

Н.В. Федоров, О.Ю. Ширяев, К.М. Резников, Е.А. Валикова, И.С. Махортова
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, КОМОРБИДНОЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ФЛЮАНКСОЛА И ЦИКЛОФЕРОНА

Каф. психиатрии с наркологией ГОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко

Резюме. В статье представлены результаты исследования показателей иммунной системы у больных фармакорезистентной шизофренией, коморбидной с туберкулезом легких (n=74), на фоне месячного применения стандартной психофармакотерапии (СПФТ) (n=25), комбинации СПФТ и циклоферона (n=23), а также флюанксолола (n=26). В ходе лечения был отмечен иммуностимулирующий эффект флюанксолола.

Ключевые слова: шизофрения, туберкулез легких, клинико-иммунологические показатели, флюанксолол, циклоферон.

Актуальность. По данным ВОЗ (1997) 1/3 населения земного шара инфицирована туберкулезом. Рост заболеваемости туберкулезом связан с его распространением среди наиболее социально дезадаптированных лиц, прежде всего среди психически больных [Юдина И.А., 2000]. Особую группу риска в отношении заболеваемости туберкулезом составляют страдающие шизофренией [Галеев Р.С., 1969; Рудой Н.М., Чубаков Т.Ч., 1996], которых в мире насчитывается 45 млн., и 2 млн. ежегодно заболевают [Каплан Г.И., Седок Б. Дж., 1994]. Нарастающая социальная дезадаптация больных шизофренией является следствием прогрессивного течения психического расстройства, лечение которого требует длительной психофармакотерапии, что, в свою очередь, нередко сопровождается формированием терапевтической резистентности [Музыченко А.П. и др., 2002; Хорват Н.В., 2006].

В среднем у каждого пятого больного, поступившего в стационар, прослеживается реакция на препарат, противоположная ожидаемой [Бовин Р. Я., Ерышев О. Ф., 1986], в связи с чем остается актуальным поиск путей преодоления терапевтической резистентности.

Признанным в формировании терапевтической резистентности при шизофрении является феномен адаптации и развитие гиперчувствительности дофаминовых рецепторов при длительном назначении нейролептиков, наряду с которыми, как показывают современные исследования, важную роль играют изменения иммунных механизмов, последнее обстоятельство послужило обоснованием для успешного применения иммуномодулирующих препаратов с целью повышения эффективности антипсихотической терапии [Говорин Н.В., Ступина О.П., 1990; Т.И. Невидимова и др., 1992; Л.А.Стукалова и др., 1997].

Другим направлением в преодолении устойчивости к антипсихотической терапии является использование нейролептиков с широким спектром рецепторного действия, таких как флюанксолол, обнаруживающий сродство к дофаминовыми D₁, D₂, D₃ и серотониновыми 5-CT_{2A} рецепторам, что сближает этот препарат с атипичными антипсихотиками [Andersen P.H., 1998; Vandelow B. et al, 2000]. Имеются исследования использования флюанксолола в терапии фармакорезистентных больных шизофренией, в которых отмечена способность существенно видоизменять характеристики отдельных групп показателей иммунной системы [Конопелько Р.Г., 2001].

Цель исследования - оптимизация терапии фармакорезистентных больных шизофренией, коморбидной с туберкулезом легких на основе сравнительного анализа клинико-иммунологических показателей в процессе дифференцированной фармакотерапии (СПФТ, циклоферон+СПФТ и флюанксол).

Материал и методы исследования. В работе использовали клинико-катамнестический, психометрический, статистический (статистический пакет STATISTICS 7.0, Excel 2003 в операционной системе Windows XP) и клинико-иммунологический методы исследования.

Исследование проводилось на базе ГУЗ «ВОКПБ». Больные (n=74) были обследованы в до начала лечения (D0) и затем были разделены на три группы: первая (n=25) получала стандартную ПФТ (аминазин, клопиксол, галоперидол, трифтазин в среднетерапевтических дозах); больным, вошедшим во 2-ю группу (n=23) был назначен циклоферон в сочетании с СПФТ в дозе 0,25 г 1 раз в сутки внутримышечно в течение 2-х дней, затем через день; больным третьей группы (n=26) была назначена монотерапия флюанксомом в дозе 0,005 - 0,030 в сутки. Через две недели (D15) и через месяц (D30) после начала лечения были проведены повторные обследования пациентов.

Динамика показателей (D0-D30) функционального состояния иммунной системы в исследуемых группах приведены в таблицах 1-3.

Таблица 1

Динамика показателей иммунной системы в группе 1

Показатели	Время наблюдения		
	D0	D15	D30
Lim %	25,80±1,56	26,16±1,60	26,13±1,60
Lim абс.	1396,53±60,87	1545,59±106,71	1522,14±127,08
E-РОК %	67,14±1,74	68,27±1,41	67,56±1,26
E-РОК абс.	914,97±20,23	1034,92±64,93	1031,25±89,81
E-РОК (3-7) %	35,03±1,54	51,81±15,18	37,85±1,02
E-РОК (3-7) абс.	487,84±23,38	546,61±37,80	562,80±51,54
E-РОК >8 %	32,08±0,57	32,13±1,11	30,62±1,32
E-РОК >8 абс.	436,27±8,59	486,33±33,84	468,36±45,25
Активные %	57,13±1,94	58,08±1,96	59,10±1,27
Активные абс.	780,51±33,09	888,12±57,42*	892,20±77,60*
Акт. (3-7) %	32,77±2,30	33,08±1,06	33,66±0,65
Акт. (3-7) абс.	429,24±21,15	500,13±32,20**	507,19±39,20*
Акт.>8 %	25,81±0,79	25,72±1,03	25,48±1,24
Акт.>8 абс.	343,42±14,72	391,81±28,44	384,58±43,07
Геоф. %	49,70±1,65	51,04±1,20	48,81±1,42
Геоф. Абс.	689,13±25,78	777,47±49,46*	737,92±63,81
Геоф.(3-7) %	29,14±1,90	29,21±0,60	29,57±0,99
Геоф.(3-7) абс.	389,59±19,83	449,04±33,81	440,42±35,19
Геоф.>8 %	20,68±0,95	21,84±1,12*	19,26±0,83
Геоф.>8 абс.	291,09±12,63	322,85±20,86	294,89±32,19
Геоф.чувст.%	17,80±0,12	17,04±0,86	18,52±1,01
Геоф.чувст.абс.	241,29±4,37	259,45±19,04	283,96±30,81
Tг/Ts абс.	3,22±0,08	3,23±0,21	2,95±0,26
Аутороз.%	22,47±1,49	23,26±2,29	21,19±1,63*

Аутороз.абс.	347,00±31,67	379,08±57,11	346,77±43,49
МСМ %	0,29±0,00	0,30±0,00*	0,28±0,00*
29 РОК%	44,36±1,86	47,18±2,30	41,27±1,75
29 РОК абс.	609,13±8,14	778,63±58,97**	623,79±52,86
В-лимф. %	21,42±0,62	19,43±1,26	20,24±1,34
В-лимф. абс.	291,67±16,20	284,14±22,56	312,22±38,94

Примечание. Знаками отмечены достоверные отличия от уровня до начала лечения – * при $p < 0,05$; ** при $p < 0,001$.

Как видно из представленных в таблице данных, через две недели после начала лечения достоверные изменения значений выраженности были отмечены по следующим характеристикам иммунного статуса в сторону увеличения: Акт. абс. ($p < 0,05$), Акт. (3-7) абс. ($p < 0,01$), Теоф. Абс. ($p < 0,05$), Теоф.>8 % ($p < 0,05$), МСМ % ($p < 0,05$), 29 РОК абс. ($p < 0,01$).

На Д30 была отмечена следующая динамика показателей иммунитета: Акт. абс. ($p < 0,05$), Акт. (3-7) абс. ($p < 0,05$) –повышение значений; Аутороз.% ($p < 0,05$), МСМ % ($p < 0,05$) – статистически выраженное снижение.

Таблица 2

Динамика показателей иммунной системы в группе 2

Показатель	Время наблюдения		
	Д0	Д15	Д30
Lim %	25,80±1,56	23,70±1,55	25,35±1,92
Lim абс.	1396,53±60,87	1230,09±86,14^^	1292,53±106,62^^
Е-РОК %	67,14±1,74	62,74±1,42^*	66,19±1,63^
Е-РОК абс.	914,97±20,23	750,70±48,16^^*	842,07±56,24^^
Е-РОК (3-7) %	35,03±1,54	31,83±1,31^**	32,88±1,21^*
Е-РОК (3-7) абс.	487,84±23,38	379,13±23,53^*	423,27±25,89^^
Е-РОК >8 %	32,08±0,57	30,48±1,01	32,33±1,33
Е-РОК >8 абс.	436,27±8,59	371,65±31,30^	420,64±36,66^
Активные %	57,13±1,94	53,87±1,34	54,87±1,44
Активные абс.	780,51±33,09	634,17±42,96^^*	714,52±44,60^^
Акт. (3-7) %	32,77±2,30	29,70±0,89*	29,94±0,97*
Акт. (3-7) абс.	429,24±21,15	351,30±19,95^^	396,20±29,27^^
Акт.>8 %	25,81±0,79	23,91±1,05	25,20±1,16
Акт.>8 абс.	343,42±14,72	289,65±26,36^	327,23±27,26^
Теоф. %	49,70±1,65	48,04±1,50	49,00±1,75
Теоф. Абс.	689,13±25,78	580,57±41,92^^	663,74±60,24^^
Теоф.(3-7) %	29,14±1,90	27,17±1,04	27,16±1,29*
Теоф.(3-7) абс.	389,59±19,83	328,22±24,41^^	356,50±25,90^^
Теоф.>8 %	20,68±0,95	20,87±1,09	21,36±1,38
Теоф.>8 абс.	291,09±12,63	252,35±20,21^	280,61±29,74^
Теоф.чувст.%	17,80±0,12	14,74±1,15	17,11±1,16
Теоф.чувст.абс.	241,29±4,37	175,52±14,97*^^	226,51±18,53^^
Tr/Ts абс.	3,22±0,08	3,77±0,43	3,24±0,30
Аутороз.%	22,47±1,49	21,09±2,24	22,20±2,63
Аутороз.абс.	347,00±31,67	292,70±42,63	298,15±43,48
МСМ %	0,29±0,00	0,29±0,00	0,29±0,00

29 РОК%	44,36±1,86	42,22±1,71 ^{^*}	47,66±4,66 [^]
29 РОК абс.	609,13±8,14	493,22±32,44 ^{^^*}	575,77±49,23 ^{^^}
В-лимф. %	21,42±0,62	21,97±1,52	17,73±1,23
В-лимф. абс.	291,67±16,20	261,31±21,84	232,79±21,42

*Примечание. Знаками отмечены достоверные отличия от уровня до начала лечения – * при $p < 0,05$; ** при $p < 0,001$; от уровня СПТФ – [^] при $p < 0,05$; ^{^^} при $p < 0,001$*

Как видно из представленных в табл. 2 данных, к пятнадцатому дню от начала лечения достоверные изменения были отмечены по следующим характеристикам иммунного статуса в сторону уменьшения: Е-РОК % ($p < 0,05$), Е-РОК абс. ($p < 0,05$), Е-РОК (3-7) % ($p < 0,01$), Е-РОК (3-7) абс. ($p < 0,05$), Активные абс. ($p < 0,05$), Акт. (3-7) % ($p < 0,05$), Теоф. чувств. абс. ($p < 0,05$), 29 РОК% ($p < 0,05$), 29 РОК абс. ($p < 0,05$).

На тридцатый день наблюдения изменения зафиксированы по показателям: Е-РОК (3-7) % ($p < 0,05$), Акт. (3-7) % ($p < 0,05$), Теоф.(3-7) % ($p < 0,05$), было выявлено достоверно значимое снижение значений.

По сравнению с группой СПФТ в группе дополнительно получавшей циклоферон на пятнадцатый день снизились значения по следующим показателям: Lim абс. ($p < 0,01$), Е-РОК % ($p < 0,05$), Е-РОК абс. ($p < 0,05$), Е-РОК (3-7) % ($p < 0,05$), Е-РОК (3-7) абс. ($p < 0,05$), Е-РОК >8 абс. ($p < 0,05$), Акт. абс. ($p < 0,01$), Акт. (3-7) абс. ($p < 0,01$), Теоф. абс. ($p < 0,01$), Теоф.(3-7) абс. ($p < 0,01$), Теоф.чувств.абс. ($p < 0,01$), 29 РОК абс. ($p < 0,01$), Акт.>8 абс. ($p < 0,05$), Теоф.>8 абс. ($p < 0,05$), 29 РОК% ($p < 0,05$).

На тридцатый день наблюдения снижение значений было отмечено по характеристикам: Lim абс. ($p < 0,01$), Е-РОК абс. ($p < 0,01$), Е-РОК (3-7) абс. ($p < 0,01$), 29 РОК абс. ($p < 0,01$), Акт. (3-7) абс. ($p < 0,01$), Теоф. абс. ($p < 0,01$), Теоф.(3-7) абс. ($p < 0,01$), Теоф.чувств.абс. ($p < 0,01$), Акт. абс. ($p < 0,01$), Е-РОК % ($p < 0,05$), Е-РОК (3-7) % ($p < 0,05$), Е-РОК >8 абс. ($p < 0,05$), Акт.>8 абс. ($p < 0,05$), Теоф.>8 абс. ($p < 0,05$). Только показатель 29 РОК% ($p < 0,05$) достоверно увеличился во второй группе.

Таблица 3

Динамика показателей функционального состояния иммунной системы в третьей группе 3

Показатель	Д0	Д15	Д30
Lim %	25,80±1,56	25,46±1,40	27,04±1,80
Lim абс.	1396,53±60,87	1418,84±107,93	1624,52±133,98*
Е-РОК %	67,14±1,74	71,02±1,51#	69,73±1,38
Е-РОК абс.	914,97±20,23	990,03±62,64#	1137,7±586,27*
Е-РОК (3-7) %	35,03±1,54	36,89±1,25#	36,01±1,10
Е-РОК (3-7) абс.	487,84±23,38	525,31±43,82#	566,88±40,68#*
Е-РОК >8 %	32,08±0,57	34,43±1,77	46,51±11,95 ^{^^}
Е-РОК >8 абс.	436,27±8,59	463,69±26,34	541,30±44,62
Активные %	57,13±1,94	62,61±1,67##	61,53±1,33##
Активные абс.	780,51±33,09	838,22±55,28	970,17±71,92*
Акт. (3-7) %	32,77±2,30	33,60±1,11#	33,93±1,35##
Акт. (3-7) абс.	429,24±21,15	470,29±35,99*	540,21±45,17#**
Акт.>8 %	25,81±0,79	28,97±1,33##	27,82±1,34
Акт.>8 абс.	343,42±14,72	391,12±23,54#	430,39±35,37*
Теоф. %	49,70±1,65	52,74±1,22#	51,45±1,50
Теоф. Абс.	689,13±25,78	733,88±51,48	814,80±62,27*

Теоф.(3-7) %	29,14±1,90	31,09±1,03##	32,07±1,30#
Теоф.(3-7) абс.	389,59±19,83	436,55±36,66	496,68±34,79#**
Теоф.>8 %	20,68±0,95	21,65±1,11	19,38±0,81
Теоф.>8 абс.	291,09±12,63	301,28±23,87	318,34±33,50
Теоф.чувст.%	17,80±0,12	18,29±0,97#	18,50±0,76
Теоф.чувст.абс.	241,29±4,37	248,50±19,50#	294,62±23,98
Tr/Ts абс.	3,22±0,08	3,14±0,21	2,99±0,17
Аутороз.%	22,47±1,49	25,73±2,08	25,28±1,87
Аутороз.абс.	347,00±31,67	351,18±34,00	381,38±31,31
МСМ %	0,29±0,00	0,28±0,00#^	0,28±0,01##
29 РОК%	44,36±1,86	48,16±2,49	44,93±1,85
29 РОК абс.	609,13±8,14	671,92±53,28#	703,07±55,60
В-лимф. %	21,42±0,62	25,25±1,18*^^	25,66±1,75##*^^
В-лимф. абс.	291,67±16,20	357,12±32,07*	415,58±42,10##**^

*Примечание. Знаками отмечены достоверные отличия от уровня до начала лечения – * при $p < 0,05$; ** при $p < 0,001$; от уровня группы СПФТ – ^ при $p < 0,05$; ^^ при $p < 0,001$ от уровня группы дополнительно пролеченной циклофероном – # при $p < 0,05$; ## при $p < 0,001$*

Как видно из представленных в таблице 3 данных, к пятнадцатому дню наблюдения достоверные изменения были отмечены по следующим иммунологическим показателям в сторону увеличения: Акт. (3-7) абс. ($p < 0,05$), В-лимф. % ($p < 0,05$), В-лимф. абс. ($p < 0,05$); а на тридцатый день по показателям: Lim абс. ($p < 0,05$), Е-РОК абс. ($p < 0,05$), Е-РОК (3-7) абс. ($p < 0,05$), Активные абс. ($p < 0,05$), Акт.>8 абс. ($p < 0,05$), Теоф. Абс. ($p < 0,05$), В-лимф. % ($p < 0,05$), В-лимф. абс. ($p < 0,01$), Теоф.(3-7) абс. ($p < 0,01$), Акт. (3-7) абс. ($p < 0,01$).

По сравнению с группой СПФТ в третьей группе на пятнадцатый день было отмечено снижение показателя МСМ % ($p < 0,05$) и повышение показателя В-лимф. % ($p < 0,01$). На тридцатый день повышение выраженности значений было отмечено по характеристикам: Е-РОК >8 % ($p < 0,05$), В-лимф. % ($p < 0,01$), В-лимф. абс. ($p < 0,05$).

При сравнении между собой 3 и 2 групп было выявлено, что к пятнадцатому дню исследования в группе монотерапии флюанксолом выраженность показателей Е-РОК % ($p < 0,05$), Е-РОК абс. ($p < 0,05$), Е-РОК (3-7) абс. ($p < 0,05$), Е-РОК (3-7) % ($p < 0,05$), Акт. (3-7) % ($p < 0,05$), Акт.>8 абс. ($p < 0,05$), Теоф. % ($p < 0,05$), Теоф.чувст.% ($p < 0,05$), Теоф.чувст.абс. ($p < 0,05$), 29 РОК абс. ($p < 0,05$), Активные % ($p < 0,01$), Акт.>8 % ($p < 0,01$), Теоф.(3-7) % ($p < 0,01$) была достоверно выше, чем в сравниваемой группе. Только показатель МСМ % ($p < 0,05$) оказался ниже.

На тридцатый день наблюдения по показателям Теоф.(3-7) абс. ($p < 0,05$), Теоф.(3-7) % ($p < 0,05$), Акт. (3-7) абс. ($p < 0,05$), Е-РОК (3-7) абс. ($p < 0,05$), В-лимф. абс. ($p < 0,01$), В-лимф. % ($p < 0,01$), Акт. (3-7) % ($p < 0,01$), Активные % ($p < 0,01$) в группе 3 значения были достоверно выше, чем во второй. Однако показатель МСМ% ($p < 0,01$) был ниже.

Выводы. Таким образом, в группе больных, получавших монотерапию флюанксолом, наблюдается более выраженное изменение иммунологических показателей в сравнении с группой больных, получавших СПФТ и комбинацию СПФТ и циклоферона. Выявленные различия характеризуются преимущественно увеличением количественных значений показателей иммунитета в группе больных, принимавших флюанксол. Выявленное иммуностимулирующее действие флюанксолола открывает перспективы для разработки методов лечения больных шизофренией с сопутствующей инфекционной патологией.

Литература

1. Бовин Р. Я., Ерышев О. Ф. в кн. Лечение психических заболеваний. Л., 1986 с.
2. Галеев Р.С. К вопросу о соотношении туберкулёза лёгких и шизофрении: Дис. ... канд. мед. наук.-Л., 1969
3. Говорин Н.В., Ступина О.П. Применение пептида вилочковой железы тималина в комплексной терапии больных шизофренией с терапевтической резистентностью // Ж. невропатологии и психиатрии им. Корсакова. - 1990. - № 3. - С. 100-103.
4. Иммунокорректор тимоген как психонейромодулятор / Т.И. Невидимова, Н.Н.Найденова, В.И. Хиченко и др. // Тез. докл. 1 съезда иммунологов России, Новосибирск, 23-25 июня 1992. - Новосибирск, 1992. - С.324-325.
5. Каплан Г.И., Седок Б. Дж. Клиническая психиатрия. - В 2-х т.- Пер. с англ. - М.: Медицина, 1994.
6. Коррекция иммунных нарушений у больных шизофренией / Л.А.Стукалова, О.Ю. Ширяев, Н.А. Петров и др. // 2-я Всероссийская конференция по психонейроиммунологии с международным участием: Тез. докл. - Томск. - 1997 С.
7. Рудой Н.М., Чубаков Т.Ч. Туберкулёз лёгких при психических заболеваниях и наркоманиях. - М. : Медицина, 1996. - 270 с.
8. Юдина И.А. Медико-социальная характеристика больных психическими заболеваниями в сочетании с туберкулёзом : Дис. ... канд. мед. наук : - Челябинск, 2000. - 173 с.
9. Andersen P. H. / J. Pharmacol. — 1988. — Vol. 146. - P. 113-120.
10. Bandelow B., Glaser T., Pedersen V., Vovin R., Presented at the ECNP Congress in St-Petersburg, Russia, 2000, poster session
11. Музыченко А.П., Дмитренков С.И., Захацкий А.Н., Барзаков В.В. Терапевтическая резистентность при приступообразно протекающей шизофрении и методы ее коррекции. - Липецк. - 2002
12. Хорват Н.В. Эффективность применения рисперидона и фенотропила при лечении шизофрении у пациентов пожилого возраста: Дис. ... канд. мед. - Воронеж, 2002.
13. Конопелько Р.Г. Обоснование применения даларгина и флюанксола при фармакорезистентной шизофрении: Дис. ... канд. мед. - Воронеж, 2001.

Abstract

N.V. Fedorov, O.Yu. Shiryaev, K.M. Reznikov, E.A. Valikova, I.S. Makhortova
COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL INDICATORS
OF PHARMACORESISTENT PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA COMBODY
WITH TUBERCULOSIS OF LUNGS WHEN PURPOSE OF FLUANXOL AND
CYCLOPHERON

Voronezh State Medical Academy

Summary. The article presents the results of the study of the immune system indices in patients with pharmacoresistant schizophrenia, comorbid with pulmonary tuberculosis (n = 74), against the background of monthly use of standard psychopharmacotherapy (nPT) (n = 25), combination of SPFT and cycloferon (n = 23), and fluoxane (n = 26). During the treatment, the immunostimulatory effect of fluoxane was noted.

Key words: schizophrenia, pulmonary tuberculosis, clinical and immunological indices, fluansoxol, cycloferon.

References:

1. Bovin R. Ya., Eryshev OF in the book. Treatment of mental illness. L., 1986 p.
2. Galeev RS To the question of the relationship between pulmonary tuberculosis and schizophrenia: Dis. ... cand. honey. Sciences.-L., 1969
3. Govorin NV, Stupina OP The use of thymaline thymus gland peptide in the complex therapy of patients with schizophrenia with therapeutic resistance // Zh. Neuropathology and Psychiatry. Korsakov. - 1990. - No. 3. - P. 100-103.
4. Immunocorrector timogen as a psychoneuromodulator / T.I. Nevidimova, NN Naidenova, V.I. Khichenko et al., Tez. doc. 1 Congress of Immunologists of Russia, Novosibirsk, June 23-25, 1992. - Novosibirsk, 1992. - P.324-325.

5. Kaplan GI, Sedok BJ Clinical psychiatry. - In the 2-t. with English. - М.: Medicine, 1994.
6. Correction of immune disorders in patients with schizophrenia / LA Stukalova, O.Yu. Shiryayev, N.A. Petrov et al. // 2nd All-Russian Conference on Psychoneuroimmunology with International Participation: Tez. doc. - Tomsk. - 1997 С.
7. Rudoy NM, Chubakov T.Ch. Tuberculosis of the lungs in mental illness and drug addiction. - М.: Медицина, 1996. - 270 с.
8. Yudina I.A. Medico-social characteristics of patients with mental illnesses in combination with tuberculosis: Dis. ... kand. ... cand. honey. Sciences: - Chelyabinsk, 2000. - 173 with.
9. Andersen RN / J. Pharmacol. - 1988. - Vol. 146. - P. 113-120.
10. Bandelow B., Glaser T., Pedersen V., Vovin R., Presented at the ECNP Congress in St-Petersburg, Russia, 2000, poster session
11. Muzychenko AP, Dmitrenkov SI, Zakhatsky AN, Barzakov VV Therapeutic resistance in case of paroxysmal schizophrenia and methods of its correction. - Lipetsk. - 2002
12. Horvath N.V. Efficacy of risperidone and phenotropil in the treatment of schizophrenia in elderly patients: Dis. ... cand. honey. - Voronezh, 2002.
13. Konopelko R.G. Justification of the use of dalargin and fluoxaxol in pharmaco-resistant schizophrenia: Dis. ... cand. honey. - Voronezh, 2001.

Сведения об авторах: Ширяев Олег Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии с наркологией; Резников Константин Михайлович, д.м.н., профессор кафедры фармакологии ; Махортова Ирина Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и неврологии ИДПО.