



НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

Редакционна колегия

Доц. д-р А. Алексиев, дм, главен редактор
Доц. д-р О. Григорова, дм, научен секретар
Проф. д-р Г. Ончев, дм, Проф. д-р И. Литвиненко, дм,
Д-р Ш. Мехрабиан

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на
НЕВРОЛОГИЯТА, ПСИХИАТРИЯТА (вкл. детска неврология и психиатрия)
и НЕВРОХИРУРГИЯТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Неврол. психиатр.
Nevrol. psychiatr.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

- Е. Харитов, К. Нацов, К. Станчев, С. Недялкова, Й. Тивчева, Т. Ангелов и И. Нацов.* Адитивни антидепресивни и имуномодулиращи ефекти от комбинираното прилагане на есциталопрам и кетогенна диета при LPS индуциран неонатален модел на депресия при плъхове 3
- Т. Веков.* Оценка на ефективността на разходите и бюджетното въздействие на сфингозин-1-фосфат рецепторните модулатори за лечение на вторично прогресираща мултиплена склероза 19

ОБЗОРИ

- Е. Харитов, К. Нацов, К. Станчев, Д. Тенев, Т. Ангелов и И. Нацов.* Взаимовръзки между клетъчната биоенергетика и невроимунните нарушения при депресивните разстройства 30

НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ 2/2019

ISSN 1311-6584 УДК 616.8

Уредник *М. Александрова*

Езикова редакция *Д. Танчева, И. Митева*

Редакция на англ. език *В. Колев*

Страниране *М. Александрова*

Централна медицинска библиотека

1431 София, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1

☎ 02 9230 318 ☎ 02 851 82 65, e-mail: magialeandrova@gmail.com

**АДИТИВНИ АНТИДЕПРЕСИВНИ И ИМУНОМОДУЛИРАЩИ
ЕФЕКТИ ОТ КОМБИНИРАНОТО ПРИЛАГАНЕ НА ЕСЦИТАЛОПРАМ
И КЕТОГЕННА ДИЕТА ПРИ LPS ИНДУЦИРАН НЕОНАТАЛЕН
МОДЕЛ НА ДЕПРЕСИЯ ПРИ ПЛЪХОВЕ**

**Е. Харитов¹, К. Нацов², К. Станчев², С. Недялкова², Й. Тивчева²,
Т. Ангелов² и И. Нацов²**

¹*Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет,
МУ – София*

²*Студент, МУ – София*

Резюме. Проучвания през последните години доказват, че невровъзпалението има важна роля в патогенезата на депресията. При 30-40% от пациентите с депресивни симптоми се установява фармакорезистентност. Предполага се, че в основата ѝ са разстроените невроимунни механизми в ЦНС. Видна е необходимостта от търсене на алтернативни терапевтични подходи в антидепресивната терапия, които таргетират нарушените имунни механизми, въвлечени с патогенезата на депресията. Нисковъглеродната кетогенна диета (KD), познато средство в неврологията, привлича вниманието като алтернативно антидепресивно средство. В настоящото изследване се търсят доказателства за нейните антидепресивни и имуномодулиращи ефекти. Цел на представеното проучване е оценка на адитивните антидепресивни и антиинфламаторните ефекти от самостоятелното и комбинираното прилагане на антидепресанта от групата на SSRI есциталопрам и KD в индуциран с липополизахарид модел на депресия при плъхове, порода Вистар. Резултатите от проучването показват, че в експерименталните групи с комбинирано прилагане на есциталопрам и KD се наблюдава най-изразен ефект на потискане на показателите за депресивност в поведенческите тестове (FST, SPT и NSFT), в сравнение със самостоятелното им прилагане. Особено внимание привличат данните за редуциране нивата на проинфламаторния цитокин IL-1 β в хипокампусите на експерименталните животни под влияние на комбинираното прилагане на KD и есциталопрам. Представените данни дават основание да се заключи, че KD и антидепресантите от групата на SSRI[®] действат синергично по отношение на потискане на депресивната симптоматика. В основата на това вероятно са техните редуциращи

ефекти върху нивата на проинфламаторните цитокини в ЦНС, които от своя страна са в основата на патогенезата на депресията и механизмите на фармакорезистентността.

Ключови думи: депресия, есциталопрам, кетогенна диета, невровъзпаление, плъхове

ADDITIVE ANTIDEPRESSANT AND IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF THE COMBINED ADMINISTRATION OF ESCITALOPRAM AND KETOGENIC DIET IN THE LPS-INDUCED NEONATAL MODEL OF DEPRESSION IN RATS

E. Haritov¹, K. Nacov², K. Stanchev², S. Nedialkova², J. Tivcheva² and I. Nacov²

¹Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University – Sofia

²Student, Medical University – Sofia

Abstract. Studies in recent years have shown that neuroinflammation plays an important role in the pathogenesis of depression. In 30-40% of patients with depressive symptoms, pharmaco-resistance is established. It is believed that its base are the impaired neuroimmune mechanisms in the CNS. The necessity of searching for alternative therapeutic approaches in antidepressant therapy that target the impaired immune mechanisms involved in the pathogenesis of depression is evident. The low-carbohydrate keto-diet (KD), a familiar neurological agent, attracts attention as an alternative antidepressant agent. The present study seeks evidence of its antidepressant and immunomodulatory effects. The aim of the study is to evaluate the synergistic antidepressant and anti-inflammatory effects of the single and combined administration of the antidepressant escitalopram and KD in lipopolysaccharide (LPS)-induced model of depression in Wistar rats. The results of the study show that in the experimental groups with the combined application of escitalopram and KD, the most pronounced antidepressant effect in behavioral tests (FST, SPT and NSFT) was observed, compared to their single administration. Particular attention was drawn to data showing reduction in the levels of proinflammatory cytokine IL-1 β in the hippocampus of the experimental animals under the influence of the combined administration of KD and escitalopram. The present data suggest that KD and antidepressants of the SSRIs group act synergistically to suppress depressive symptoms and are based on their effects on reducing proinflammatory cytokine levels in the CNS. It is believed that these cytokines are probably the basis of depression pathogenesis and the mechanisms of pharmacoresistance.

Key words: depression, escitalopram, ketogenic diet, neuroinflammation, rats

ОЦЕНКА НА ЕФЕКТИВНОСТТА НА РАЗХОДИТЕ И БЮДЖЕТНО-ТО ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА СФИНГОЗИН-1-ФОСФАТ РЕЦЕПТОРНИТЕ МОДУЛАТОРИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ВТОРИЧНО ПРОГРЕСИРАЩА МУЛТИПЛЕНА СКЛЕРОЗА

Т. Веков

Фармацевтичен факултет, МУ – Плевен

Резюме. Цел на изследването е моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на siponimod (SIP) в сравнение с поддържащи грижи (BSC) за лечение на пациенти с вторично прогресиращата мултиплена склероза (SPMS) в България. Входящите данни в модела са оценените терапевтична ефикасност и безопасност в рандомизираното многоцентрово клинично изпитване EXPAND. Проведен е анализ разход/ефективност и е изчислено инкременталното съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) на SIP в сравнение с BSC за лечение на пациенти със SPMS. Моделирането на данни за бъдещи здравни ползи, базирано на клиничните крайни точки от анализираното клинично изпитване, достига до извода, че SIP демонстрира терапевтично превъзходство в сравнение с BSC (Δ QALY +0,87), но не е разходно ефективна терапия поради твърде високата си цена (Δ costs +68 508 лв.). Стойността на ICER на SIP спрямо алтернативните поддържащи грижи е 78 700 лв./QALY. При включване в Позитивен лекарствен списък на новата здравна технология SIP и нейното реимбурсиране с публични средства общият разход за лечение на пациентите със SPMS най-вероятно ще бъде увеличен с 51,38 млн. лв. за период от 5 години.

Ключови думи: *прогресираща мултиплена склероза, сфингозин-1-фосфат рецепторни модулатори, siponimod, поддържащи грижи, анализ разход/ефективност*

AN ASSESSMENT OF THE COST-EFFECTIVENESS AND BUDGETARY IMPACT OF THE SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE RECEPTOR MODULATORS FOR TREATMENT OF SECONDARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS

T. Vekov

Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

Abstract. The study aim was to model local data for costs and health benefits of siponimod (SIP) in comparison with supportive care (BSC) for treatment of patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) in

Bulgaria. The input data in the model were the assessed therapeutic efficacy and safety in the EXPAND multicenter randomized clinical trial. A cost-effectiveness analysis was performed and incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of SIP in comparison with BSC for treatment of patients with SPMS was calculated. Modeling of data for further health benefits based on the clinical end-points from the analyzed clinical trial concluded that SIP demonstrates therapeutic superiority in comparison with BSC (Δ QALY +0.87) but it is not a cost-effective therapy due to its very high price (Δ costs + BGN 68,508). The value of ICER of SIP in comparison with alternative supportive care is BGN 78,700/QALY. If the new health technology SIP is included in the Positive Drug List and covered with public funds, then most probably the total expenses for treatment of patients with SPMS will be increased by BGN 51,38 million for a 5-year period.

Key words: *progressive multiple sclerosis, sphingosine-1-phosphate receptor modulators, siponimod, supportive care, cost-effectiveness analysis*

**ВЗАИМОВРЪЗКИ МЕЖДУ КЛЕТЪЧНАТА БИОЕНЕРГЕТИКА
И НЕВРОИМУННИТЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДЕПРЕСИВНИТЕ
РАЗСТРОЙСТВА**

**Е. Харитов¹, К. Нацов², К. Станчев², Д. Тенев², Т. Ангелов²
и И. Нацов²**

¹*Катедра по фармакология и токсикология,
Медицински факултет, МУ – София*

²*Студент, МУ – София*

Резюме. Голям брой научни данни през последните години свързват депресията с възпалителните процеси и имунитета в организма, което доведе до формиране на така наречената "цитокинова хипотеза за депресията". Нарушенията в имунната система се характеризират с повишени нива на провъзпалителни цитокини и активация на микроглията в мозъка. Съвременни данни показват, че митохондриалните дисфункции имат ключова роля в патогенезата на депресивните разстройства. Митохондриите са регулатори на множество клетъчни функции, включващи енергиен метаболизъм, поддържане на калциевата хомеостаза и клетъчна смърт, и модулират много аспекти на вродения имунен отговор. Установено е, че освобождаването на някои митохондриални компоненти и молекули усилва невроимунните реакции в ЦНС. От друга страна, про-инфламаторните цитокини могат да повлияят такива митохондриални функции като окислително фосфорилиране и производство на реактивни кислородни частици, като по този начин усилват възпалителните реакции в организма. В този аспект ролята на имунометаболизма е от все по-нарастващ интерес. Цел на настоящия обзор е да се опишат взаимодействията между митохондриалния метаболизъм и вродения имунитет в патогенезата на депресивните разстройства. Специално внимание е обърнато върху имунометаболитните процеси, регулиращи функциите на микроглиялните и периферните имунни клетки, за които е известно, че участват в невроимунните нарушения при депресията. Влиянието на метаболитните процеси в микроглията върху патогенетичния ход на

депресията и въпросът как манипулирането на имунометаболизма може да бъде пренесено в клиничната практика за лечение на афективни разстройства, предстои да бъдат проучени.

Ключови думи: депресия, имунни клетки, имунометаболизъм, микроглия, невровъзпаление

INTERACTIONS BETWEEN CELLULAR BIOENERGETICS AND NEUROIMMUNE ALTERATIONS IN AFFECTIVE DISORDERS

E. Haritov¹, K. Nacov², K. Stanchev², J. Tivcheva², T. Angelov² and I. Nacov²

¹*Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University – Sofia*

²*Student, Medical University – Sofia*

Abstract. A great deal of scientific data in recent years has linked depression with inflammation and immunity, which has led to the formation of the so-called “cytokine hypothesis for depression”. The alterations of the immune system are characterized by increased levels of pro-inflammatory cytokines and microglia activation in the brain. Recent data show that mitochondrial dysfunctions have a key role in the pathogenesis of depressive disorders. Mitochondria are regulators of multiple cellular functions, including energy metabolism, maintenance of calcium homeostasis, and cell death, therefore they modulate many aspects of the innate immune response. The released mitochondrial components have been shown to increase neuroimmune responses in CNS. On the other hand, proinflammatory cytokines may affect mitochondrial functions such as oxidative phosphorylation and reactive oxygen species production, thus worsening inflammation. In this relationship, the role of immunometabolism is of increasing interest. The aim of this review is to describe the interaction between mitochondrial metabolism and innate immunity in the pathogenesis of depressive disorders. We focus on immunometabolic processes that govern microglial and peripheral immune cell functions, both involved in neuroimmune alterations in depression. The influence of metabolic processes in microglia on the pathogenesis of depression and the question how the manipulations of immunometabolism could be translated into clinical practice for management of affective disorders remain to be investigated.

Key words: depression, immune cells, immunometabolism, microglia, neuroinflammation