

УДК 616.895.4-092:612.012.1.015

*И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас***ИММУНОТРОПНАЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К НЕЙРОЛЕПТИКАМ**

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Луганская областная клиническая психоневрологическая больница

Ключевые слова: параноидная шизофрения, терапевтическая резистентность, цитокиновый спектр крови, интерфероновый статус, коррекция

В настоящее время шизофрения (Шз) является одной из наиболее важных проблем клинической психиатрии в социально развитых странах, что связано как с широким распространением этого эндогенного психоза, частота которого достигла 1-3% от общей популяции населения, так и с недостаточной эффективностью существующих методов лечения данного заболевания [26]. Наиболее распространенной клинической формой Шз в современных условиях является параноидная шизофрения (ПШ), для которой нередко характерно развитие терапевтической резистентности (ТР) к нейролептикам [22]. В наших предыдущих работах конкретизированы некоторые основные представления о механизмах иммунологических и метаболических расстройств в формировании ТР у больных ПШ [12]. В частности было установлено, что редукция продуктивных психопатологических расстройств под влиянием традиционных психотропных средств при лечении больных с разными формами ПШ, в том числе при наличии ТР, во многом зависит не только от «психологического грунта», но и от иммунологического фона, на котором формируется заболевание у каждого конкретного больного [22]. Поэтому использование препаратов, нормализующих иммунологическую реактивность организма, в комплексе лечения больных шизофренией может положительно влиять на итоговый терапевтический эффект [12, 22]. В результате многолетних клинических наблюдений и иммунологических исследований была установлена эффективность применения ряда современных иммунотропных препаратов, в том числе полиоксидония [18, 21], галавита [19], иммуномакса [20] у больных ПШ с наличием ТР и их положительное влияние на интерфероновый

статус (ИФС) и цитокиновый профиль крови (ЦПК) пациентов.

Это совпадает с полученными нами данными, которые свидетельствуют, что в механизмах формирования ТР у больных ПШ существенную роль играют именно нарушения ИФС [8, 10] и ЦПК [9, 11, 16]. Кроме того было показано, что наиболее перспективными в плане коррекции нарушений ИФС и ЦПК у больных ПШ с наличием ТР являются препараты, обладающие одновременно высокой метаболической активностью, иммуномодулирующим действием и интерферон-стимулирующим влиянием, такие как циклоферон, глутаргин, эрбисол, реамберин [13-15]. Известно, в настоящее время системе интерферона придают важное значение в сохранении гомеостаза организма, по значимости сопоставимое с ролью иммунной системы [4, 6]. Цитокины (ЦК) являются важнейшими мессенджерами иммунных реакций организма, причем определение их уровня в крови имеет не только большое диагностическое, но и прогностическое значение [2, 5]. Получены также данные о существенной патогенетической роли интерферонов у больных ПШ [27]. Поэтому можно считать целесообразным дальнейшее изучение функционального состояния системы интерферонов (СИ) и ЦПК у больных ПШ с наличием ТР к нейролептикам и осуществление коррекции выявленных нарушений.

Следует подчеркнуть, что современные иммуноактивные препараты с детоксицирующим и противовоспалительным действием – реамберин и циклоферон (последний обладает также мощным интерферогенным эффектом) впервые в практику клинической психиатрии были введены именно авторами настоящей работы [7, 17].

Реамберин – современный инфузионный пре-

парат с детоксицирующим, антигипоксическим, антиоксидантным, гепато-, нефро- и кардиопротекторным действием. Главный фармакологический эффект реамберина обусловлен наличием в его составе 1,5% соли янтарной кислоты – сукцината натрия, которая способна усилить компенсаторную активацию аэробного гликолиза, активировать метаболические процессы в цикле Кребса и вследствие этого увеличивать внутриклеточный фонд макроэргических соединений – АТФ и креатин фосфата [1]. Реамберин способен активировать антиоксидантную систему ферментов и тормозить процессы перекисного окисления липидов, проявляя тем самым мембраностабилизирующее действие [23].

Циклоферон – низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона (ИФН), который определяет широкий спектр его биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной, антипролиферативной, противоопухолевой). Препарат индуцирует про-

дукцию б-, в- и г-ИФН в органах и тканях, которые проникают сквозь гематоэнцефалический барьер [7]. Иммуномодулирующий эффект циклоферона выявляется в активации фагоцитоза, естественных киллерных клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов и коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях различного происхождения. Установлена эффективность препарата в комплексной терапии острых и хронических бактериальных и вирусных инфекций а также как компонента иммунотерапии [7]. В патогенетическом плане очень важно, что циклоферон уменьшает выраженность аутоиммунных реакций и при этом обладает противовоспалительным и обезболивающим эффектами [4, 7].

Цель работы – изучение ИФС и ЦПК больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью к нейролептикам и оценка терапевтической эффективности комбинации реамберина и циклоферона в комплексе лечения данной патологии.

Материал и методы

Под наблюдением было 73 пациента с диагнозом ПШ с наличием ТР к нейролептикам. Среди обследованных было 47 мужчин (64,4%) и 26 женщин (35,6%) в возрасте от 19 до 52 лет, которые находились на лечении в психоневрологической больнице в связи с обострением заболевания. Согласно МКБ-10 непрерывно-прогредиентное течение ПШ (F20.00) было диагностировано у 33 больных (45,2%); приступообразно-прогредиентный вариант ПШ – у 40 пациентов (54,8%).

Констатация наличия ТР проводилась в тех случаях, когда на протяжении 2 месяцев и более при осуществлении адекватно подобранной психофармакотерапии с применением современных нейролептиков либо полностью отсутствовал, либо отмечался лишь очень незначительный клинически видимый терапевтический эффект лечения [22]. В зависимости от конкретного клинико-патогенетического варианта течения ПШ, учитывали возможности максимальной курбельности больного.

У всех обследованных больных ПШ проводили комплексное психиатрическое, соматическое и патопсихологическое исследование. Патопсихологическое исследование включало использование методики ММПИ в адаптированном варианте Ф.Б. Березина и соавт. (1976), шкалы оценки психопатологических симптомов (PANSS).

Все обследованные пациенты были разделе-

ны на две группы – основную (37 пациентов) и сопоставления (36 больных), рандомизованные по возрасту, полу, клиническому варианту течения заболевания и его длительности. Пациенты обеих групп получали общепринятое лечение, согласно клиническому диагнозу, которое включало назначение нейролептиков, транквилизаторов, антидепрессанты (в зависимости от степени выраженности того или иного патопсихологического синдрома) в среднетерапевтических дозах. Пациенты основной группы также дополнительно к общепринятому лечению получали комбинацию реамберина и циклоферона. Реамберин назначали по 400 мл инфузионно 1 раз в день с медленным внутривенным капельным введением раствора, от 4-5 до 6-7 инфузий на курс лечения в зависимости от достигнутого эффекта. Циклоферон назначали внутримышечно в виде 12,5% раствора по 2 мл 1 раз в день на протяжении 5 дней подряд, далее по 2 мл через день еще 10 инъекций препарата. Затем на протяжении 30-40 дней вводили поддерживающую дозу циклоферона – по 2 мл 12,5 % раствора 1 раз в 3 дня, либо применяли таблетированную форму – по 150 мг препарата 2 раза в неделю.

Согласно нашим предыдущим данным, именно такая схема введения реамберина и циклоферона обеспечивала оптимальный корректирующий эффект в плане нормализации биохимических и иммунологических показателей у больных ПШ с наличием ТР к нейролептикам [12].

Для реализации цели исследования изучали показатели ИФС: активность сывороточного интерферона (СИФ) [4], а также уровни α - и γ -ИФН в крови в соответствии с методом [3]. Исследование ИФС проводили на оборудовании фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция) с использованием тестсистем производства НПО «Диагностические системы» (Российская Федерация – Нижний Новгород) согласно инструкции фирмы-производителя. Для реализации цели исследования также изучали показатели ЦПК: концентрацию провоспалительных (IL-1 β , фактор некроза опухоли (ФНО) α , IL-2) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов (ЦК) в сыворотке крови методом ИФА на лабораторном оборудовании производства фирмы Sanofi

Diagnostics Pasteur (Франция), в том числе на иммуноферментном анализаторе PR 2100. Концентрацию ЦК (ФНО α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6) в крови определяли с помощью реагентов производства ООО „Протеиновый контур” (ProCon) (РФ – СПб) [24].

Статистическую обработку полученных результатов исследования выполняли на компьютере Intel Core i7 2,66 GHz при помощи одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Windows 7, Microsoft Office 2010, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica). При этом учитывались основные принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [25].

Результаты и обсуждение

Состояние обследованных больных характеризовалось достаточной остротой психоза (сумма баллов согласно шкале PANSS в обеих группах в среднем превышала 100) с выраженным психомоторным возбуждением и агрессивностью. По шкале CGI в обеих группах преобладали больные с выраженными психическими расстройствами. У всех пациентов на момент начала терапии наблюдалось обострение параноидной, в первую очередь, галлюцинаторно-бредовой симптоматики (включая вербальные псевдогаллюцинации и развернутые психические автоматизмы), необходимость купирования которой явилась поводом к госпитализации.

В результате проведенных исследований ИФС у больных ПШ с ТР к нейролептикам было выявлено, что имеют место четко выраженные сдвиги со стороны активности СИФ, а также содержания α - и γ - ИФН в периферической крови. Активность СИФ в основной группе больных была ниже нормы ($2,85 \pm 0,05$ МЕ/мл) в 2,9 раза ($P < 0,01$) и составляла в среднем $0,98 \pm 0,06$ МЕ/мл. Уровень α -ИФН в крови больных данной группы был равен $17,1 \pm 0,5$ пг/мл, что было ниже нормы ($22,5 \pm 0,9$ пг/мл) в 1,32 раза ($P < 0,05$). Содержание γ -ИФН было сниженным в среднем в 1,76 раза ($P < 0,05$) и составляло $12,8 \pm 0,4$ пг/мл. В группе сравнения активность СИФ равнялась $0,97 \pm 0,06$ МЕ/мл, т.е. была сниженной в 2,94 раза относительно нормы ($P < 0,01$). Уровень α -ИФН в крови равнялся $17,2 \pm 0,5$ пг/мл, что было ниже нормы в 1,3 раза ($P < 0,05$). Содержание γ -ИФН в сыворотке было ниже нормы в среднем в 1,48 раза ($P < 0,05$) и составляло $12,6 \pm 0,3$ пг/мл. При этом достоверных отличий между показателями ИФС до начала лечения у обследо-

ванных больных ПШ в обеих группах (основной и сравнения) установлено не было ($P > 0,05$).

Таким образом, показатели ИФС у обследованных больных ПШ с наличием ТР характеризовались существенным снижением активности СИФ и угнетением интерферогенеза, о чем свидетельствует значительное (по сравнению с нормой) уменьшение содержания как α -, так и γ -ИФН в крови больных.

До начала лечения у больных ПШ с наличием ТР к нейролептикам отмечалось достоверное повышение концентрации провоспалительных ЦК в сыворотке крови на фоне незначительного повышения уровня противовоспалительного ЦК IL-4. Так, в основной группе концентрация IL-1 β была в этот период в среднем в 2,4 раза выше нормы ($P < 0,001$) и составляла ($45,1 \pm 1,9$) пг/мл, уровень IL-2 составлял ($38,1 \pm 2,0$) пг/мл, что было в 1,83 раза выше нормы ($P < 0,01$), содержание ФНО α превышало значения нормы в 1,8 раза и достигало значений ($71,2 \pm 3,2$) пг/мл ($P < 0,001$), концентрация IL-6 в сыворотке крови равнялась ($45,8 \pm 1,7$) пг/мл, что в 1,88 раза превышало норму ($P < 0,001$). Одновременно наблюдались разнонаправленные изменения концентрации противовоспалительного ЦК - IL-4, при этом у превалирующего количества больных этот показатель умеренно превышал норму - в 1,2 раза, что составляло в среднем ($56,6 \pm 1,3$) пг/мл ($P < 0,05$). Исходя из этого, коэффициенты, которые характеризуют соотношения ЦК в крови с провоспалительной и противовоспалительной активностью, были достоверно выше нормы: индекс IL-1 β /IL-4 - в среднем в 2,0 раза ($P < 0,001$), IL-2/IL-4 - в 1,52 раза ($P < 0,05$), ФНО α /IL-4 - в 1,5 раза ($P < 0,05$), IL-6/IL-4 - в 1,56 раза ($P < 0,05$).

Это свидетельствовало о превалировании в сыворотке крови больных ПШ с наличием ТР к нейролептикам, основной группы провоспалительных свойств крови над противовоспалительными.

Аналогичные результаты были получены при обследовании пациентов группы сопоставления. Действительно, концентрация IL-1в в крови больных группы сопоставления была выше нормы в среднем в 2,37 раза ($44,7 \pm 1,8$ пг/мл; $P < 0,001$), IL-2 - в 1,8 раза ($37,4 \pm 1,8$ пг/мл; $P < 0,01$), ФНОб - в 1,78 раза ($70,6 \pm 2,7$ пг/мл; $P < 0,001$), IL-6 - в 1,86 раза ($45,3 \pm 1,5$ пг/мл; $P < 0,001$). Уровень IL-4 в сыворотке крови был в большинстве случаев также умеренно повышенным - в среднем в 1,19 раза ($P < 0,05$) и составлял ($56,3 \pm 1,1$) пг/мл. Исходя из указанных изменений уровня ЦК в сыворотке крови, коэффициент IL-1в/IL-4 у больных группы сопоставления был повышен относительно нормы в 1,97 раза ($P < 0,001$), IL-2/IL-4 - в 1,5 раза ($P < 0,05$), ФНПб/IL-4 - в 1,49 раза ($P < 0,05$), IL-6/IL-4 - в 1,54 раза ($P < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о существенном превалировании в сыворотке крови больных группы сопоставления в этот период обследования провоспалительных потенциалов над противовоспалительными. Таким образом, выявленные изменения ЦПК больных ПШ с наличием ТР к нейролептикам в обеих группах в этот период обследования были однотипными.

При повторном исследовании после проведенного лечения у больных ПШ с ТР к нейролептикам основной группы отмечалась существенная позитивная динамика как со стороны клинической картины, так и относительно проанализированных показателей ИФС. В ходе лечения снижение рейтинга согласно шкале PANSS у пациентов основной группы составило 25%. В целом позитивный эффект под влиянием проведенного лечения был зарегистрирован у 30 больных основной группы (83,3%), которые получали реамберин и циклоферон. Установлено, что при этом использование указанной комбинации препаратов способствовало в большей степени влиянию на позитивную, чем негативную симптоматику. Лечение с применением реамберина и циклоферона снизило интенсивность психотических расстройств у больных основной группы в среднем до уровня $3,5 \pm 0,4$ балла, а в группе сравнения в ходе лечения этот показатель снизился лишь до $5,5 \pm 0,3$ баллов ($P < 0,05$).

При повторном исследовании после завершения лечения у больных основной группы была

выявлена четко выраженная позитивная динамика ИФС. Так, активность СИФ выросла в среднем в 2,84 раза относительно исходного показателя и составляла $2,78 \pm 0,09$ МЕ/мл, что соответствовало норме ($P > 0,05$). Содержание α -ИФН в крови больных данной группы повысилось относительно исходного уровня в среднем в 1,3 раза до $22,2 \pm 0,7$ пг/мл, т.е. до границ нормы ($P > 0,05$). Содержание γ -ИФН в ходе лечения повысилось в среднем в 1,44 раза относительно исходного значения и достигло $18,4 \pm 0,5$ пг/мл, что также соответствовало норме ($P > 0,05$).

У пациентов группы сравнения также наблюдалась позитивная динамика ИФС крови, но существенно менее выраженная, чем в основной группе, потому изученные показатели оставались сниженными как относительно нормы, так и по сравнению с соответствующими значениями показателей ИФС у больных, получавших комбинацию реамберина и циклоферона. Активность СИФ в группе сравнения повысилась относительно исходного уровня в среднем в 1,65 раза и составила $1,6 \pm 0,08$ МЕ/мл, однако при этом оставалась ниже нормы в 1,79 раза ($P < 0,05$) и меньше соответствующего показателя в основной группе в 1,74 раза ($P < 0,05$). Уровень α -ИФН у больных группы сравнения в ходе общепринятого лечения повысился в среднем в 1,13 раза, составляя $19,3 \pm 0,6$ пг/мл, что, однако, было ниже нормы в 1,17 раза ($P < 0,05$) и ниже соответствующего показателя в основной группе в 1,15 раза ($P = 0,05$). Уровень γ -ИФН также несколько повысился в ходе лечения, но оставался ниже нормы в 1,3 раза ($P < 0,05$), и меньше показателя основной группы - в 1,25 раза ($P < 0,05$).

При повторном исследовании показателей ЦПК после завершения лечения было установлено позитивное влияние комбинации реамберина и циклоферона у больных основной группы на динамику ЦК в сыворотке крови. Действительно, в основной группе больных, которая получала данную комбинацию препаратов отмечалась четко выраженная тенденция к нормализации как концентрации ЦК в крови, так и соотношения между ними. Так, в основной группе больных ПШ с наличием ТР к нейролептикам концентрация IL-1в снизилась относительно исходного уровня в 2,31 раза и составила ($19,5 \pm 1,6$) пг/мл, что было в пределах верхней границы нормы ($P > 0,1$). Уровень IL-2 уменьшился по сравнению с исходным значением в 1,81 раза и достиг верхней границы нормы - ($21,0 \pm 1,8$) пг/мл ($P > 0,1$). Содержание ФНО α в сыворотке крови больных основной группы так-

же снизилось в среднем в 1,76 раза по отношению к исходному уровню и составило $(40,4 \pm 1,5)$ пг/мл, что достоверно не отличалось от нормы ($P > 0,1$). Концентрация IL-6 в сыворотке крови снизилась по сравнению с исходной в 1,81 раза и составила $(25,3 \pm 1,4)$ пг/мл, что соответствовало верхней границы нормы ($P > 0,1$). Уровень противовоспалительного ЦК IL-4 также снизился относительно исходного значения в среднем в 1,1 раза и достиг значений нормы – $(47,6 \pm 1,3)$ пг/мл ($P > 0,1$). Исходя из этого, коэффициенты, которые отображают соотношения содержания в крови ЦК с провоспалительными и противовоспалительными свойствами (IL-1 β /IL-4, IL-2/IL-4, ФНО α /IL-4, IL-6/IL-4) существенно снижались относительно исходных значений и на момент завершения терапии достоверно от нормы не отличались ($P > 0,1$).

В группе сопоставления, которая получала только общепринятое лечение, наблюдалось существенно менее выраженная позитивная динамика показателей со стороны ЦПК, поэтому сохранялись достоверные различия концентрации изученных в этот период обследования ЦК по сравнению с нормой. Так, уровень IL-1 β на момент завершения лечения в среднем в 1,65 раза превышал соответствующий показатель нормы

и равнялся $(31,1 \pm 1,6)$ пг/мл ($P < 0,01$), содержание IL-2 было в 1,67 раза выше нормы и равнялось $(34,7 \pm 1,5)$ пг/мл ($P < 0,05$), ФНО α в 1,41 раза и составляло $(55,8 \pm 1,9)$ пг/мл ($P < 0,05$), IL-6 – в 1,56 раза выше нормы и достигало значений $(38,0 \pm 1,8)$ пг/мл ($P < 0,01$), концентрация противовоспалительного IL-4 оставалась в 1,15 раза выше нормы, равняясь $(54,6 \pm 1,3)$ пг/мл ($P < 0,05$). Исходя из этого коэффициенты, которые характеризуют соотношение ЦК с провоспалительной и противовоспалительной активностью, у пациентов группы сопоставления, на момент завершения лечения также были достоверно повышенными: IL-2/IL-4 – в 1,43 раза ($P < 0,05$), IL-1 β /IL-4 – также в 1,43 раза ($P < 0,05$), ФНО α /IL-4 – в 1,21 раза ($P < 0,05$), IL-6/IL-4 – в 1,35 раза ($P < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что включение комбинации реамберина и циклоферона в комплексе лечебных мероприятий больных ПШ с наличием ТР к нейролептикам патогенетически обосновано, так как способствует нормализации исходно нарушенных показателей ИФС и ЦПК, а также сопровождается позитивным влиянием на клиническое течение заболевания.

I.I. Kutko, V.M. Frolov, G.S. Rachkauskas

МЕТАБОЛІЧНО АКТИВНА ТЕРАПІЯ В КОРЕКЦІЇ ІНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ З ТЕРАПЕВТИЧНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО НЕЙРОЛЕПТИКІВ

Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, Луганський державний медичний університет, Луганська обласна клінічна психоневрологічна лікарня

У 73 хворих на параноїдну шизофренію (ПШ) з терапевтичною резистентністю (ТР) до нейролептиків встановлено порушення цитокінового спектра крові (ЦСК) та зниження інтерферонового статусу (ІФС). Включення до лікувального комплексу сучасного детоксикуючого препарату реамберина та засобу з інтерферогенною активністю циклоферона сприяє відновленню показників ЦСК та ІФС. Це свідчить о патогенетичній обґрунтованості та перспективності застосування комбінації вказаних препаратів у комплексній терапії хворих на ПШ з наявністю ТР до нейролептиків. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2012. — № 2 (29). — С. 83-88).

I.I. Kutko, V.M. Frolov, G.S. Rachkauskas

IMMUNOTROPIC AND METABOLIC ACTIVE THERAPY IN CORRECTION OF INTERFERON STATUS AT THE PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WITH THERAPEUTIC RESISTANCE TO NEUROLEPTICS

Institute of neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine, SI “Lugansk state medical university”, Lugansk regional clinical psychoneurologic hospital

At 73 patients with paranoid schizophrenia (PS) with therapeutic resistance (TR) to neuroleptics the indexes of cytokine blood profile (CBP) and decrease of interferon status (IFS) was investigated. Including to treatment complex modern detoxic preparation reamberin and interferonogenic preparation cycloferon provided normalisation indexes of CBP and IFS. This data pathogenetic base and perspectiveness including of this combination preparation in the complex therapy at the patients with PS with TR to neuroleptics. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2012. — № 2 (29). — P. 83-88).

Литература

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина. – СПб, 2005. – 44 с.
2. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20 – 33.
3. Дзюблик И.В., Кривохатская Л.Д., Трофименко Е.П. и др. Микрометод определения интерферонового статуса человека в пробах цельной крови // Лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 34 – 37.
4. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. – М.: Медицина, 1996. – 96 с.
5. Жданов А.В., Сухих Г.Т., Давидова М.П. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – № 9. – С. 309-311.
6. Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Бабоджан В.Д. Клиническая и лабораторная иммунология. – Киев: Поліграф плюс, 2012. – 992 с.
7. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. и др. Циклоферон: фармакологическое действие и перспективы применения в психиатрии и наркологии: метод. рекомендации. – Харьков, 1988. – 26 с.
8. Кутько І.І., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Интерфероновий профіль у хворих на параноїдну шизофренію / Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2004. - № 2 (6). – С. 47-49.
9. Кутько І.І., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Інтерлейкіновий статус у хворих на параноїдну шизофренію // Укр. вісник психоневрології. – 2004. – Т. 12, Вип. 4 (41). – С. 65-67.
10. Кутько І.І., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Показники системи інтерферону у хворих на параноїдну шизофренію // Архів психіатрії. – 2005. – Т. 11, № 1 (40). – С. 64-66.
11. Кутько І.І., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Інтерлейкіновий статус у хворих на параноїдну шизофренію // Архів психіатрії. – 2005. – Т. 11, № 2 (41). – С. 54-56.
12. Кутько І.І., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Иммуные нарушения при резистентных формах шизофрении и их коррекция // Імунологія та алергологія. – 2005. - № 3. – С. 92-93.
13. Кутько І.І., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Вплив комбінації глутаргін у та циклоферону на інтерфероновий статус у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю // Укр. медичний альманах. – 2005. – Том 8, № 2. – С. 78-82.
14. Кутько І.І., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Ефективність циклоферону у хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю і його вплив на інтерфероновий статус // Укр. медичний альманах. – 2005. – Том 8, № 4. – С. 110-114.
15. Кутько І.І., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Влияние комбинации циклоферона и эрбисола на состояние системы интерферона у больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью // Укр. медичний альманах. – 2005. – Том 8, № 5. – С. 75-78.
16. Фролов В.М., Кутько І.І., Рачкаускас Г.С. Патогенетическое значение нарушений продукции фактора некроза опухоли альфа у больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью // Укр. медичний альманах. – 2005. – Том 8, № 6. – С. 70-75.
17. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. и др. Реамберин в клинической психиатрии и наркологии: метод. рекомендации. – Харьков, 2006. – 32 с.
18. Кутько І.І., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Показники інтерферонового статусу у хворих на параноїдну шизофренію та їх корекція при застосуванні поліоксидонію // Укр. медичний альманах. – 2008. – Том 11, № 3. – С. 73-75.
19. Кутько І.І., Рачкаускас Г.С., Фролов В.М. Вплив галавіту на інтерфероновий статус хворих на параноїдну шизофренію // Укр. медичний альманах. – 2008. – Том 11, № 5. – С. 95-97.
20. Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Кутько І.І. Вплив імуномаксу на цитокін. профіль крові хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю // Укр. медичний альманах. – 2009, Том 12, № 1. – С. 148-152.
21. Рачкаускас Г.С., Терьошина І.Ф. Вплив сучасного імуноактивного препарату поліоксидонію на цитокіновий профіль хворих на параноїдну шизофренію // Укр. медичний альманах. – 2009. – Том 12, № 5. – С. 162-166.
22. Резистентные формы шизофрении (патогенез и патогенетическая терапия): метод. рекомендации / І.І. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас [и др.]. Харьков, 1996. – 26 с.
23. Реамберин: экспериментальные и клинические исследования / Под редакцией С.В. Оковитого. – СПб., 2012. – 100 с.
24. Тест системи ProCon IL1в (ИЛ-1в), TNFα (ФНОα), IL4 (ИЛ-4), IL10 (ИЛ-10) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
25. Юнкерев В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб, 2005. – 126 с.
26. Bora E. Theory of mind in schizophrenia spectrum disorders / E. Bora // Türk Psikiyatri Dergisi. – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 269-281.
27. Paul-Samojedny M., Owczarek A., Suchanek R., et al. Association study of interferon gamma (IFN-γ) +874T/A gene polymorphism in patients with paranoid schizophrenia // Journal Molecular Neuroscience. sxs 2011. s Vol. 43, № 3. – P. 309 – 315.

Поступила в редакцию 04.07.2012