

УДК 616.895.4-092:612.017.1.018

© Марута Н.О., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Чеботарьов Є.В., 2012

ВПЛИВ СУЧАСНОГО ІМУНОАКТИВНОГО ПРЕПАРАТУ ЛІКОПІДУ НА ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ НА СОМАТИЗОВАНІ ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ

Марута Н.О., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Чеботарьов Є.В.

Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України (Харків); ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Марута Н.О., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Чеботарьов Є.В. Вплив сучасного імуноактивного препарату лікопіду на показники клітинної ланки імунітету у дорослих хворих на соматизовані депресивні розлади // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 57-60.

У хворих з соматизованими депресивними розладами (СДР) спостерігаються чітко виражені порушення імунологічного гомеостазу, які характеризуються формуванням вторинної імунологічної недостатності (ВИН) по відносному супресорному варіанту. Лікування хворих з СДР за допомогою сучасного імуноактивного препарату лікопіду забезпечує корекцію виявлених імунологічних порушень та ліквідацію ВИН. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим включення лікопіду до комплексу лікування хворих на СДР з наявністю ВИН.

Ключові слова: соматизовані депресивні розлади, клітинний імунітет, вторинний імунодефіцит, лікопід, лікування.

Марута Н.А., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Чеботарев Е.В. Влияние современного иммуноактивного препарата липида на показатели клеточного звена иммунитета у взрослых больных соматизированными депрессивными расстройствами // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 57-60.

У больных с соматизированными депрессивными расстройствами (СДР) наблюдаются четко выраженные нарушения иммунологического гомеостаза, которые проявляются формированием вторичной иммунной недостаточности (ВИН) по отношению к супресорному варианту. Лечение больных с СДР при помощи современного иммуноактивного препарата липида обеспечивает коррекцию выявленных иммунных нарушений и ликвидацию ВИН. Исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным включение липида в комплекс лечения больных СДР с наличием ВИН.

Ключевые слова: соматизированные депрессивные расстройства, клеточный иммунитет, вторичный иммунодефицит, липида, лечение.

Maruta N.A., Rachkauskas G.S., Frolov V.M., Chebotaryov E.V. Influence of modern immunoactive preparation licopid on cellular immunity indexes at the patients with somatic depressive disorders // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 57-60.

At the patients with somatic depressive disorders (SDD) accurately expressed disturbances of an immunologic homeostasis which are shown by formation of secondary insufficiency (SIS) on relative suppressive variant. Treatment of patients with SDD by means of a modern immunoactive preparation licopid provides correction immunoactive disorders and liquidation SIS. Thus as pathogenetic grounded including of licopid at the treatment of the patients with SDD and presenting of SIS.

Key word: somatic depressive disorders, cellular immunity, secondary immunodeficit, licopid, treatment.

Вступ. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на депресію страждає більше 110 мільйонів чоловік. Цей розлад зустрічається у кожного сьомого жителя планети, причому кожен третій з них переніс в житті хоч би один депресивний епізод [8,12]. Соматизовані депресивні розлади (СДР) характеризуються виникненням симптоматики, характерної для захворювань внутрішніх органів або нервової системи, що повторюється, разом із постійними вимогами медичного обстеження і лікування у лікарів-фахівців. СДР, як правило, мають хронічний перебіг та характеризуються частими рецидивами, що значно обмежує працездатність пацієнтів та обумовлює явища соціально-побутової дезадаптації, а також сприяє подальшій хроніфікації процесу та нерідко формуванню резистентності до психотерапевтичної та інвалідації пацієнтів в подальшому [11,17]. Значна увага на сучасному етапі патогенезу депресії приділяється вивченню мікрогемодинамічним та біохімічним порушенням у хворих на СДР. Це, насамперед, пов'язано з тим, що на сьогоднішній день одним з пріоритетних напрямків в лікуванні таких хворих для багатьох дослідників є корекція метаболічних, мікрогемодинамічних та імунних порушень [15,16]. Тому нашу увагу привернула можливість вивчення динаміки показників клітинної ланки імунітету у хворих на СДР при застосуванні імуноактивних препаратів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконувалась у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» та являє собою фрагмент теми НДР «Імунні та метаболічні порушення в патогенезі шизофренії і депресивних розладів різного генезу та їх корекція» (№ держреєстрації 0108U009465).

Метою роботи було вивчення динаміки показників клітинного імунітету у хворих на соматизовані депресивні розлади при застосуванні лікопіду.

Матеріали та методи дослідження. Нами був обстежений 71 хворий на СДР у віці від 18 до 55 років (22 чоловіка та 49 жінок). Основна група складала 36 осіб, група зіставлення – 35 осіб. Обидві групи хворих отримували загальноприйняте лікування, хворі основної групи додатково отримували імуноактивний препарат лікопід в дозі 10 мг 2 рази на добу внутрішньо натщесерце за 30 хв. до їди протягом 20 днів поспіль. Обидві групи хворих на СДР, що знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком та статтю хворих, а також ступенем вираженості депресії. В обох групах переважали пацієнти з середнім ступенем важкості депресивних розладів із наявністю соматичної симптоматики та відсутністю при цьому психотичних проявів (F 32.11 або F 33.11 стосовно МКХ-10) [4].

Лікопід відноситься до фармакотерапевтичної групи цитокінів та імуностимуляторів. Діючою речовиною є ГМДП (глокозамініламурамідліпептид). Біологічна активність препарату зумовлена наявністю специфічних центрів зв'язування (рецепторів) до ГМДП, локалізованих в ендоплазмі фагоцитів та Т-лімфоцитів [10]. Препарат стимулює функціональну (бактерицидну, цитотоксичну) активність фагоцитів (нейтрофілів, макрофагів), посилює проліферацію Т- і В-лімфоцитів, підвищує синтез специфічних антитіл. Фармакологічна дія забезпечується шляхом посилення вироблення інтерлейкінів (інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-12), фактора некрозу пухлин-альфа, гамма-інтерферону, колонієстимулюючих факторів [1]. Препарат підвищує активність природних клітин-кілерів. Біодоступність препарату при пероральному застосуванні складає 7-13%. Ступеня

пінь зв'язування з альбумінами крові незначний. Активних метаболітів не утворює. Час досягнення максимальної концентрації – півтори години після прийому. Період напіввиведення – 4,29 год. Виводиться з організму у незміненому вигляді, переважно нирками [10]. Показаннями до застосування лікопиду є комплексна терапія станів, що супроводжуються вторинними імунodefіцитами [7]. Лікопід зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (ресстраційне посвідчення № UA/10036/01/02) та дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 702 від 01.10.2009 р.

Для діагностики важкості депресивного синдрому використовували загальноприйняті психометричні шкали: госпітальну шкалу тривоги і депресії (HADS) [20], шкалу Гамільтона для оцінки депресії (HDRS) [19], а також шкалу Монтгомері-Асберг для оцінки депресії (MADRS) [18].

Імунологічне дослідження полягало у вивченні показників клітинної ланки імунітету, а саме вмісту у периферійній крові Т- (CD3⁺) та В-лімфоцитів (CD22⁺), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4⁺) та Т-супресорів/кілерів (CD8⁺). Ці показники вивчали у цитотоксичному тесті із застосуванням моноклональних антитіл (МКАТ) [13]. У роботі використовували комерційні МКАТ класів CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD22⁺ НВЦ «МедБиоСпектр» (РФ-Москва). При цьому МКАТ класу CD3⁺ вважали відносними до тотальної популяції Т-лімфоцитів, CD4⁺ – до субпопуляції популяції Т-хелперів/індукторів, CD8⁺ – до субпопуляції Т-супресорів/кілерів, CD22⁺ – до загальної популяції В-клітин. Аналізували імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який трактували як співвідношення кількості лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю, тобто Th/Ts. Оцінку зсувів кількісних показників клітинної ланки імунітету здійснювали методом «імунологічного компасу» [14]. Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТА), при її постановці мікрометодом з використанням в якості неспецифічного мітогену фітогемаглютиніну (ФГА) [2].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz за допомогою одно- і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакекти ліцензійних програм Microsoft Windows^{XP} professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica) [5,9], враховуючи основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробовуваннях [6].

Отримані результати та їхнє обговорення. До початку проведення лікування в обох групах обстежених пацієнтів з діагнозом САР спостерігалися зниження емоційного настрою, почуття провини, ангедонія, стомлюваність, порушення уваги, збудження, загальмованість, безсоння або, навпаки, сонливість у денний час, зниження апетиту та ваги, інколи – підвищення апетиту та ваги тіла, в окремих випадках суїцидальні думки, та навіть спроби, іпохондрія, соціальна відгородженість, маячні ідеї самопригнічення та самозвинувачення. Серед соматичних проявів захворювання у хворих відмічалися слабкість, пивка стомлюваність, головний біль, артралії, дифузні міалгії, відчуття утрудненого дихання, тахіпноє, прискорене серцебиття, схуднення, неприємний смак або гіркота у роті, закрепи або проноси, зниження лібідо, порушення менструального циклу у жінок.

При проведенні комплексних імунологічних досліджень у хворих на САР були виявлені порушення з боку показників клітинної ланки імунітету. Вказані імунні порушення принципово характеризувалися суттєвим зменшенням показника РБТА з ФГА, що свідчило про пригнічення функціонального стану Т-лімфоцитів, а також наявність Т-лімфопенії різного ступеня вираженості й дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який переважно полягав у зменшенні числа CD4⁺-клітин (циркулюючих Т-хелперів/індукторів) на тлі помірного зниження в частині обстежених числа Т-супресорів/кілерів (CD8⁺-лімфоцити), у той час як вміст у крові В-клітин (CD22⁺) у більшості випадків мав лише незначну тенденцію до зниження, як це відображено в таблиці 1.

Таблиця 1. Показники клітинної ланки імунітету у дорослих хворих на САР до початку лікування (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих на САР		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=35)	
CD3 ⁺ %	69,5±2,2	53,1±1,8*	52,7±1,6*	>0,1
	Г/л	1,29±0,04	0,99±0,04*	>0,1
CD4 ⁺ %	45,6±1,6	35,4±1,2*	34,8±1,3*	>0,1
	Г/л	0,84±0,03	0,66±0,02*	0,64±0,02*
CD8 ⁺ %	22,5±1,8	20,1±1,3	19,8±1,4	>0,1
	Г/л	0,43±0,03	0,38±0,02	0,36±0,02
CD22 ⁺ %	22,5±1,3	19,7±1,4	19,5±1,3	>0,1
	Г/л	0,42±0,02	0,33±0,02	0,32±0,02
CD4/CD8	2,03±0,02	1,76±0,03*	1,76±0,03*	>0,1
РБТА з ФГА, %	65,2±2,8	46,8±2,5**	45,9±2,4**	>0,1

Примітки: у табл. 1–2 вірогідність різниці стосовно норми: * – при P<0,05, ** – P<0,01, *** – P<0,001; стовпчик P – вірогідність розбіжностей між відповідними показниками основної групи й групи зіставлення.

Згідно цієї таблиці, зміни клітинної ланки імунітету характеризувалися вірогідним зниженням кількості лімфоцитів з фенотипом CD3⁺ (Т-лімфопенією) в основній групі в середньому до (0,99±0,04) Г/л, у групі зіставлення – до (0,97±0,04) Г/л, при нормі (1,29±0,04) Г/л в абсолютному вираженні, що було менше за норму в 1,3 й 1,33 рази відповідно (P<0,05). У відносному вираженні кількості лімфоцитів з фенотипом CD3⁺ в основній групі знижувалася до (53,1±1,8)%, а в групі зіставлення – до (52,7±1,6)%, що було менше нормальних значень у 1,31 та 1,32 рази відповідно

(P<0,05). Крім того, у хворих на САР, був виявлений дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно за рахунок зниження числа лімфоцитів з хелперною активністю (CD4⁺) у більшості спостережених хворих як основної групи, так і групи зіставлення.

При цьому число Т-лімфоцитів з фенотипом CD4⁺ складало в абсолютному відношенні в осіб основної групи в середньому (0,66±0,02) Г/л, у пацієнтів групи зіставлення – в середньому (0,64±0,02) Г/л (при нормі (0,84±0,03) Г/л), що було менше нормальних значень в 1,27 та 1,31 рази відповідно (P<0,05).

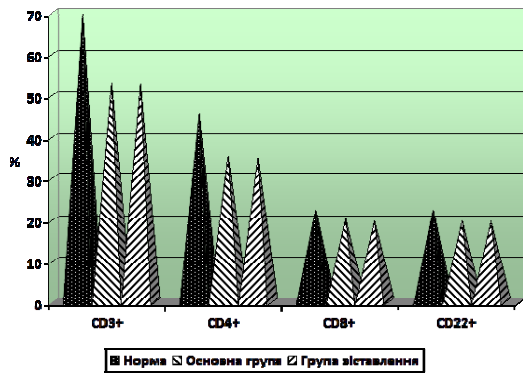


Рисунок 1. Стан показників клітинного імунітету у хворих на СДР до лікування.

Відносна кількість CD4+-клітин у хворих на СДР до початку лікування складала у хворих основної групи в середньому $(35,4 \pm 1,2)\%$, що було менше значень норми в 1,29 рази ($P < 0,05$); у пацієнтів групи зіставлення кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+-лімфоцитів) знижувалася в середньому в 1,31 рази стосовно норми й дорівнювала $(34,8 \pm 1,3)\%$. Число Т-супресорів/кілерів (Т-клітини з фенотипом CD8+) у відносному вирахованні в обстежених осіб, хворих на СДР, складало до початку лікування в основній групі в середньому $(0,38 \pm 0,02) \cdot \Gamma/\Lambda$, у групі зіставлення – в середньому $(0,36 \pm 0,02) \cdot \Gamma/\Lambda$ (при нормі $(0,43 \pm 0,03) \cdot \Gamma/\Lambda$; $P > 0,05$); у відносному – $(20,1 \pm 1,3)\%$ і $(19,8 \pm 1,4)\%$ відповідно (при нормі $22,5 \pm 1,8\%$; $P < 0,05$). Кількість клітин з фенотипом CD22+ у хворих основної групи становила в середньому у відносному вирахованні $(0,33 \pm 0,02)\%$, а у пацієнтів групи зіставлення – $(0,32 \pm 0,02)\%$ при значеннях норми $(0,42 \pm 0,02)\%$, в абсолютному вирахованні кількість В-клітин складала в основній групі пацієнтів $(19,7 \pm 1,4) \Gamma/\Lambda$, а у хворих групи зіставлення – $(19,5 \pm 1,3) \Gamma/\Lambda$ (норма – $22,5 \pm 1,3 \Gamma/\Lambda$) (рис. 1).

Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 (Th/Ts) у більшості обстежених хворих на СДР мав чітку тенденцію до зниження, складаючи в пацієнтів

обох груп $1,75 \pm 0,03$ при значеннях норми $2,03 \pm 0,02$ ($P < 0,05$) (рис. 3). При визначенні показників клітинного імунітету, окрім кількісної оцінки вмісту основних популяцій та субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, була проаналізована також функціональна активність Т-клітин. Показник РБТЛ, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів, до початку лікування був у середньому в 1,39 рази нижче норми ($P < 0,01$) у хворих основної групи й складав у середньому $(46,8 \pm 2,5)\%$, в осіб групи зіставлення – в 1,42 рази й дорівнював $(45,9 \pm 2,4)\%$, при нормі $(65,2 \pm 2,2\%)$; $P < 0,01$).

Таким чином, у всіх дорослих хворих, що знаходилися під наглядом, які страждають на СДР, до початку проведення корекції виявляється вторинний імунодефіцитний стан по відносному супресорному варіанту, що потребує відповідних корекційних заходів.

Після проведеного лікування в основній групі хворих на СДР спостерігалася позитивна динаміка в плані редукції клінічних проявів депресивного синдрому та поліпшення афективного фону. Так, в цій групі хворих відмічалася суттєве покращення емоційного настрою, зникнення почуття провини та явищ ангедонії, стомлюваності, збудження або загальмованості, нормалізація апетиту та ваги тіла та відсутність суїцидальних думок. Хворі стали більш соціально активними, бажаніше ставилися до оточуючих. У хворих групи зіставлення частота виявлення психопатологічних проявів також зменшувалася, однак все ж таки після завершення лікування була значно вище за аналогічні показники у хворих основної групи.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення корекції було встановлено, що в групі хворих на СДР, яка отримувала лікування клітинних показників імунітету з включенням лікопиду, мала місце позитивна динаміка показників клітинної ланки імунітету, у той час як у хворих групи зіставлення за цей період відмічена суттєво менша позитивна динаміка вивчених імунологічних показників (табл. 2).

Таблиця 2. Показники клітинної ланки імунітету у дорослих хворих на СДР після завершення лікування ($M \pm m$).

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих на СДР		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=35)	
CD3+ %	$69,5 \pm 2,2$	$69,3 \pm 2,1$	$59,0 \pm 1,8^*$	$< 0,05$
Г/Λ	$1,29 \pm 0,04$	$1,27 \pm 0,04$	$1,09 \pm 0,03^*$	$< 0,05$
CD4+ %	$45,6 \pm 1,6$	$45,3 \pm 1,4$	$39,1 \pm 1,2^*$	$< 0,05$
Г/Λ	$0,84 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,03$	$0,73 \pm 0,02^*$	$< 0,01$
CD8+ %	$22,5 \pm 1,8$	$22,4 \pm 1,5$	$21,6 \pm 1,7$	$> 0,05$
Г/Λ	$0,43 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,02$	$0,37 \pm 0,02$	$> 0,05$
CD22+ %	$22,5 \pm 1,3$	$21,8 \pm 1,4$	$20,9 \pm 1,4$	$> 0,05$
Г/Λ	$0,42 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,01$	$> 0,05$
CD4/CD8	$2,03 \pm 0,02$	$2,02 \pm 0,03$	$1,81 \pm 0,03^*$	$= 0,05$
РБТЛ з ФГА, %	$65,2 \pm 2,8$	$63,7 \pm 2,4$	$55,6 \pm 1,9^*$	$< 0,05$

Дійсно, в основній групі хворих, що страждають на СДР, відмічалася більш значна позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, яка виявлялася в ліквідації Т-лімфопенії, підвищенні кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+), нормалізації співвідношення CD4/CD8.

У групі зіставлення також мала місце позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак вона була менш вираженою, ніж в основній групі. Тому у хворих групи зіставлення в період реконвалесценції зберігалася вірогідні зсуви з боку показників клітинної ланки імунітету, як відносно норми, так і відносно аналогічних показників у хворих основної групи.

Так, у хворих групи зіставлення на момент завершення корекції зберігалася помірна Т-лімфопенія – кількість лімфоцитів з фенотипом CD3+ складала в абсолютному вирахованні в середньому $(1,09 \pm 0,03) \Gamma/\Lambda$, що було менше норми в 1,18 рази ($P < 0,05$), у відносному вирахованні кількість CD3+-клітин дорівнювала $(59,0 \pm 1,8)\%$, тобто була зниженою в 1,18 рази стосовно норми ($P < 0,05$). У осіб групи зіставлення на момент завершення корекції кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+) у відносному вирахованні була в 1,17 рази менше норми ($P < 0,05$) і дорівнювала в середньому $(39,1 \pm 1,2)\%$, складаючи в абсолютному вирахованні в середньому $(0,73 \pm 0,02) \Gamma/\Lambda$, що було менш

норми в 1,15 рази ($P < 0,05$) (рис. 2). Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 в осіб групи зіставлення склав $1,81 \pm 0,03$, що було менше норми в середньому 1,12 рази (норма – $2,03 \pm 0,02$; $P < 0,05$) (рис. 3).

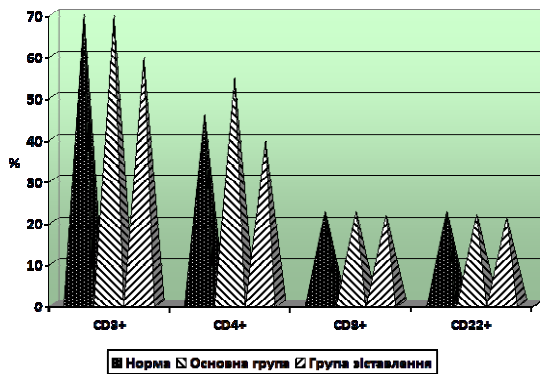


Рисунок 2. Стан показників клітинного імунітету у хворих на СДР після проведеного лікування.

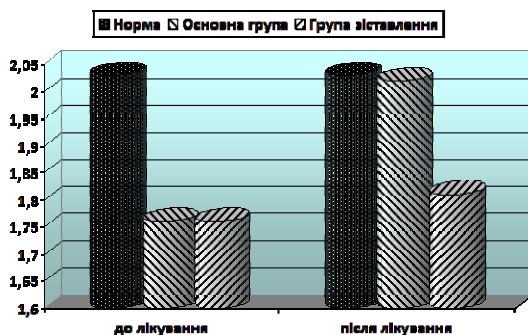


Рисунок 3. Динаміка імунорегуляторного індексу CD4/CD8 у хворих на СДР до і після лікування.

Отже, встановлено, що лікування хворих на СДР за допомогою лікопиду забезпечує нормалізацію показників клітинного імунітету та відновлення у них імунологічного гомеостазу. Таким чином, виходячи з отриманих даних можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним використання сучасного імуноактивного препарату лікопиду для лікування дорослих хворих на СДР.

Висновки:

1. До початку проведення лікування в обох групах обстежених пацієнтів з діагнозом СДР спостерігалися зниження емоційного настрою, почуття провини, ангедонія, стомлюваність, порушення уваги, збудження, загальмованість, безсоння або, навпаки, сонливість у денний час, зниження апетиту та ваги, інколи – підвищення апетиту та ваги тіла, в окремих випадках суїцидальні думки, та навіть спроби, шпихондрія, соціальна відгородженість, маячні ідеї самопригнічення та самозвинувачення. Серед соматичних проявів захворювання у хворих відмічалися слабкість, швидка стомлюваність, головний біль, артралії, дифузні міалгії, відчуття утрудненого дихання, тахіпное, прискорене серцебиття, схуднення, неприємний смак або гіркота у роті, закреси або проноси, зниження лібідо, порушення менструального циклу у жінок.

2. До початку проведення лікування у хворих на СДР відмічаються порушення з боку показників клітинного імунітету, які характеризуються наявністю Т-лімфопенії, дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, зниженням імунорегуляторного індексу, зменшенням показника РБГЛ.

3. Лікування зі застосуванням імуноактивного

препарату лікопиду у хворих на СДР сприяло більш швидкій та якісній ліквідації патологічної симптоматики та досягненню клінічної ремісії хвороби.

4. Використання сучасного імуноактивного препарату лікопиду забезпечило ліквідацію Т-лімфопенії, нормалізацію співвідношення між хелперною та супресорною субпопуляціями Т-лімфоцитів, тобто імунорегуляторного індексу, обумовило підвищення показника РБГЛ.

5. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання імуноактивного препарату лікопиду в лікуванні хворих на СДР.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андропова Т.М. Лікопид – новий отечественный высокоэффективный иммуномодулятор / Т.М. Андропова, Б.В. Пинегин // Медицинская картоготека. – 1999. – № 4 (24). – С. 22-27.
2. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пшгарева // Иммунология. – 1985. – № 1. – С. 76-78.
3. Костюченко С.И. Эпидемиология психического здоровья в Украине / С.И. Костюченко // НейроNEWS. – 2008. – №2. – 9-13.
4. Критерії діагностики і психотерапії розладів психіки та поведінки [Електронний ресурс] / Під ред. Б.В. Михайлова, С.І. Табачникова, О. К. Напреска, В. В. Домбровської // Новини української психіатрії. – Харків, 2003. – Режим доступу: <http://www.psychiatry.ua/books/criteria/paper14.htm>.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
6. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
7. Лікопід: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 01.10.2009 р. Наказом МОЗ України № 702.
8. Подкорытов В.С. Депрессии. Современная терапия / В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка. – Харьков: Арис, 2003. – 350 с.
9. Салин В.Н. Практикум по курсу «Статистика» (в системе Statistica) / В.Н. Салин, Э.Ю. Чурилова. – М.: Социальные отношения, 2002. – 188 с.
10. Серкова Н.А. Использование нового отечественного иммуномодулятора ликопид для снижения сезонной заболеваемости / Н.А. Серкова, И.А. Серков, А.В. Кулаков // Иммунология. – 2000. – № 3. – С. 62-63.
11. Симуткин Г.Г. Депрессивные расстройства (классификация, этиология, патогенез, диагностика, современные подходы к терапии и реабилитации) / Г.Г. Симуткин. – Уфа-Гомск: изд-во «Восточный университет», 2004. – 82 с.
12. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А.Б. Смулевич. – М.: Медицина, 2003. – 232 с.
13. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Лабораторное дело. – 1989. – № 6. – С. 71-72.
14. Фролов В.М. Использование «иммунологического компаса» для диагностики иммунных нарушений / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, С.Е. Казакова // Клинич. лаборат. диагностика. – 1994. – № 1. – С. 10-13.
15. Чеботарьов Є.В. Функціональний стан системи фагоцитуючих макрофагів у дорослих хворих з соматоформними депресіями / Є.В. Чеботарьов // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 4. – С. 187-189.
16. Чеботарьов Є.В. Стан ліпопероксидації та рівень «метаболическої інтоксикації» у хворих на соматоформні депресивні розлади при лікуванні депривітом та альфа-токоферолом / Є.В. Чеботарьов // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 5. – С. 189-193.
17. Kellner R. Psychosomatic syndromes, somatization and somatoform disorders / R. Kellner // Psychother. Psychosom. – 1994. – V. 61. – P. 4-24.
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. Zigmond A.S. The hospital anxiety and depression scale // Acta Psychiatrica Scandinavica / A.S. Zigmond, R.P. Snaith. – 1983. – Vol. 67. – P. 361-370.

Надійшла 19.11.2011 р.

Рецензент: доц. А.І. Чистолінова