище норми в середньому в 1,78 рази, дорівнюючи (70,3±6,7) пг/мл. Вміст ІЛ-1 β у крові хворих підлітків в цій групі був також вище норми в середньому в 2,31 рази та складав (43,4±2,6) пг/мл. В групі зіставлення концентрація ФНП α у крові підлітків складала в середньому (69,8±6,6) пг/мл, що було в 1,76 рази вище за норму. Вміст ІЛ-1 β у крові хворих групи зіставлення дорівнював (42,9±2,5) пг/мл і був підвищеним стосовно нор-

Таким чином, отримані дані свідчать про суттєві порушення з боку емоційного фону у хворих на СДР, а саме про наявність депресивного розладу насамперед помірного та легкого ступеню, що підтверджено при обстеженні пацієнтів згідно сучасних психометричних шкал.

До початку проведення лікування в обох групах обстежених – основній і зіставлення в результаті імунологічного обстеження у хворих підлітків були відмічені однотипові зсуви з боку вивчених ЦК, які характеризувалися підвищенням концентрації у сироватці крові як ФНП α , так і ІЛ-1 β (табл. 2).

ми в середньому в 2,28 рази. При цьому не було встановлено вірогідних розбіжностей між концентрацією у сироватці крові вказаних ЦК у хворих підлітків основної групи та групи зіставлення (P>0,05). Отже, отримані дані свідчать, що до початку проведення лікування в обох групах підлітків, хворих на СДР – основної та зіставлення мали місце вірогідні зсуви з боку вмісту ЦК у крові, а саме: суттєве збільшення концентрацій прозапальних ЦК – ФНП α та ІЛ-1 β у сироватці крові (рис. 1).



Рисунок 1. Концентрація ФНП α та ІЛ-1 β у сироватці крові підлітків, хворих на САР, до початку лікування.

Після проведеного лікування в основній групі підлітків, хворих на САР, спостерігалися поліпшення настрою, зникнення почуття провини, редукція проявів ангедонії, підвищеної стомлюваності, нормалізація уваги та зникнення загальмованості, а також соматичних проявів депресивного син-

Таблиця 3. Показники вираження депресивного синдрому у підлітків, хворих на САР, згідно із психометричними шкалами, після завершення лікування

Психометрична шкала	Норма (бали)	Групи хворих		P
		основна (n=40)	зіставлення (n=35)	
HDRS	7,1 \pm 0,6	7,4 \pm 0,8	14,4 \pm 1,3*	<0,05
MADRS	10,1 \pm 1,5	10,4 \pm 1,7	16,1 \pm 1,9*	<0,05

Так, з таблиці 3 видно, що в основній групі хворих на САР під впливом лікування відмічалася нормалізація вивчених показників згідно з психометричними шкалами та відсутність тому їх розбіжностей відносно норми (P>0,1). У той же час були виявлені вірогідні розбіжності між вивченими показниками в основній групі та групі зіставлення. Це було пов'язано з тим, що в групі зіставлення позитивна динаміка показників психометричних шкал була менш суттєва, ніж у пацієнтів основної групи (P<0,05). Тому в більшості було встановлено наявність вірогідних розбіжностей вивчених показників у хворих ос-

Таблиця 4. Концентрація ЦК з прозапальною активністю у сироватці крові підлітків, хворих на САР, після завершення лікування (M \pm m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=40)	зіставлення (n=35)	
ФНП α , пг/мл	39,6 \pm 2,2	41,3 \pm 2,3	54,4 \pm 2,4*	<0,05
ІЛ-1 β , пг/мл	18,8 \pm 1,2	23,1 \pm 1,8	32,3 \pm 1,9*	<0,05

Дійсно, в основній групі хворих підлітків (які додатково отримували ПО) відмічено суттєве зниження вмісту у сироватці крові концентрацій ФНП α та ІЛ-1 β – фактично до верхньої межі норми (P>0,05). Так, під впливом лікування, що проводилося, у підлітків, хворих на САР основної групи, рівень ФНП α у крові зменшився в середньому в 1,7 рази відносно вихідної концентрації даного ЦК та складав (41,3 \pm 2,3) пг/мл. Вміст ІЛ-1 β у сироватці крові дорівнював (23,1 \pm 1,8) пг/мл, зменшившись відносно вихідного показника в 1,88 рази (P<0,01).

На момент завершення курсу лікування концентрація ФНП α у сироватці крові підлітків групи зіставлення (які отримували лише загальноприйнятну терапію) знизилася лише в 1,1 рази, складаючи в середньому (54,4 \pm 2,4) пг/мл, що було в 1,6

разу вище за норму та в 1,6 рази вище, ніж в основній групі підлітків. Вміст ІЛ-1 β у сироватці крові підлітків, хворих на САР, групи зіставлення на момент завершення лікування зменшився в середньому в 1,3 рази відносно початкового рівня та складав в середньому (32,3 \pm 2,0) пг/мл, що було в середньому 1,8 рази вище норми (P<0,01) та водночас в 1,5 рази вище відповідного показника в основній групі (P<0,05). Отже, була встановлена вірогідна різниця між концентрацією прозапальних ЦК у хворих підлітків основної групи та групи зіставлення на момент обстеження після завершення лікування (рис. 2).

Таким чином, застосування сучасного імуноактивного препарату ПО сприяє більш швидкої редукції психопатологічної симптоматики та нормалізації концентрації прозапальних ЦК у крові. Ви-

хочаючи з отриманих даних, можна вважати, що використання імуноактивного препарату ПО в лікуванні підлітків, хворих на СДР, є патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним.

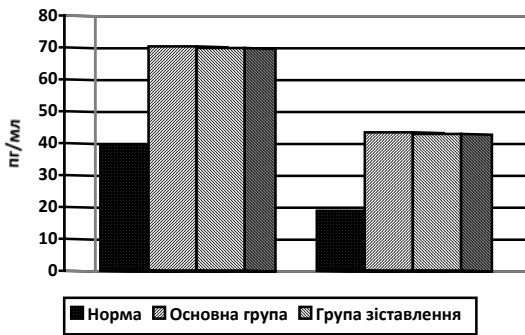


Рисунок 2. Концентрація ФНП α та ІЛ-1 β у сироватці крові підлітків, хворих на СДР, після завершення лікування.

Висновки:

1. До початку проведення лікування в обох групах обстежених пацієнтів спостерігалися суттєве зниження настрою (64/85,3%), емоціональна лабільність (52/69,3%), почуття провини (30/40%), ангедонія (13/17,3%), підвищена стомлюваність (59/78,7%), зниження зацікавленості до роботи або пізнавальної діяльності (41/54,7%), порушення уваги (37/49,3%), загальмованість (48/64%), безсоння (39/52%), збудження (16/21,3%), сонливість у денний час (24/32%), зниження апетиту у 34 хворих (45,3%), зниження ваги (29/38,7%), підвищення апетиту (17/22,7%), надмірне підвищення ваги тіла (14/18,7%), іпохондрія (54/72%), соціальна відгородженість (48/64%), маячні ідеї самоприригнення та самозвинувачення (19/25,3%), суїцидальні думки та інколи суїцидальні спроби (25/33,3%). Серед соматичних проявів у обстежених відмічалися підвищена пітливість (21/28%), відчуття утрудненого дихання (23/30,7%), тахікардія (32/42,7%), цефалгія (22/29,3%), кардіалгія (29/38,7%), абдоміналгія (19/25,3%), фіброміалгія (25/33,3%), запаморочення (17/22,7%).

2. У підлітків, хворих на СДР, встановлене суттєве збільшення концентрацій прозапальних ЦК в сироватці крові, а саме ФНП α в основній групі в середньому в 1,76, в групі зіставлення – в 1,78 рази та ІЛ-1 β – в основній групі в 2,2, та в групі зіставлення – 2,3 рази, що свідчить про активацію продукції прозапальних ЦК при даній патології.

3. Застосування сучасного імуноактивного препарату ПО сприяє більш швидкій редукції психопатологічної симптоматики та зменшенню концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові до верхньої межі норми.

4. Вивчені показники цитокінового профілю крові в групі зіставлення після проведеного курсу загальноприйнятої лікування зазнали певної позитивної динаміки, але залишалися вище норми та аналогічних показників в основній групі підлітків, хворих на СДР.

5. Виходячи з отриманих даних, можна вважати, що використання сучасного імуноактивного препарату ПО в лікуванні підлітків, хворих на СДР, є патогенетично обґрунтованим, клінічно доцільним та перспективним.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Антропов Ю.Ф. Соматизация психических расстройств в детском возрасте / Ю.Ф. Антропов, С.В. Бельмер. – М.: Медпрактика. – М, 2005. – 444 с.
2. Антропов Ю.Ф. Психосоматические расстройства и патологические привычные действия у детей и подростков / Ю.Ф. Антропов, Ю.С. Шевченко. – М.: изд-во инст. психотерапии, изд-во НГМА, 2000. – 320 с.
3. Герасимов А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов. – М.: МИА, 2007. – 480 с.
4. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – СПб.: Фолиант, 2006. – 432 с.
5. Кузнецова Л.В. Полиоксидоний – иммуномодулирующий препарат нового поколения / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, Е.В. Височин // Украинський медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 2. – С. 195 – 201.
6. Кутько И.И. Иммунные нарушения при резистентных формах шизофрении и их коррекция / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас // Иммунология та алергологія. – 2005. – №3. – С. 92-93.
7. Марценковський І.Я. Особливості діагностики та лікування депресивних розладів у дитячому віці / І.Я. Марценковський, Я.Б. Бікпасва // НейроNEWS. – 2008. – № 3. – С. 19 – 24.
8. Моховикова А.Н. Многоосевая классификация психических расстройств в детском и подростковом возрасте / А.Н. Моховикова. – СПб.: Academia, 2008. – 408 с.
9. Подкорытов В.С. Депрессии. Современная терапия / В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка. – Харьков: Арис, 2003. – 350 с.
10. Поліоксидоній: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 10.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 743.
11. Радионова С.И. Влияние полиоксидония на показатели энергетического метаболизма у больных фебрильной шизофренией / С.И. Радионова, Г.С. Рачкаускас // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2006. – Вып. 6 (75). – С. 192-201.
12. Тест система ProCon ІЛ1 beta (интерлейкин-1 β человека) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.protc.spb.ru/russian/k050.html>.
13. Тест система ProCon TNF alpha (фактор некроза опухоли альфа человека) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.protc.spb.ru/russian/k020.html>.
14. Хаитов Р.М. Полиоксидоний: новые аспекты применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Новые лекарства. – 2003. – № 3. – С. 21 – 24.
15. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7 – 14.
16. Feehan M. Mental health disorders from age 15 to age 18-years-olds / M. Feehan, R. McGee // Journal of the American Academy of Child Psychiatry. – 1993. – № 34. – P. 851-867.
17. Lewinsohn P.M. Major depression in community adolescents: age at onset, episode duration, and time to recurrence / P.M. Lewinsohn, G.N. Clarck, I.R. Seeley // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. – 1994. – Vol. 33. – P. 809-818.
18. Montgomery S.A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S.A. Montgomery, M. Asberg // Br. J. Psychiatry. – 1979. – Vol. 134. – P. 382-389.
19. Hamilton M. Rating scale for depression / M. Hamilton // J. Neurolog. Neurosurg. Psychiat. – 1960. – Vol. 23. – P. 56 – 62.
20. Study of interaction between the polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells / V.A. Dyakonova, S.V. Dambaeva, B.V. Pinegin, R.M. Khaitov // International Immunopharmacology. – 2004. – Vol. 4, Issue 13. – P. 1615 – 1623.
21. The ICD-10 classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines // WHO: World Health Organization, Geneva, 1992.

Надійшла 12.10.2010 р.
Рецензент: доц. В.М.Волошин