

УДК 616.895.4-092:612.017.1.018

© Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Кутько І.І., Пересадін М.О., 2010

ДИНАМІКА ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ ТА ЇХНІЙ МОЛЕКУЛЯРНИЙ СКЛАД У КРОВІ ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ З ТЕРАПЕВТИЧНОЮ РЕЗИСТЕНТІСТЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ПОЛІОКСИДОНІУ

Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Кутько І.І., Пересадін М.О.

Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України (Харків); Луганський державний медичний університет; Луганський інститут праці та соціальних технологій

Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Кутько І.І., Пересадін М.О. Динаміка циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у крові хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю при застосуванні поліоксидонію // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 1. – С. 81-84.

У переважної більшості обстежених пацієнтів з параноїдною шизофренією (ПШ) з терапевтичною резистентністю (ТР) до нейролептиків спостерігалось підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), переважно за рахунок їх найбільш токсигенної середньомолекулярної фракції (11S-19S). Проведення імунорекції зі застосуванням сучасного імуномодулятора поліоксидонію (ПО) сприяло зниженню рівня ЦІК у сироватці крові й нормалізації їх молекулярного складу. Виходячи із цього, представляється можливим рекомендувати включення ПО до лікувального комплексу у хворих на ПШ із наявністю ТР до нейролептиків.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, циркулюючі імунні комплекси, терапевтична резистентність, поліоксидоній, лікування.

Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Кутько І.І., Пересадін М.О. Динаміка циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярного складу у больових параноїдною шизофренією з терапевтичною резистентністю до нейролептиків при застосуванні поліоксидонію // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 1. – С. 81-84.

У подавляючого більшості обстежених пацієнтів з параноїдною шизофренією (ПШ) з терапевтичною резистентністю (ТР) до нейролептиків спостерігалось підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), переважно за рахунок їх найбільш токсигенної середньомолекулярної фракції (11S-19S). Проведення імунорекції зі застосуванням сучасного імуномодулятора поліоксидонію (ПО) сприяло зниженню рівня ЦІК у сироватці крові й нормалізації їх молекулярного складу. Виходячи із цього представляється можливим рекомендувати включення ПО до лікувального комплексу у хворих на ПШ із наявністю ТР до нейролептиків.

Ключевые слова: параноїдная шизофрения, циркулирующие иммунные комплексы, терапевтическая резистентность, полиоксидоний, лечение.

Rachkauskas G.S., Frolov V.M., Kutko I.I., Peresadin M.O. Dynamics of circulating immune complexes and their molecular structure at the patients on paranoid schizophrenia with therapeutic resistance to neuroleptics at the application of polyoxidonium // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 1. – С. 81-84.

At the overwhelming majority of the surveyed patients on paranoid schizophrenia (PS) with therapeutic resistance (TR) to neuroleptics rising of level circulating immune complexes (CIC), mainly at the expense of their most often their middle molecular fraction (11S-19S) was observed. Carrying out immunocorrection with use modern immunomodulator polyoxidonium (PO) promoted depression of level of the CIC in serum and normalisation of their molecular structure. Proceeding from it it is obviously possible to recommend including PO in a medical complex of patients with PS with TR to neuroleptics.

Keywords: paranoid schizophrenia, circulating immune complexes, therapeutic resistance, polyoxidonium, treatment.

Вступ. Проблема терапевтичної резистентності (ТР) до психотропних препаратів у хворих на шизофренію за останні десятиріччя стала однією з самих актуальних у клінічній психіатрії [1]. Різні автори наводять дані, що частота зустрічальності ТР серед хворих на параноїдну шизофренію (ПШ) особливо збільшилася за останні роки, та складає в теперішній час від 35 до 55% усіх хворих з діагнозом ПШ [12]. Особливо часто ТР зустрічається у пацієнтів, які хворіють на шизофренію протягом тривалого часу, та неодноразово отримували лікування за допомогою нейролептиків, а також у хворих з безперервно-прогресивним варіантом клінічного перебігу ПШ [13]. Патогенез ТР у хворих на шизофренію недостатньо відомий, однак більшість дослідників даної проблеми відмічає суттєве значення порушень імунологічного гомеостазу, характерне для даної групи хворих [9]. Виходячи з цих обставин було запропоновано включати до комплексу лікування хворих на ПШ з наявністю ТР імуноактивні препарати, зокрема поліоксидоній.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота здійснювалася відповідно основному плану НДР Інституту неврології, психіатрії і наркології АМН України та Луганського державного медичного університету і представляє собою фрагмент теми: "Імуно-метаболичні аспекти патогенезу шизофренії та розробка раціональних способів лікування і реабілітації з даною

патологією" (№ держреєстрації 0102U003363).

Метою роботи було дослідження концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та аналіз їхнього молекулярного складу, як патогенетичних чинників порушень імунного гомеостазу у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків та ефективності їх корекції за допомогою імуномодулятору поліоксидонію (ПО).

Матеріали і методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилося 105 хворих з терапевтичною резистентною шизофренією. Симптоматика, що наголошувалася у пацієнтів відповідала діагностичним критеріям МКХ-10 для шизофренії з резистентністю до стандартних нейролептиків (за критеріїв резистентності вважалася відсутність терапевтичного ефекту при прийомі не менше двох стандартних нейролептиків, що відносяться до різних хімічних груп, в терапевтично адекватних дозах; тривалість прийому кожного з двох препаратів, що застосовувалися до цього, складала не менше 6 тижнів) [1].

Для досліджень були вибрані хворі, страждаючі параноїдною формою шизофренії, що згідно вітчизняним класифікаціям відповідало галоцициаторному і маревному варіантам безперервно-перебігаючій шизофренії і шубообразній шизофренії. У хворих з нагадоподібно-прогресивним варіантом захворювання простежувалися, в основному, 2 типи перебігу хвороби, а саме: середньо-прогресивний і несприятливий варіант шубооб-

разного типу течії, що клінічно наближається до безперервно перебігаючого. Термін захворювання у хворих параноїдною формою психозу склали від 12 до 15 років (після постановки клінічного діагнозу), при цьому середня частота госпіталізації у цих хворих впродовж захворювання складала від 2 до 5 в рік, з тривалістю одного стаціонарування не менше, чим 1,5 місяці.

Усі хворі були розподілені на дві групи – основну (43 хворих) та зіставлену (43 пацієнти). Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування, та додатково пацієнти основної – сучасний імуноактивний препарат поліоксидоній. Призначали ПО у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій по 6 мг 1 раз на добу 5 днів поспіль, потім через день ще 5-7 ін'єкцій, в залежності від досягнутого ефекту. Усього на курс лікування вводили 60-72 мг препарату [7].

ПО – новий імуномодулюючий препарат, одержаний синтетичним шляхом, є сополімером N-окси-1,4-етилен-піперазіна і (N-карбокситил) - 1,4-етиленпіперазіній броміду з молекулярною масою 100 КД, та являє собою ліофілізовану пористу масу з жовтуватим відтінком, добре розчинну у воді, ізотонічному розчині натрію хлориду, новокаїні [6]. Основна фармакологічна дія ПО полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції природних кілерів, посиленні процесів антилоуворення і продукції цитокінів. Поряд з імуномодулюючою дією, ПО володіє вираженою детоксикаційною активністю, яка визначається структурою і високомолекулярною природою препарату. ПО підвищує стійкість мембран клітин до цитотоксичної дії лікарських препаратів і хімічних речовин, знижує їх токсичність. Препарат добре переноситься хворими, не володіє місцеподразнюючою дією, не надає побічних ефектів, не володіє мітогенною, поліклональною активністю, антигенними властивостями, не надає алергізуючої, мутагенної, тератогенної і канцерогенної дії [2]. Препарат призначається для активації імунітету у дорослих та дітей. ПО рекомендується у комплексній терапії при: хронічних рецидивуючих запальних захворюваннях як вірусних, так і бактеріальних; гострих вірусних та бактеріальних інфекціях: сепсис, менингоенцефаліти, енцефаліти, урогенітальні і гінекологічні захворювання; туберкульозі; лікуванні та профілактиці гнійно-септичних захворювань та операційних ускладнень у хірургічних хворих; гострих і хронічних алергічних захворюваннях (поліноз, бронхіальна астма, атопічний дерматит); злоякісних пухлинах з призначенням хіміо- та променевої терапії; дисбактеріозах у дітей; для активації процесів регенерації при переломах, опіках тощо; для корекції імунодефіцитних станів при старінні і впливі несприятливих факторів; при вторинних імунодефіцитних станах [8]. ПО дозволений до клінічного використання в Україні Наказом МОЗ України № 674 від 12.10.2006 р. (реєстраційне посвідчення № Р.12.01/04023).

Крім загальноклінічного обстеження у хворих, що були під наглядом, вивчали концентрацію (ЦК) у сироватці крові за методом преципітації у розчині поліетилепоксиоліколу (ПЕП) з молекулярною масою 6000 дальтон, та молекулярний склад ЦК методом диференційованої преципітації у 2, 3,5 та 6% розчині ПЕП [10]. При цьому аналізували вміст у складі ЦК фракцій великомолекулярних (>19S), середньомолекулярних (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження призначали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2500+ за допомогою одно- та багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica), що розраховані на аналіз імунологічної та біохімічної інформації [3,4].

Отримані дані та їх обговорення. Основними клінічними проявами на момент обстеження у хворих на ППШ були явища хроніфікованої галюцинаторної симптоматики – вербальний псевдогалюциноз імперативного або коментуючого змісту стійкими маревними ідеями переслідування. Поведінка хворих визначалася змістом галюцинаторних переживань. Дефіцитарна симптоматика, яка спостерігалася у пацієнтів, мала характер вираженої аутизації, зі збідненням, або редукцією енергопотенціалу.

При проведенні імунологічного дослідження було встановлено, що в обох групах хворих на ППШ з ТР до нейролептиків, на момент першого обстеження, тобто до початку проведення лікування, відмічалися однотипові зсуви з боку вивчених імунологічних показників, а саме збільшення загальної концентрації ЦК – в основній групі в середньому в 1,6 рази, в групі зіставлення – в 1,56 рази (P<0,001). Суттєву зацікавленість викликало вивчення молекулярного складу ЦК у обстежених хворих. При проведенні досліджень було встановлено, що зростання рівня ЦК відбувалося переважно за рахунок найбільш токсигенних середньо- (11S-19S) та дрібно молекулярної (<11S) фракцій імунних комплексів, оскільки при імунологічному аналізі простежувалась чітка тенденція до зростання як відсоткового вмісту, так і абсолютної кількості імунних комплексів саме такої молярності (табл. 1).

Дійсно, з таблиці 1 видно, що концентрація саме найбільш токсигенної (патогенної) середньомолекулярної фракції ЦК у хворих основної групи до початку проведення лікування була підвищена в середньому в 2,25 рази (P<0,001), та в групі зіставлення – в 2,17 рази (P<0,001) відносно відповідного показника норми. Це свідчить про суттєве зростання вмісту у сироватці крові концентрації токсигенних фракцій ЦК, які можуть негативно впливати на стан мікросудинної системи, що сприяє розвитку порушень мікрогемодинаміки, внаслідок чого виникає мікроциркуляторна та тканина гіпоксія. Вміст дрібномолекулярної фракції імунних комплексів (<11S) до початку лікування в основній групі хворих був підвищений в середньому 2,1 рази, в групі зіставлення – в 2 рази відносно норми (P<0,01). Сумарна концентрація середньо- та дрібномолекулярних ЦК у хворих основної групи складала 72,6±1,9%, при нормі 53,4±1,7% (1,0±0,03 г/л). При цьому, абсолютний вміст вказаних фракцій до початку лікування був у 2,2 рази вище за норму (P<0,001). У групі зіставлення сумарна концентрація середньо- та дрібномолекулярних фракцій ЦК складала 71,7±1,8%, тобто 2,1±0,05 г/л, що було в 2,1 рази вище показника норми. При аналізі отриманих результатів було встановлено, що підвищення вмісту ЦК у сироватці крові хворих на ППШ з ТР до нейролептиків виникає переважно за рахунок найбільш патогенних (токсигенних) фракцій імунних комплексів, а саме, середньомолекулярних (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів, як це наглядно представлено на рис. 1.

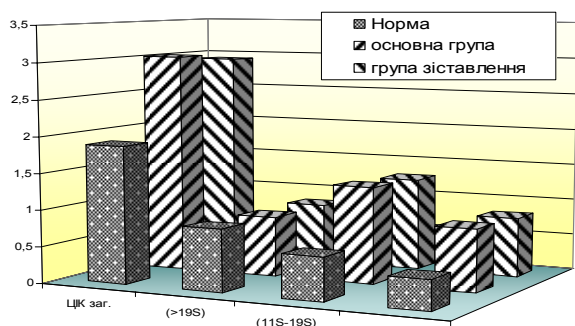
Таблиця 1. Концентрація ЦІК та їхній молекулярний склад у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування (M±m)

Вивчені показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=43)	зіставлення (n=43)	
ЦІК загальні, г/л	1,88±0,03	3,02±0,09***	2,93±0,11***	<0,05
велико- %	46,6±2,0	27,4±1,5***	28,3±1,6**	<0,05
молекулярні г/л	0,88±0,04	0,83±0,05	0,83±0,05	>0,1
середньо- %	31,5±1,6	44,2±1,8**	43,8±1,7**	<0,05
молекулярні г/л	0,59±0,03	1,33±0,05***	1,28±0,05***	<0,05
дрібно- %	21,9±1,3	28,4±1,4*	27,9±1,5*	>0,1
молекулярні г/л	0,41±0,02	0,86±0,04***	0,82±0,04***	>0,05

Примітка: у таблицях 1 та 3 вірогідність розбіжностей відносно норми * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001; P - показник вірогідності відмінностей між основною групою та групою зіставлення.

Були також проаналізовані градації ЦІК та їх фракцій в обох групах обстежених хворих на ПШ з ТР до нейролептиків (табл. 2).

При цьому було встановлено, що до початку проведення лікування вірогідної різниці між вивченими імунологічними показниками в основній групі та групі зіставлення не було, тобто як характер, так і вираженість імунних порушень у хворих обох обстежених груп до початку лікування були однотиповими. Дійсно, загальна концентрація ЦІК в межах 2,9-3,2 г/л відмічалася у 30 (73,1%) хворих основної групи та у 28 (74,3%) пацієнтів групи зіставлення, в межах 3,3-3,6 г/л - у 4 (10,9%) хворих основної групи та 7 (12,25%) осіб з групи зіставлення, у 5 (13,2%) пацієнтів з основної групи та у 4 (10,0%) з групи зіставлення цей показник знаходився в межах 2,5-2,8 г/л.

**Рисунок 1.** Рівень ЦІК (г/л) та їхніх молекулярних фракцій у сироватці крові хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування.**Таблиця 2.** Градації концентрації ЦІК та їхніх молекулярних фракцій у сироватці крові хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку лікування (абс.)

Показники	Групи	Градації вивчених показників (г/л)			
		2,1-2,4	2,5-2,8	2,9-3,2	3,3-3,6
ЦІК заг., г/л	основна (n=41)	2	5	32	4
	зіставлення (n=40)	1	4	30	8
	Норма	1,88±0,06			
(11S-19S), г/л		0,76-1,00	1,01-1,25	1,26-1,5	1,51-1,75
	основна (n=41)	1	19	20	3
	зіставлення (n=40)	1	18	19	5
Норма	0,59±0,03				
(<11S), г/л		0,4-0,6	0,7-0,9	1,0-1,2	1,3-1,6
	основна (n=41)	2	35	5	1
	зіставлення (n=40)	1	34	7	0
Норма	0,41±0,02				

В цей період обстеження концентрація найбільш патогенної середньомолекулярної фракції ЦІК (11S-19S) в межах 1,01-1,25 г/л в основній групі була у 18 (43,9%) хворих, в групі зіставлення - у 17 (43,7%) пацієнтів; в межах 1,26-1,5 г/л кон-

центрація середньомолекулярної фракції була у 19 (46,3%) обстежених, що склали основну групу та 18 (45,0%) хворих, що увійшли до групи зіставлення. Вміст дрібномолекулярної фракції (<11S) імунних комплексів у більшій частині обстежених всіх груп знаходився у межах 0,7-0,9 г/л, а саме у 34 (84,1%) осіб основної групи та у 33 (82,5%) з групи зіставлення; значення даного показника межах 1,0-1,2 г/л встановлено у 4 (9,7%) хворих основної групи та у 5 (12,5%) осіб з групи зіставлення.

Відомо, що великомолекулярні імунні комплекси (>19S) порівняно з іншими фракціями пavidко елімінуються внаслідок їх фагоцитозу клітинами макрофагальної фагоцитуючої системи, тоді як дрібномолекулярні імунні комплекси тривалий час циркулюють в крові, як правило, не спричиняючи патогенного впливу на органи і тканини. Саме середньомолекулярні імунні комплекси (11S-19S) мають найбільшу патогенність у організмі хворих: вони відкладаються в стінках мікросудин, активують комплемент за альтернативним шляхом, та тому сприяють підвищенню порозності та порушенням мікрогемодинаміки. Це є несприятливою обставиною при лікуванні хворих на ПШ, оскільки підвищує ймовірність подальшого прогресування процесу. Виходячи з цього, потрібна розробка ефективних способів елімінації ЦІК з крові хворих на ПШ з ТР до нейролептиків, що, можливо, буде покращувати результати комбінованого лікування хворих з даною патологією.

Після проведеного лікування у хворих основної групи (які додатково отримували ПО) наголошувалася значна позитивна динаміка. Явища резистентності суттєво зменшилися, покращився ефект нейролептичних засобів, зменшилися, або повністю редукувалися хроніфіковані продуктивні психопатологічні симптоми, соціальне функціонування пацієнтів. Емоційне реагування стало «живішим», мислення адекватнішим. Переважно більшість пацієнтів було переведено до амбулаторного нагляду.

При повторному імунологічному обстеженні було встановлено, що після завершення курсу лікування з включенням імуномодулятора ПО у хворих основної групи відмічена чітко виражена позитивна динаміка вивчених показників, а саме зниження загальної концентрації ЦІК та вміст окремих фракцій - середньо- та великомолекулярних фракцій ЦІК до верхньої межі норми. Відмічалася лише збереження помірного збільшення абсолютної кількості дрібномолекулярних ЦІК (табл. 3).

У групі зіставлення позитивна динаміка ЦІК та їхнього молекулярного складу була суттєво менш виражена. Крім того, у хворих зі групи зіставлення, спостерігався також дисбаланс у фракційному складі ЦІК. У хворих даної групи після завершення курсу загальноприйнятого лікування зберігалася вірогідне підвищення загальної концентрації ЦІК, у середньому в 1,3 рази відносно норми (P<0,01) та в 1,15 рази відносно загальної концентрації ЦІК у хворих основної групи обстежених (P<0,05), як це видно з таблиці 3. Вміст середньомолекулярних фракцій імунних комплексів (11S-19S) був у групі зіставлення в 1,64 рази вище норми (P<0,01) та в середньому в 1,4 рази вище аналогічного показника в основній групі (P<0,05) (рис. 2).

У групі зіставлення позитивна динаміка ЦІК та їхнього молекулярного складу була суттєво менш виражена. Крім того, у хворих зі групи зіставлення, спостерігався також дисбаланс у фракційному

складі ЦК. У хворих даної групи після завершення курсу загальноприйнятого лікування зберігалось вірогідне підвищення загальної концентрації ЦК, у середньому в 1,3 рази відносно норми ($P < 0,01$) та в 1,15 рази відносно загальної концентрації ЦК у хворих основної групи обстежених ($P < 0,05$), як це видно з таблиці 3. Вміст середньомолекулярних фракцій імунних комплексів (11S-19S) був у групі зіставлення в 1,64 рази вище норми ($P < 0,01$) та в середньому в 1,4 рази вище аналогічного показника в основній групі ($P < 0,05$) (рис. 2).

Таблиця 3. Концентрація ЦК та їхній молекулярний склад у обстежених хворих на ПШ з ТР до нейролептиків після завершення лікування ($M \pm m$)

Вивчені показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=43)	зіставлення (n=43)	
ЦК загальн., г/л	1,88±0,03	2,12±0,05	2,43±0,09*	<0,05
велико- %	46,6±2,0	44,1±1,8	36,6±1,4*	<0,05
молекулярні г/л	0,88±0,04	0,93±0,04	0,89±0,03	>0,1
середньо- %	31,5±1,6	32,0±1,2	40,0±1,5*	<0,05
молекулярні г/л	0,59±0,03	0,68±0,03	0,97±0,04**	<0,05
дрібно- %	21,9±1,3	23,9±1,1	23,4±1,1	>0,1
молекулярні г/л	0,41±0,02	0,51±0,02*	0,57±0,03	>0,05

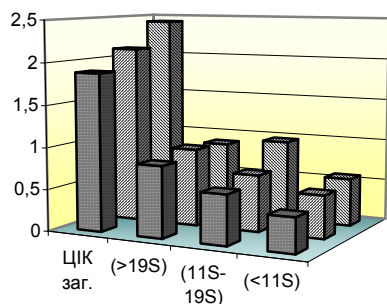


Рисунок 2. Рівень ЦК (г/л) та їхніх молекулярних фракцій у сироватці крові хворих на ПШ з ТР до нейролептиків після проведеного лікування.

Отже, отримані дані свідчать, що включення імунomodulatory ПО до комплексу лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків сприяє нормалізації як загальної концентрації ЦК, так і їхнього молекулярного складу, та поперед усього, забезпечує зниження вмісту у крові найбільш патогенної середньомолекулярної фракції (11S-19S) імунних комплексів. Отже, запропонований нами курс лікування при даній коморбідній патології є цілком патогенетично обгрунтованим.

Висновки:

1. На момент обстеження основними клінічними проявами у хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків були прояви хроніфікованої галюцинаторної симптоматики – вербальний псевдогалюциноз імперативного або коментуючого змісту стійкими маревними ідеями переслідування. Поведінка хворих визначалась змістом галюцинаторних переживань. Дефіцитарна симптоматика, яка спостерігалась у пацієнтів, мала характер вираженої аутизації, зі збідненням, або редукцією енергопотенціалу.
2. У хворих на ПШ з ТР до нейролептиків при імунологічному дослідженні відмічено наявність суттєвих порушень імунологічного гомеостазу, зокрема підвищення концентрації ЦК у сироватці крові, переважно за рахунок найбільш токсигенних (патогенних) середньомолекулярних фракцій (11S-19S) імунних комплексів, що свід-

чить про патогенетичне значення порушень імунобіологічних процесів при даній патології.

3. Після проведеного лікування у хворих основної групи (які додатково отримували поліоксидоній) наголошувалась значна позитивна динаміка. Явища резистентності суттєво зменшилися, покращився ефект нейролептичних засобів, зменшилися, або повністю редукувались хроніфіковані продуктивні психопатологічні симптоми, соціальне функціонування пацієнтів. Емоційне реагування стало «живішим», мислення адекватнішим. Переважну більшість пацієнтів було переведено до амбулаторного нагляду.
4. Включення до комплексу лікувальних заходів сучасного імунoактивного препарату поліоксидонію сприяє нормалізації як загальної концентрації ЦК у сироватці крові, так і їхнього молекулярного складу у хворих з даною коморбідною патологією, тобто оптимізує співвідношення між фракціями ЦК різної молярності.
5. Виходячи з отриманих нами даних можна вважати патогенетично обгрунтованим, доцільним та клінічно перспективним включення сучасного імунomodulatory поліоксидонію до комплексу лікування хворих на ПШ з ТР до нейролептиків.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Беляков А.В. Клиника и лечение состояний, резистентных к терапии, у больных параноидной психозфренией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1985. – 18 с.
2. Кузнецова Л.В. Полиоксидоний – иммуномодулирующий препарат нового поколения / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, Е.В. Высочин // Украинский медицинский альманах. – 2007. – Том 10, № 2. – С. 195 – 201.
3. 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.
4. 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.
5. Недува А.А. Типология резистентных к терапии состояний у больных психозфренией / А.А. Недува // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1986. – №3. – С. 424-428.
6. Петров Р.В. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, А.В. Некрасов // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 1999. – №3. – С. 3-6.
7. Пинегин Б.В. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения / Б.В. Пинегин, А.В. Некрасов, Р.М. Хаитов // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 41-47.
8. Полиоксидоний: инструкция для клинического застосування препарату / Затверджена 10.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 743.
9. Рачкаускас Г.С. Параноїдна психозфренія: клініко-патогенетична характеристика та лікування на сучасному етапі / Г.С. Рачкаускас. – Харків; Луганськ: Елтон, 2004. – 432 с.
10. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов и их диагностическое и прогностическое значение / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев, Н.А. Пересадин // Лабораторное дело. – 1986. – № 3. – С.156-161.
11. Хаитов Р.М. Полиоксидоний: новые аспекты применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Новые лекарства. – 2003. – № 3. – С. 21-24.
12. Quality of life and coping with schizophrenia symptoms / M. Ritsner, I. Ben-Avi, A. Ponizovsky, I. Timinsky // Quality of life research. – 2003. – № 12. – P. 1-9.
13. Retrospective study of prodromal symptoms in schizophrenia / L. Rofes, A. Bueno, J. Valero, A. Labad // Actas Esp Psiquiatr. – 2003. – № 31 (1). – P. 35-39.

Надійшла 19.11.2009 р.
Рецензент: доц. Т.П.Тананакіна