

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНОГО АДАМАНТАНА В ТЕРАПИИ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ РАННИХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Давыдова Е.В.¹, Зурочка А.В.^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск, Россия

² ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

³ ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (Национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

Резюме. Основным механизмом развития астенических расстройств у ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга после их возвращения к мирной жизни является неспецифическая стресс-индуцированная перегрузка эмоциогенных структур лимбико-ретикулярной системы в условиях дефицита эндогенных энергетических ресурсов. Обследовано 30 ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга с проявлениями психогенного астенического синдрома. Курсовой прием производного адамантана в дозе 50 мг 2 раза в день при лечении психогенной астении у ветеранов современных войн приводит к реализации комплекса фармакологических эффектов: психостимулирующего, анксиолитического, вегетотропного, антигипотимического, гипнотического с редукцией основной психопатологической и соматоневрологической симптоматики. Установлено выраженное иммунотропное действие препарата, выраженное в виде: усиления процессов иммунопоэза; активации врожденных механизмов защиты; роста популяции Трег-лимфоцитов, свидетельствующего об усилении супрессорного влияния на механизмы аутоиммунной агрессии; реализации комитогенного и пролиферативного эффекта; антиапоптогенных свойств; противовоспалительного действия (снижения уровня TNF α , IL-8, hsCRP, роста IL-2) и связанного с ним снижения функциональной активности мононуклеаров; вазотропного действия в виде нормализации баланса вазоактивных факторов (оксида азота, эндотелина-1), снижения концентрации нитротирозина, свидетельствующего о редукции нитрозативного стресса. Актопротекторное действие препарата реализуется сочетанием психостимулирующего, вазотропного, пролиферативного эффектов и выражается в виде повышения работоспособности и оптимизации показателей системной гемодинамики.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, астенический синдром, Ладастен, иммунотропное действие

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF ADAMANTANE DERIVATIVE IN THERAPY OF ASTHENIC DISORDERS IN EARLY FORMS OF CHRONIC BRAIN ISCHEMIA

Davydova E.V.^a, Zurochka A.V.^{b,c}

^a South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

^b Research Institute of Immunology and Physiology, Ekaterinburg, Russian Federation

^c South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. A non-specific stress-induced overload of limbic-reticular emotiogenic structures under the deficiency conditions of endogenous energy resources is the main mechanism for development of asthenic

Адрес для переписки:

Давыдова Евгения Валерьевна
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет»
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
Тел.: 8 (908) 060-92-06.
E-mail: dav-zhenya@yandex.ru

Address for correspondence:

Davydova Evgenia V.
South Ural State Medical University
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
Phone: 7 (908) 060-92-06.
E-mail: dav-zhenya@yandex.ru

Образец цитирования:

Е.В. Давыдова, А.В. Зурочка «Клинико-иммунологическая эффективность производного адамантана в терапии астенических расстройств при ранних формах хронической ишемии мозга» // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 4. С. 441-452. doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-441-452
© Давыдова Е.В., Зурочка А.В., 2017

For citation:

E.V. Davydova, A.V. Zurochka "Clinical and immunological efficiency of Adamantane derivative in therapy of asthenic disorders in early forms of chronic brain ischemia", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 4, pp. 441-452. doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-441-452
DOI: 10.15789/1563-0625-2017-4-441-452

disorders with early developing chronic brain ischemia among veterans of recent wars, upon their return to civilian life. We observed a group of 30 Afghan veterans with early forms of chronic brain ischemia and manifestations of psychogenic asthenic syndrome. When treating psychogenic asthenic syndrome in the veterans of recent military conflicts, an adamantane derivative administered as a course treatment, at a dose of 50 mg 2 times daily causes psychostimulant, anxiolytic, vegetotropic, antihypotymic, and hypnotic pharmacological effects, with reduction of main psychopathological and somatoneurological symptoms.

A notable immunotropic effect of the drug was revealed, being expressed as enhanced immunopoiesis; activation of innate defense mechanisms; expansion of Treg lymphocyte population, suggestive for increased suppressor effect upon the mechanisms of autoimmune aggression; implementation of cell differentiation/proliferative effect; anti-apoptogenic properties; anti-inflammatory activity (reduction of TNF α , IL-8, hsCRP, along with IL-2 increase) associated with reduced functional activity of mononuclear cells; vasotropic action expressed as normalized balance of vasoactive factors (nitric oxide, endothelin-1), decrease of nitrotyrosine concentration, suggesting the nitrosylation stress reduction. The actoprotective drug effect is implemented due to a combined psychostimulant, vasotropic, proliferative effects. It may be expressed in terms of higher efficiency and optimization of systemic hemodynamic parameters.

Keywords: chronic brain ischemia, asthenic syndrome, Ladasten, immunotropic action

Введение

Астенический синдром является ядром клинической картины ранних форм хронической ишемии мозга (ХИМ), к которой относятся начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) и проявляется спонтанной слабостью, истощаемостью при минимальной умственной нагрузке, длительно продолжающейся и не проходящей после отдыха, раздражительностью, пониженным настроением, тревожностью, эмоциональной лабильностью, головной болью, бессонницей, повышенной утомляемостью, многочисленными вегетативными расстройствами. В понимании механизмов развития астенических расстройств у ветеранов современных войн с НПНКМ особая роль принадлежит неспецифической стресс-индуцированной перегрузке и дезорганизации эмоциогенных структур лимбико-ретикулярной системы в условиях дефицита эндогенных энергетических ресурсов. В основе формирования НПНКМ, как проявления дезадаптационных астено-вегетативных, в дальнейшем и психосоматических расстройств у ветеранов после их возвращения к мирной жизни, лежит военный стресс, образуя устойчивую доминанту, являющуюся в дальнейшем функциональным очагом психической патологии.

Фармакологические препараты, используемые для коррекции астенических проявлений, преимущественно воздействуют на центральное звено астенического синдрома — повышенную истощаемость психических функций. Однако, с позиций интенсивно развивающейся в настоящее время науки нейроиммунологии, к основным регуляторным системам относятся не только общепризнанные нервная и эндокринная система, но и иммунная, а медикаментозное воздействие на одну из составляющих систем влечет закономерные изменения остальных функциональных модулей.

Одним из наиболее эффективных современных препаратов для коррекции астении является производное адамантана N-(2-адамантил)-N-

(парабромфенил)-амин (препарат Ладастен®), обладающий сочетанным психостимулирующим, актопротекторным, анксиолитическим и иммуномодулирующим действием. В ряде исследований показано иммуностропное [3, 4, 6, 8] и актопротекторное [4, 6, 8] действие препарата.

Целью исследования явилась оценка клинико-иммунологической эффективности производного адамантана в лечении психогенных астенических проявлений при ранних формах хронической ишемии мозга.

Материалы и методы

Работа проводилась на базе Челябинского областного клинического терапевтического госпиталя для ветеранов войн. В исследование включено 30 участников войны в Афганистане с НПНКМ (средний возраст $46,99 \pm 2,48$). Верификация диагноза НПНКМ проведена в соответствии с классификацией Шмидта Е.В. (1985) [7] и на основании клинических и инструментальных методов исследования. Астенические расстройства наблюдались у всех пациентов основной группы с НПНКМ и составляли характерную клиническую картину. На протяжении 14 дней все пациенты с НПНКМ, включенные в исследование, получали монотерапию препаратом Ладастен (производное адамантана) в дозе 50 мг 2 раза в день. Курсовая доза 1,4 г. Забор венозной крови для исследования проводили до начала терапии Ладастеном (1 группа) и на 14 сутки приема препарата (2 группа). Контрольная группа (3) состояла из военнослужащих 24 мужчин того же возраста, условно здоровых, без проявлений НПНКМ (средний возраст $43 \pm 1,6$ года). Организация исследования одобрена этическим комитетом ГБОУ ВО ЮУГМУ (протокол № 11 от 9.11.2013 г). От всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании.

Анкетирование, оценку клинического и нейропсихологического статуса проводили с фиксированной периодичностью регистрации состояния до начала терапии Ладастеном, на 7 и 14 сутки приема препарата. Для объективизации

эффективности терапии проводилось нейропсихологическое тестирование (опросник самооценки состояния САН, личностной и реактивной тревожности Спилберга–Ханина, госпитальной шкалы тревоги Гамильтона (HADS), визуально-аналоговой шкалы астенического состояния (CGI), с определением выраженности проявлений по 5-балльной рейтинговой шкале вербальных оценок. Регистрация побочных эффектов терапии оценивалась согласно структурированной скандинавской шкалы оценки побочного действия (UKU) на протяжении всего курса терапии. Определялась также комплаентность к терапии.

Оценка иммунного статуса

Имунофенотипирование проводили методом проточной цитометрии на цитометре FC-500 (Beckman Coulter, США). Использованы двухпараметрические реагенты серии IOTest: CD3-FITC/CD19-PE/CD4-PE/CD8-PE/CD16+56+/CD25-PE/CD HLA-DR-PE/CD95-PE. Кроме основных популяций иммунных клеток, определяли субпопуляции В-лимфоцитов (B1 (CD19⁺CD5⁻), B2 (CD19⁺CD5⁺), активированные В-лимфоциты (CD20⁺CD23⁺), Т-регуляторные клетки (CD4⁺CD25⁺CD127⁻).

Оценка апоптоза и цитокинов

Интенсивность процессов апоптоза оценивали путем флуориметрического (VersaFluor, Bio-Rad) определения активности каспаз 3 и 8/FLICE (BIOSOURCE). Результат выражали в относительных единицах флюоресценции (ОЕФ, Relative Fluorescent units, RFU). Количество цитокинов: TNF α (пг/мл), хемокина IL-8 (пг/мл), IL-2 (пг/мл) определяли методом ИФА с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), мг/л, определяли тест-системой BioMedica (Австрия).

Оценка вазоактивных факторов

Проводилась по содержанию конечных метаболитов оксида азота нитритов (NO₂), нитратов (NO₃) и их суммарных продуктов (NO_x). Уровень стабильного конечного продукта окисления пероксинитрита-нитротирозина (нМ) с помощью тест-системы для ИФА (Nitrotyrosine, HBT). Уровень вазоконстриктора эндотелина-1 с помощью тест-системы BioMedica (Австрия), чувствительность тест-системы 0,02-10 фмоль/мл.

Выделение мононуклеаров

Для изучения фракции мононуклеаров кровь стабилизировали гепарином из расчета 10 ЕД/мл. Клетки выделяли на фиколл-верографин-градиенте плотностью 1,077 г/мл при центрифугировании (400 г 45 минут). Отмытые и ресуспендированные клетки доводили до концентрации 1×10^7 кл/мл. Жизнеспособность лимфоцитов оценивали путем окраски их 0,2 % трипановым синим, она составила не менее 98%.

Оценка адгезии мононуклеаров

Адгезивную способность мононуклеаров определяли путем их адгезии на пластик, подсчет

(%) производили в камере Горяева. Параллельно применялся спектрофотометрический метод определения адгезии мононуклеаров на пластик, фиксированный монослой клеток окрашивали по Романовскому–Гимзе, результат учитывали на спектрофотометре Multiscan Plus.

Оценка механизмов бактерицидности

Определение спонтанного и индуцированного НСТ- и МТТ-тестов проводили спектрофотометрическим методом. МТТ-тест основан на восстановлении бесцветной соли тетразолия митохондриальными и цитоплазматическими дегидрогеназами живых метаболически активных клеток с образованием голубых кристаллов формазана, количество которого измеряется спектрофотометрически, после растворения кристаллов в ДМСО. Мононуклеары инкубировали в 96-луночном плоскостонном планшете (200 мкл клеточной суспензии мононуклеаров, в концентрации 2×10^6 кл/мл в полной среде RPMI-1640) 44 ч с добавлением 50 мкл ЛПС *S. typhi* для стимуляции моноцитов, после чего в лунки вносили 3-4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ-краситель) инкубировали 4 часа и оценивали спектрофотометрически. Результат учитывали на спектрофотометре Multiscan Plus при длине волны 560 нм. Индекс стимуляции рассчитывали по формуле ОП опыта / ОП контроля.

Оценка пролиферации фагоцитов

Пролиферативную активность мононуклеаров с флуориметрической оценкой результатов проводили в стерильных условиях, используя ламинарный бокс. В 96-луночные планшеты вносили по 200 мкл ресуспендированных в культуральной среде (RPMI 1640 Sigma с 10% фетальной телячьей сывороткой, 2 мМ L-глутамин Sigma и 40 мкг/мл гентамицина сульфата (АО «Биомед-препараты»), клетки инкубировали 4 суток при 37 °С, 5% CO₂. Далее к суспензии клеток добавляли витальный краситель AlamarBlue® (Invitrogen, USA) в количестве 20 мкл (10%). Флуоресценцию измеряли через 4 часа на флуориметре VersaFluor (Bio-Rad) при длине волны возбуждения 390 нм, эмиссии 620 нм и выражали в относительных единицах флуоресценции (ОЕФ, Relative Fluorescent units, RFU).

Статистическая обработка материала

Для статистической обработки материала использовали пакет прикладных программ Statistica for Windows vers. 6.0. фирмы StatSoft Inc. (США), с определением средней арифметической вариационного ряда (M) и ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий оценивали согласно критериям непараметрической статистики (Колмогорова–Смирнова, U-test Mann–Whitney), статистически значимыми считались изменения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В процессе лечения Ладастеном у ветеранов отмечалась выраженная положительная динамика

ка жалоб и основной психопатологической и соматоневрологической симптоматики. Терапевтическое действие Ладастена уже на 7 сутки приема препарата проявлялось редукцией симптомов тревоги, эмоциональной лабильности, раздражительности (с 80 до 66,6%, $p < 0,01$), уменьшением числа пациентов с явлениями головной боли (с 90 до 60%, $p < 0,01$). Известно, что анксиолитическое действие Ладастена опосредовано модулирующим влиянием Ладастена на процессы ГАМК-ергической медиации: повышением сродства ГАМК к ГАМК-бензодиазепиновому-хлор-ионоформному рецепторному комплексу и снижением уровня экспрессии гена-транспортера обратного захвата ГАМК (GABA tr: GAT1,3) [1, 5]. Более отчетливо психостимулирующее и анксиолитическое действие Ладастена проявилось на 14 сутки приема препарата: значительно уменьшилось количество пациентов, отмечающих явления слабости, апатии, быстрой физической и умственной утомляемости. В основе психостимулирующего эффекта препарата лежит тропность Ладастена к DRc D3-подтипу рецепторов дофамина стриатума, контролирующих высвобождение дофамина [2], а также увеличение экспрессии гена тирозингидроксилазы и соответствующего белка с накоплением дофамина в гипоталамусе, гиппокампе.

Антигипотимическое действие препарата зафиксировано на 7 сутки приема, с пиком выраженности к окончанию курсового приема (от 83,3 до 50%, $p = 0,02$) в виде повышения способности ситуационного контроля за своими поступками (ситуационно-мотивированный характер настроения), оживления позитивной мимики, снижения частоты эпизодов смены настроения. Гипнотический эффект Ладастена проявлялся улучшением процессов засыпания и пробуждения, качества ночного сна. Гипнотическое действие препарата может быть обусловлено повышением экспрессии генов регуляторного нейропептида гипокретина (орексина), участвующего в интеграции метаболических, эмоциональных и циркадианных регуляторных сигналов системы «сон-бодрствование» [2]. Вегетотропное действие препарата показано не только в виде редукции явлений головной боли, а также в виде снижения количества пациентов с жалобами на затуманенное зрение ($p = 0,05$), головокружение ($p = 0,05$), проявления гиперестезии ($p < 0,01$), потливость ($p = 0,005$), максимально выраженное на 14 сутки приема препарата. Положительно изменилась работоспособность ветеранов, рассматриваемая как проявление актопротекторного эффекта препарата. Не установлено, однако, отчетливого влияния на когнитивные функции пациентов (нарушения памяти, внимания). Отсутствовали также изменения в проявлениях метеозависимости. На уровне тенденции, не достигающей степени статистической достоверности, уменьшилось количество пациентов с жалобами на шум в ушах/голове.

Субъективная оценка выраженности астенической симптоматики по пятибалльной рейтинговой шкале после полного курса препарата показала отчетливое уменьшение выраженности головной боли (с 1,5 до 1,1 балла, $p = 0,01$), явлений сниженного настроения, т.е. качественное изменение (повышение, улучшение) симптома (с 2,1 до 1,5 баллов, $p = 0,01$), повышение работоспособности (с 1,2 до 1,8 баллов, $p = 0,001$), субъективное уменьшение проявлений слабости, утомляемости, тревоги, эмоциональной лабильности, раздражительности (с 2,5 до 1,4 баллов, $p = 0,001$). Качественно снизились и явления гиперестезии.

К 7 дню курсовой терапии Ладастеном отмечалось статистически достоверное повышение показателей «активности», субклинически выраженная тревога у части ветеранов с НПНКМ, согласно опроснику HADS, и реактивная тревожность нивелированы до показателей нормы, к 14 дню дополнительно значимо увеличились показатели «самочувствия», «настроения» (опросник САН), с редукцией показателя личностной тревожности. По данным исследования визуально-аналоговой шкалы астенического состояния (ШАС) средний балл до начала терапии Ладастеном соответствовал слабовыраженной астении, на 7 сутки лечения показал отсутствие признаков астении, более выраженное к 14 дню терапии.

Можно предполагать, что сочетание психостимулирующего, анксиолитического, вегетотропного и других эффектов препарата в совокупности дают выраженный кумулятивный антиастенический эффект, на что указывают показатели терапевтической эффективности по шкале общего клинического впечатления (CGI), согласно которым после курсового приема Ладастена «большое» и «очень большое» улучшение достигнуто у 26 пациентов (86,6%), у 3 пациентов (10%) отмечено «небольшое улучшение», а «отсутствие эффекта» отметил лишь 1 пациент (3,3%) с НПНКМ.

В процессе лечения некоторые пациенты отмечали возникновение побочных эффектов, не требовавших отмены препарата. В целом отмечена хорошая переносимость препарата, побочные явления установлены у 10 пациентов. Выраженность побочных эффектов в подавляющем большинстве случаев (80%) была незначительной, не оказывала существенного влияния на самочувствие больных и не требовала отмены препарата. Комплаентность к лечению была на достаточно высоком уровне, режим приема препарата выполнялся полностью, все пациенты закончили полный курс лечения.

Наличие иммунотропного эффекта Ладастена, преимущественно в отношении клеточного компартмента иммунной системы, описанного в ряде исследовательских работ, побудило к более глубокому анализу системного иммунотропного действия препарата. Методом проточной цитометрии изучены параметры популяционного и суб-

популяционного спектра Т- и В-лимфоцитов, минорные субпопуляции иммуноцитов, с определением количества клеток с маркерами позитивной и негативной активации, адгезивная активность моноклеаров, механизмы бактерицидности, пролиферативная способность иммуноцитов и влияние на механизмы апоптоза лимфоцитов до лечения, после курса терапии и в сравнении с контрольными значениями здоровых военнослужащих.

При изучении системного иммунотропного эффекта Ладастена установлен ряд изменений параметров клеточного компартмента иммунной системы (табл. 1).

Анализ таблицы 1 показал наличие роста в системной циркуляции лейкоцитов, Т-хелперов за счет интенсивности лейкопоеза на уровне центральных органов иммуногенеза. Отмечено отсутствие роста общего числа Т-лимфоцитов, числа Т-цитотоксических клеток после курсового приема препарата, при этом отсутствие значимых различий с контрольной группой, позволяет констатировать нормализующие перераспределительные изменения в отношении субпопуляционного состава Т-лимфоцитов. Т-НК — малая субпопуляция НК-клеток, выполняющая, как киллинговую, так и регуляторную функции за счет активации цитолитических процессов, секреции хемокинов (CCL3, CCL4, XCL1) и цитокинов (GM-CSF, TNF α , IFN γ) после курсового приема препарата значимо выросла в сравнении со значениями до лечения в своем абсолютном значении и на уровне тенденции роста в относительном. Фенотип Т-НК-лимфоцитов позволяет отнести эти клетки также к врожденным механизмам иммунной защиты.

Известно, что НК-клетки являются наиболее чувствительной популяцией иммунных клеток к физиологическим и психологическим стрессам. После курса Ладастена абсолютные значения НК-лимфоцитов значимо выросли, максимально приближаясь к значениям контрольной группы, что отражает позитивное действие препарата на механизмы врожденной защиты организма.

Изучение количества лимфоцитов с маркерами ранней и поздней позитивной активации, показало после курсового приема препарата наличие роста в циркуляции относительного и абсолютного количества CD25⁺ позитивных лимфоцитов, готовых к реализации пролиферативного потенциала клетки, индуцируемого IL-2. Комитогенный эффект Ладастена экспериментально установлен в культуре Т-лимфоцитов и сопряжен с активацией конечных эффекторов МАП-киназного каскада — протеинкиназ ERK1/2 [3, 6]. Число лимфоцитов с маркерами поздней позитивной активации не претерпело значимых изменений.

Количественные изменения коснулись также достаточно гетерогенной Т-регуляторной субпопуляции лимфоцитов (табл. 2), абсолютное количество которых достоверно увеличилось после

приема Ладастена, что может свидетельствовать об усилении супрессорного влияния на механизмы аутоиммунной агрессии.

В случае приема Ладастена при НПНКМ рост количества Т-регуляторных клеток, отражает достоверно выраженный иммунотропный эффект, однако в условиях дизрегуляторных изменений, наблюдаемых при данной цереброваскулярной патологии, при адекватном функционировании ГЭБ, данный эффект отражает лишь события, происходящие на периферии. В случае прогрессии ранних форм ХИМ, при ДЭП-1, увеличение на фоне приема препарата Т-регуляторной популяции лимфоцитов позволило бы контролировать уровень аутоиммунного реагирования на проникновение мозговых антигенов в системную периферическую циркуляцию.

Относительное и абсолютное количество неактивированных (фенотип CD4⁺CD25⁻CD127⁺) и активированных (фенотип CD4⁺CD25⁺CD127⁺) Т-хелперов после лечения значимо не изменилось в сравнении с показателями до лечения и значений контрольной группы. Известно, что адаптерный продукт CD127⁺ (IL-7R) играет важную роль в пролиферации и дифференцировке зрелых Т-клеток [9].

Отмечены количественные изменения субпопуляции В-лимфоцитов (табл. 3).

Со стороны популяции В-лимфоцитов после приема Ладастена отмечен рост относительного числа общей популяции В-лимфоцитов, в сравнении с показателями до лечения и значениями контрольной группы; изменений абсолютного количества общей популяции В-клеток не зафиксировано. Отсутствовали достоверные различия в содержании клеток В1-субпопуляции лимфоцитов (CD5⁺), ассоциированной с продукцией аутоантител, а также числа активированных В-лимфоцитов (фенотип CD20⁺CD23⁺) до и после лечения, Численность субпопуляции В2-лимфоцитов (как относительное, так и абсолютное значение), негативной по CD5-маркеру и выполняющей роль трансмембранного регулятора передачи сигналов на ВКР, имела устойчивую тенденцию к снижению и характеризовалась отсутствием различий с показателями контрольной группы, в отличие от параметров до приема Ладастена, значимо повышенных в сравнении с контролем.

Анализ динамики клеточных популяций с маркерами негативной активации и апоптоза лимфоцитов показал ряд изменений после приема Ладастена. После лечения снизилось количество клеток с показателями апоптоза, верифицированного морфологически в окраске Hoechst 33342, как относительного, так и абсолютного значений (табл. 4).

Количество лимфоцитов в абсолютном значении с маркерами готовности к апоптозу (CD95⁺) достоверно снизилось после лечения почти в 1,5 раза, что отражает снижение готовности лимфоцитов к реализации Fas-зависимого апоптоза.

ТАБЛИЦА 1. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СПЕКТРА Т-ЛИМФОЦИТОВ И АКТИВАЦИОННЫХ МАРКЕРОВ В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ ЛАДАСТЕНОМ (M±m)

TABLE 1. QUANTITATIVE ESTIMATION OF T-LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS AND ACTIVATION MARKERS IN THE DYNAMICS OF THERAPY BY LADASTEN (M±m)

Показатель Indicator	До приема препарата Ладастен (группа 1) Before taking Ladasten (Group 1) (n = 30)	После курса Ладастена (14 день) (группа 2) After a course Ladasten (14 day) (Group 2) (n = 30)	Контрольная (группа 3) Control (Group 3) (n = 24)	p Level of statistical reliability
Лейкоциты Leukocytes, 10 ⁹ /l	6,67±0,33	7,86±0,24	7,39±0,17	p ₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ < 0,01
Лимфоциты Lymphocytes, %	34,5±1,9	33,4±1,0	32,5±0,7	
Лимфоциты Lymphocytes, 10 ⁹ /l	2,03±0,15	1,91±0,11	2,19±0,07	
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻) T-lymphocytes (CD3 ⁺ CD19 ⁻), %	74,5±0,9	75,5±0,9	74,6±0,7	
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻) T-lymphocytes (CD3 ⁺ CD19 ⁻), abs	1949,7±94,2	1896,8±144,1	1661,1±42,5	p ₁₋₃ = 0,03
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺) T-helpers (CD3 ⁺ CD4 ⁺), %	35,6±0,8	38,2±1,2	38,9±0,6	p ₁₋₃ = 0,01
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺) T-helpers (CD3 ⁺ CD4 ⁺), abs	878,9±46,8	1018,7±60,9	881,64±39,7	p ₁₋₂ = 0,001
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺) T-cytotoxic (CD3 ⁺ CD8 ⁺), %	26,9±1,03	26,1±0,7	27,82±0,73	
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺) T-cytotoxic (CD3 ⁺ CD8 ⁺), abs	564,1±38,7	563,4±29,4	516,5±16,7	
Соотношение CD4 ⁺ /CD8 ⁺ Ratio CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , abs	1,5±0,08	1,62±0,08	1,64±0,05	
Т-НК-лимфоциты T-NK lymphocytes, %	1,84±0,12	2,04±0,12	1,92±0,08	
Т-НК-лимфоциты T-NK lymphocytes, abs	54,6±6,4	66,3±3,8	57,1±2,3	p ₁₋₂ = 0,04
НК-лимфоциты NK lymphocytes, %	7,75±0,18	7,05±0,33	6,63±0,05	p ₁₋₂ = 0,02 p ₁₋₃ < 0,01
НК-лимфоциты NK lymphocytes, abs	197,5±15,6	235,9±16,1	232,4±8,1	p ₁₋₃ = 0,05 p ₁₋₂ = 0,04
CD25 ⁺ лимфоциты CD25 ⁺ lymphocytes, %	11,03±0,7	11,4±0,9	10,0±0,32	
CD25 ⁺ лимфоциты CD25 ⁺ lymphocytes, abs	290,4±14,6	223,2±13,7	86,91±2,72	p ₁₋₃ < 0,01 p ₂₋₃ = 0,002 p ₁₋₂ < 0,01
HLA Dr ⁺ лимфоциты HLA Dr ⁺ lymphocytes, %	5,17±0,29	4,9±0,35	5,07±0,15	
HLA Dr ⁺ лимфоциты HLA Dr ⁺ lymphocytes, abs	137,7±8,4	137,1±11,3	135,9±5,5	

Примечание. Достоверность различий по группам получена с помощью U-критерия Манна–Уитни (p < 0,05). p₁₋₂ – различия статистически значимы для показателей больных 1 и 2 групп; p₁₋₃ – различия статистически значимы для показателей больных 1 и 3 групп; p₂₋₃ – различия статистически значимы для показателей больных 2 и 3 групп.

Note. The reliability of differences in groups was obtained using Mann–Whitney U test (p < 0.05). p₁₋₂, differences are statistically significant for patients 1 and 2 groups; p₁₋₃, differences are statistically significant for patients 1 and 3 groups; p₂₋₃, differences are statistically significant for the indicators of patients in groups 2 and 3.

Известно, что апоптоз может запускаться несколькими путями, внутренний путь зависит от концентрации Ca^{2+} , АФК, повреждения ДНК, внешний путь активации каспаз регулируется связыванием специфического лиганда с рецептором TNF α . Изучение активности ключевых внутриклеточных ферментов апоптоза – иницирующей (каспаза 8) и эффекторной (каспаза 3) показало достоверное снижение активности каспазы 3 и каспазы 8 после приема препарата Ладастен, что, наряду со снижением числа CD95⁺ лимфоцитов, уровня проапоптогенного цитокина (TNF α) и его растворимого лиганда (FasL), может лежать в основе антиапоптогенного, противовоспалительного и иммунопротекторного эффекта препарата. Антиапоптогенные свойства Ладастена установлены также в экспериментальном исследовании и связаны с его способностью снижать чувствительность Т-лимфоцитов к Fas-индуцированному апоптозу [3, 6]. В данном случае действие Ладастена, вероятно, направлено

как на пути регуляции внутриклеточного кальция, так и на снижение интенсивности внешнего сигналинга на активность ключевой исполнительской каспазы 3. Каспаза 3 имеет большое значение в условиях ишемии головного мозга и ее фармакологическое ингибирование является нейропротективным механизмом, следовательно, данный нейропротективный эффект Ладастена может быть использован при лечении хронической ишемии мозга, а также острых эпизодов цереброваскулярной патологии.

Характер изменения цитокинергической регуляции на фоне приема Ладастена показал выраженное снижение провоспалительного потенциала сыворотки крови в виде достоверного уменьшения уровня высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) (до лечения 2,2±0,09; на 14 сутки курса 0,89±0,1; в группе контроля 1,1±0,08; $p_{1-2, 1-3} < 0,01$), хемокинов (IL-8) (до лечения 9,3±0,49 пг/мл; на 14 сутки 7,4±0,5 пг/мл; в группе контроля 8,4±0,24 пг/мл;

ТАБЛИЦА 2. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ПОПУЛЯЦИИ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЛАДАСТЕНОМ (M±m)

TABLE 2. QUANTITATIVE ASSESSMENT OF THE POPULATION OF T-REGULATORY CELLS ON THE BACKGROUND OF LADASTEN THERAPY (M±m)

Показатель Indicator	До приема препарата Ладастен (группа 1) Before taking Ladasten (Group 1) (n = 30)	После курса Ладастена (14 день) (группа 2) After a course Ladasten (14 day) (Group 2) (n = 30)	Контрольная (группа 3) Control (Group 3) (n = 24)	p Level of statistical reliability
Т-регуляторные клетки (CD45R0⁺CD4⁺CD25^{high}CD127⁻) T-regulatory cells (CD45R0 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ^{high} CD127 ⁻), %	3,1±0,3	2,6±0,15	2,28±0,02	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$
Т-регуляторные клетки (CD45R0⁺CD4⁺CD25^{high}CD127⁻) T-regulatory cells (CD45R0 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ^{high} CD127 ⁻), abs	57,8±8,2	81,16±8,1	47,4±1,7	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
Т-хелперы неактивированные (CD4⁺CD25⁻CD127⁺) Non-activated T-helpers (CD4 ⁺ CD25 ⁻ CD127 ⁺), %	76,3±11,7	85,1±12,6	90,5±11,0	
Т-хелперы неактивированные (CD4⁺CD25⁻CD127⁺) Non-activated T-helpers (CD4 ⁺ CD25 ⁻ CD127 ⁺), abs	1936,0±107,9	1677,4±153,4	1605,4±60,0	
Т-хелперы активированные (CD4⁺CD25⁺CD127⁺) T-helpers activated (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺), %	2,09±0,19	2,16±0,10	2,34±0,05	
Т-хелперы активированные (CD4⁺CD25⁺CD127⁺) T-helpers activated (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺), abs	53,4±6,1	54,3±5,0	50,0±6,0	

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. See note to table 1.

$p_{1-2} < 0,01$), TNF α и роста регуляторного цитокина IL-2 после окончания курса терапии.

Уровень регуляторного IL-2 после курсового лечения Ладастеном значимо вырос в сравнении со значениями до лечения и контрольной группой (до лечения $21,3 \pm 1,0$ пг/мл; на 14 день терапии $27,7 \pm 1,8$ пг/мл; контрольная группа $18,3 \pm 1,9$ пг/мл; $p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-3} < 0,01$).

В процессе лечения изменились также параметры функционального состояния моноцитов, кислородзависимых механизмов бактерицидности, пролиферативной активности клеток (табл. 5).

Как видно из таблицы 5, в группе пациентов с НПНКМ, как до лечения Ладастеном, так и после, относительное и абсолютное количество моноцитов крови достоверно отличалось от контрольной группы, следовательно, препарат не оказывал воздействия на моноцитопоз. Показатель адгезии мононуклеаров на пластик

у пациентов с НПНКМ после лечения имел тенденцию к снижению до показателей контрольной группы, что значимо отразилось в спектрофотометрическом варианте оценки теста, при этом показатели оптической плотности после лечения достоверно снизились относительно параметров до лечения и не отличались от контрольной группы, что, в том числе, является следствием редукции провоспалительного потенциала крови.

Для оценки влияния Ладастена на процессы кислородзависимого киллинга нами изучена МТТ – активность мононуклеаров. Показано, что моноциты больных с НПНКМ как в спонтанной, так и, в меньшей степени, в индуцированной ЛПС *S. typhi* МТТ пробе после лечения характеризуются достоверным снижением показателей в сравнении со значениями до лечения, что отражает уменьшение интенсивности внутриклеточной продукции активных форм кисло-

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ В-ЛИМФОЦИТОВ И ИХ СУБПОПУЛЯЦИЙ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМИ ФОРМАМИ ХИМ ($M \pm m$)

TABLE 3. CONTENTS OF B-LYMPHOCYTES AND THEIR SUBPOPULATIONS IN PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH EARLY FORMS OF CHRONIC BRAIN ISCHEMIA ($M \pm m$)

Показатель Indicator	До приема препарата Ладастен (группа 1) Before taking Ladasten (Group 1) (n = 30)	После курса Ладастена (14 день) (группа 2) After a course Ladasten (14 day) (Group 2) (n = 30)	Контрольная (группа 3) Control (Group 3) (n = 24)	p Level of statistical reliability
В-лимфоциты (CD19⁺) B-lymphocytes (CD19 ⁺), %	12,1 \pm 0,4	13,6 \pm 0,6	11,8 \pm 0,3	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{2-3} < 0,01$
В-лимфоциты (CD19⁺) B-lymphocytes (CD19 ⁺), abs	313,3 \pm 28,1	310,7 \pm 20,6	316,3 \pm 10,4	
В1-лимфоциты (CD19⁺CD5⁺) B1-lymphocytes (CD19 ⁺ CD5 ⁺), %	0,36 \pm 0,02	0,40 \pm 0,02	0,42 \pm 0,03	
В1-лимфоциты (CD19⁺CD5⁺) B1-lymphocytes (CD19 ⁺ CD5 ⁺), abs	14,8 \pm 1,62	14,8 \pm 1,57	17,5 \pm 1,14	
В2-лимфоциты (CD19⁺CD5⁻) B2-lymphocytes (CD19 ⁺ CD5 ⁻), %	10,8 \pm 0,98	9,95 \pm 0,85	8,11 \pm 0,37	$p_{1-3} = 0,009$
В2-лимфоциты (CD19⁺CD5⁻) B2-lymphocytes (CD19 ⁺ CD5 ⁻), abs	215,3 \pm 27,9	200,6 \pm 34,7	141,2 \pm 9,0	$p_{1-3} = 0,02$
В-лимфоциты активированные (CD20⁺CD23⁺) B-lymphocytes activated (CD20 ⁺ CD23 ⁺), %	4,6 \pm 0,4	4,9 \pm 0,4	4,2 \pm 0,2	
В-лимфоциты активированные (CD20⁺CD23⁺) B-lymphocytes activated (CD20 ⁺ CD23 ⁺), abs	142,7 \pm 7,9	124,6 \pm 12,4	114,3 \pm 7,7	

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. See note to table 1.

рода и является следствием снижения флогогенного профиля сыворотки крови.

Пролиферация, как и апоптоз, отражает проявления активации иммунокомпетентных клеток, при этом в первом случае активация носит «позитивный» характер, а во втором «негативный». Индикатором клеточной жизнеспособности является метаболическая и пролиферативная активность клетки, измеряемая с помощью Alamar Blue-теста. Активный компонент индикатора резазурин нетоксичен для клетки, легко проникает через неповрежденную мембрану, активно флуоресцирует, формируя количественный сигнал. Изучение пролиферативной активности мононуклеаров после приема Ладастена показало достоверное увеличение показателя флуоресценции и метаболической активности (RFU), что свидетельствует о высоком пролиферативном потенциале клеток, отражает комитогенную способность Ладастена и, вероятно, лежит в основе актопротекторного эффекта. Пролиферативное действие препарата может быть обусловлено, во-первых – его антиапоптогенным действием, во-вторых – снижением провоспалительного профиля крови, а также ростом в циркуляции IL-2, выполняющего роль росткового фактора для Т-лимфоцитов, в-третьих – абсолютным увеличением количества лимфоцитов с рецеп-

торами к IL-2 (CD25⁺ позитивных лимфоцитов. В ряде экспериментальных работ показано, что Ладастен при однократном внутривенном введении в дозе 50 мг/кг в клетках головного мозга крыс фосфорилирует мембранные белки и активирует протеинкиназы цАМФ, Ca²⁺ и МАП-киназных сигнальных каскадов [8] и может играть особую роль в реализации механизмов ишемической толерантности.

Важное значение в поддержании результирующего уровня локального сосудистого сопротивления имеет баланс вазоактивных факторов. Одним из наиболее мощных вазоконстрикторов, синтезируемых эндотелием, является эндотелин-1 (ЭТ-1), напротив, понижение тонуса гладкомышечных клеток в основном вызывает эндотелиальный фактор релаксации – оксид азота (NO), экспрессия которого зависит от концентрации внутриклеточного Ca²⁺ (табл. 6).

Концентрация конечных стабильных метаболитов оксида азота (общая продукция, нитраты и нитриты) в сыворотке до и после терапии Ладастеном имеет выраженную тенденцию к снижению, до показателей контрольной группы, что свидетельствует о нормализующем действии препарата в отношении продукции оксида азота и способствует нормализации сосудистого тонуса. Высокие концентрации нитротирозина

ТАБЛИЦА 4. ОСОБЕННОСТИ НЕГАТИВНОЙ АКТИВАЦИИ И АПОПТОЗА ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НПКМ ДО И ПОСЛЕ ПРИЕМА ЛАДАСТЕНА (M±m)

TABLE 4. FEATURES OF NEGATIVE ACTIVATION AND APOPTOSIS OF LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH BEFORE AND AFTER ADMINISTRATION OF LADASTEN (M±m)

Показатель Indicator		До приема препарата Ладастен (группа 1) Before taking Ladasten (Group 1) (n = 30)	После курса Ладастена (14 день) (группа 2) After a course Ladasten (14 day) (Group 2) (n = 30)	Контрольная (группа 3) Control (Group 3) (n = 24)	p Level of statistical reliability
Апоптоз, верифицированный в окраске Hoechst 33342 Apoptosis verified Hoechst 33342 staining	%	6,3±0,3	4,3±0,4	4,3±0,2	p ₁₋₂ < 0,01 p ₁₋₃ < 0,01 p ₂₋₃ < 0,01
	abs	0,46±0,1	0,15±0,02	0,14±0,02	p ₁₋₂ < 0,01 p ₁₋₃ < 0,01
Casp 3, RFU		113,9±3,9	106,5±3,1	94,1±2,95	p ₁₋₂ < 0,01 p ₁₋₃ < 0,01
Casp 8, RFU		424,7±52,2	230,1±26,5	258,9±28,9	p ₁₋₂ = 0,01 p ₁₋₃ = 0,02 p ₂₋₃ = 0,006
CD95 ⁺ лимфоциты CD95 ⁺ lymphocytes, %		15,6±0,56	14,9±0,55	15,2±0,46	
CD95 ⁺ лимфоциты CD95 ⁺ lymphocytes, abs		332,1±31,9	234,61±11,5	218,3±11,8	p ₁₋₂ = 0,01 p ₂₋₃ < 0,01
TNFα, pg/mL		2,1±0,2	1,5±0,1	1,34±0,04	p ₁₋₂ = 0,01 p ₁₋₃ = 0,01
FasL, pg/ml		0,46±0,06	0,18±0,02	0,21±0,01	p ₁₋₂ < 0,01 p ₁₋₃ < 0,01

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. See note to table 1.

плазмы – стабильного конечного продукта нитрирования ароматического кольца тирозина при НПНКМ до лечения свидетельствуют о наличии оксидативного (нитрозативного) клеточного стресса. Кроме того, следствием окисления пероксинитритом NH- и SH-групп белков является инактивация Mn-, Fe-супероксиддисмутаза, глутатиона, тканевых ингибиторов металлопротеиназ, что закономерно сопровождается снижением антиоксидантного потенциала клеток на территории ЦНС. На 14 сутки приема препарата уровень нитротирозина достоверно снизился, не достигая, однако, значений контрольной группы, что отражает редукцию выраженности оксидативного стресса на фоне приема Ладастена, способствует восстановлению антиоксидантного потенциала клеток и лежит в основе актопротекторного эффекта препарата.

Исследование вазоконстрикторной функции эндотелия до начала терапии Ладастеном показало значимое (в 1,4 раза) повышение концен-

трации ЭТ-1 в группе до лечения в сравнении с группой контроля и его снижение после курса терапии в 1,7 раз, что в совокупности с другими факторами позитивно отражается на показателях системной гемодинамики.

Показатели системной гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС) оценивали по результатам сфигмоманометрии (табл. 7). Оценку статуса вегетативной нервной системы проводили по индексу Кердо, отражающему вегетативное обеспечение гемодинамических параметров. Индекс Кердо, равный нулю, характеризует вегетативное равновесие (эйтонию), отрицательные значения индекса Кердо указывают на преобладание парасимпатических влияний (ваготонию), значения больше нуля свидетельствуют о преобладании симпатических влияний (симпатикотонию).

После лечения отмечена стабилизация показателей системной гемодинамики в виде снижения САД, ДАД, АД и ЧСС в сравнении с параметрами, полученными до лечения, и отсутствия

ТАБЛИЦА 5. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОНУКЛЕАРОВ КРОВИ ВЕТЕРАНОВ С НПНКМ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛАДАСТЕНОМ

TABLE 5. FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF MONONUCLEAR BLOOD CELLS FROM VETERANS WITH AFTER TREATMENT WITH LADASTEN

Показатель Indicator	До приема препарата Ладастен (группа 1) Before taking Ladasten (Group 1) (n = 30)	После курса Ладастена (14 день) (группа 2) After a course Ladasten (14 day) (Group 2) (n = 30)	Контрольная (группа 3) Control (Group 3) (n = 24)	p Level of statistical reliability
	M±m	M±m	M±m	
Моноциты Monocytes, %	8,56±0,40	8,43±0,2	6,08±0,23	p ₁₋₃ = 0,02 p ₂₋₃ = 0,03
Моноциты Monocytes, 10 ⁹ /л	0,55±0,02	0,43±0,4	0,39±0,23	p ₁₋₃ = 0,025 p ₂₋₃ = 0,01
% адгезии на пластик (визуальная оценка) % adhesion to plastic (visual assessment)	67,3±1,79	63,4±0,3	59,8±3,11	
Адгезия (спектрофотометрическая оценка), в единицах оптической плотности Adhesion (spectrophotometric evaluation), OD units	0,38±0,04	0,20±0,05	0,20±0,03	p ₁₋₃ = 0,027 p ₁₋₂ = 0,01
Спонтанная МТТ-активность Spontaneous MTT activity	0,12±0,02	0,03±0,02	0,03±0,04	p ₁₋₃ = 0,01 p ₁₋₂ = 0,01
Стимулированная МТТ-активность Stimulated MTT activity	0,36±0,06	0,18±0,02	0,14±0,04	p ₁₋₃ = 0,004 p ₁₋₂ = 0,02
Индекс стимуляции МТТ The stimulation index of MTT	2,8±0,07	3,3±0,05	5,27±0,03	p ₁₋₃ = 0,003
Пролиферативная активность мононуклеаров, АВ-тест, RFU Proliferative activity of mononuclear cells, AV test, RFU	10777,2±880,1	11836,6±336,9	9932,3±355,1	p ₂₋₃ < 0,01

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. See note to table 1.

ТАБЛИЦА 6. УРОВНИ ВАЗОАКТИВНЫХ ФАКТОРОВ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛАДАСТЕНОМ (M±m)
TABLE 6. LEVELS OF VASOACTIVE FACTORS IN THE BACKGROUND OF TREATMENT WITH LADASTEN (M±m)

Показатель Indicator	До приема препарата Ладастен (группа 1) Before taking Ladasten (Group 1) (n = 30)	После курса Ладастена (14 день) (группа 2) After a course Ladasten (14 day) (Group 2) (n = 30)	Контрольная (группа 3) Control (Group 3) (n = 24)	p Level of statistical reliability
Суммарная концентрация дериватов оксида азота (NOx), ммоль/л The total concentration of nitric oxide derivatives (NOx), Mmol/l	37,3±7,1	30,9±2,7	31,9±2,8	
Концентрация нитритов (NO₂), ммоль/л Concentration of nitrites (NO ₂), Mmol/l	9,6±0,89	9,1±1,1	10,1±0,45	
Концентрация нитратов (NO₃), ммоль/л Concentration of nitrates (NO ₃), Mmol/l	27,7±6,7	21,8±3,1	21,8±2,8	
Нитротирозин (Nt), нМ Nitrotyrosine (Nt), nM	3,2±0,2	2,4±0,18	1,0±0,05	p ₁₋₂ < 0,01 p ₁₋₃ < 0,01 p ₂₋₃ < 0,01
Эндотелин-1 (ЭТ-1), фмоль/мл Endothelin-1 (ET-1), Fmol/ml	1,9±0,26	1,09±0,09	1,4±0,09	p ₁₋₂ < 0,01 p ₁₋₃ < 0,01

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. See note to table 1.

ТАБЛИЦА 7. ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛАДАСТЕНОМ
TABLE 7. INDICES OF CENTRAL HEMODYNAMICS AFTER TREATMENT WITH LADASTEN

Показатель Indicator	До приема препарата Ладастен (группа 1) Before taking Ladasten (Group 1) (n = 30)	После курса Ладастена (14 день) (группа 2) After a course Ladasten (14 day) (Group 2) (n = 30)	Контрольная (группа 3) Control (Group 3) (n = 24)	p Level of statistical reliability
	M±m	M±m	M±m	
Систолическое АД, мм рт. ст. Systolic BP, mmHg	137,7±2,4	122,1±2,9	120,4±2,17	p ₁₋₂ < 0,01 p ₁₋₃ < 0,01
Диастолическое АД, мм рт. ст. Diastolic blood pressure, mmHg	81,4±1,9	75,0±1,3	68,9±1,5	p ₁₋₂ = 0,01 p ₁₋₃ < 0,01 p ₂₋₃ < 0,01
Пульсовое АД, мм рт. ст. Pulse BP, mmHg	56,3±2,7	47,8±3,03	51,5±2,5	p ₁₋₂ = 0,05
ЧСС, уд/мин Heart rate, bpm	74,8±1,8	68,0±1,4	66,3±1,06	p ₁₋₂ < 0,01 p ₁₋₃ < 0,01
Индекс Кердо The Kerdo Index	-9,4±3,1	-10,7±2,5	-4,4±2,6	

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. See note to table 1.

значимых различий с контрольной группой здоровых военнослужащих. В группе здоровых мужчин в покое показания индекса Кердо отражали состояние вегетативной НС, близкое к эйтонии, при НПНКМ наблюдалось усиление парасимпатических влияний, более выраженное после терапии Ладастеном, что на фоне снижения системного АД отражает стабилизацию состояния центральной гемодинамики.

В целом механизм действия Ладастена на показатели астении, в виде реализации психостимулирующего, анксиолитического, антигипотимического, гипнотического, вегеторопного, актопротекторного, вазотропного эффектов препарата, а также прямое и опосредованное действие на показатели иммунной системы, минимум побочных эффектов позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора для лечения астенических проявлений ранних форм ХИМ.

Список литературы / References

1. Аведисова А.С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах // Русский медицинский журнал, 2004. Т. 12, № 22. С. 1290. [Avedisova A.S. Anti-asthenic drugs as a first-line therapy in asthenic disorders. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2004, Vol. 12, no. 22, p. 1290. (In Russ.)]
2. Булатова Г.Р., Новикова Л.Б., Науширванов О.Р., Нигматуллин Р.Х. Характеристика психовегетативного синдрома и его медикаментозная коррекция у сотрудников правоохранительных органов // Вестник современной клинической медицины, 2015. Т. 8, № 6. С. 9-14. [Bulatova G.R., Novikova L.B., Naushirvanov O.R., Nigmatullin R.Kh. Characteristics of psycho-vegetative syndrome and drug correction of law enforcement officers. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Journal of Modern Clinical Medicine*, 2015, Vol. 8, no. 6, pp. 9-14. (In Russ.)]
3. Вахитова Ю.В., Садовников С.В., Ямиданов Р.С., Середенин С.Б. Деметилирование остатков цитозина в промоторной области гена тирозингидроксилазы в клетках головного мозга крыс под действием производного аминоадамантиана – ладастена // Генетика, 2006. Т. 42, № 7. С. 968-975. [Vakhitova Yu.V., Sadovnikov S.V., Yamidanov R.S., Seredenin S.B. De-methylation of cytosine residues in the tyrosine hydroxylase promoter region of the gene in brain cells of rats under the action of aminoadamantane derivative – Ladasten. *Genetika = Genetics*, 2006, Vol. 42, no. 7, pp. 968-975. (In Russ.)]
4. Вахитова Ю.В., Ямиданов Р.С., Середенин С.Б. Ладастен индуцирует экспрессию генов, регулирующих биосинтез дофамина в различных структурах мозга крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2004. Т. 67, № 4. С. 7-11. [Vakhitova Yu.V., Yamidanov R.S., Seredenin S.B. Ladasten induces the expression of genes governing the biosynthesis of dopamine in various structures of rat brain. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*, 2004, Vol. 67, no. 4, pp. 7-11. (In Russ.)]
5. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Гришин С.А., Телешова Е.С., Бочкарев В.К., Ларкова М.А., Середенин С.Б. Ладастен – перспективное средство коррекции астенических нарушений, развивающихся в экстремальных условиях // Симпозиум, посвященный 75-летию ГосНИИИ ВМ «Боевой стресс: механизмы стресса в экстремальных условиях». М., 2005. С. 142-144. [Neznamov G.G., Syunyakov S.A., Grishin S.A., Teleshova E.S., Bochkaev V.K., Larkova M.A., Seredenin S.B. Ladasten – a promising means of correction of asthenic disorders developing in extreme conditions. Symposium dedicated to the 75th anniversary of the Research Institute of the VM «Combat stress: mechanisms of stress in extreme conditions.». Moscow, 2005, pp. 142-144.]
6. Сибиряк С.В., Курчатова Н.Н., Юсупова Р.Ш., Сибиряк Д.С., Ахматова Н.К., Бикмаева А.Р., Вахитова Ю.В. Оценка индуцированного анти-CD3mAt митогенеза и активности каспазы С, как способ характеристики реактивности Т-лимфоцитов в клинических и экспериментальных исследованиях // Российский иммунологический журнал, 2002. Т. 7, № 3. С. 265-267. [Sibiryak S.V., Kurchatova N.N., Yusupova R.Sh., Sibiryak D.S., Akhmatova N.K., Bikmaeva A.R., Vakhitova Yu.V. Evaluation of induced anti-SDZmAt mitogenesis and caspase C as a means of characterizing the reactivity of T lymphocytes in clinical and experimental studies. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Immunological Journal*, 2002, Vol. 7, no. 3, pp. 265-267. (In Russ.)]
7. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журнал невропатологии и психиатрии, 1985. № 9. С. 1281-1288. [Schmidt E.V. Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord. *Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii = Journal of Neuropathology and Psychiatry*, 1985, no. 9, pp. 1281-1288. (In Russ.)]
8. Naoki Otani, Hiroshi Nawashiro, Kimihiro Nagatani, Satoru Takeuchi, Hiroaki Kobayashi, Katsuji Shima. Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways Following Traumatic Brain Injury. *Neuroscience and Medicine*, 2001, Vol. 2, no. 3, pp. 208-216.
9. Zaunders J.J., Dyer W.B., Munier M.L., Ip S., Liu J., Amyes E., Rawlinson W., De Rose R., Kent S.J., Sullivan J.S., Cooper D.A., Kelleher A.D. CD127⁺CCR5⁺CD38⁺⁺⁺CD4⁺ Th1 effector cells are an early component of the primary immune response to vaccinia virus and precede development of interleukin-2⁺ memory CD4⁺ T cells. *J. Virol.*, 2006, Vol. 80, no. 20, pp. 10151-10161.

Авторы:

Давыдова Е.В. — к.м.н., доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск, Россия

Зурочка А.В. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, г. Екатеринбург; ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

Поступила 07.02.2017

Отправлена на доработку 10.02.2017

Принята к печати 22.02.2017

Authors:

Davydova E.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Zurochka A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Research Institute of Immunology and Physiology, Ekaterinburg; South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

Received 07.02.2017

Revision received 10.02.2017

Accepted 22.02.2017