

А. Р. Цьона

**НЕЙРОКОГНІТИВНИЙ ДЕФІЦИТ У ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ ТА ВАРІАНТИ ЙОГО КОРЕКЦІЇ**

А. Р. Цьона

**Нейрокогнитивный дефицит у больных шизофренией и варианты его коррекции**

A. R. Tsiona

**Neurocognitive deficit in patients with schizophrenia and options for its correction**

Ця стаття присвячена актуальним питанням пошуку стратегій корекції нейрокогнітивних порушень у пацієнтів з шизофренією. У відповідності із сформульованою гіпотезою про зв'язок нейрокогнітивних порушень із недостатністю нейротрофічних пептидів та, відповідно, синаптичною дестабілізацією, порушенням синаптичних зв'язків, структурних та молекулярних змін у гіпокампі, мигдалеподібному тілі та префронтальній корі головного мозку хворих на шизофренію, запропоновано спосіб корекції нейрокогнітивного дефіциту із використанням нейропептидного препарату церебролізину. Проводилось психодіагностичне обстеження пацієнтів із використанням нейрокогнітивних тестів (TMT A, WMS-III Spatial Span, UM Letter-Number Span, BACS Symbol Coding, HVLT-R) до та після проведеного лікування церебролізином. В результаті у досліджуваній вибірці пацієнтів виявлено достовірне покращання якості виконання тестів TMT A, WMS-III Spatial Span, BACS Symbol Coding, HVLT-R. Незважаючи на певні обмеження дослідження, показано перспективність дослідження та подальшого використання нейропептидних препаратів (церебролізину) для корекції нейрокогнітивного дефіциту у пацієнтів із шизофренією, особливо, зважаючи на активізацію зусиль у пошуку нетрансмітерних фармакологічних стратегій корекції нейрокогнітивного дефіциту.

**Ключові слова:** шизофренія, нейрокогнітивний дефіцит, нейропептиди, нейротрофічні фактори, церебролізин

Данная статья посвящена актуальным вопросам поиска стратегий коррекции нейрокогнитивных нарушений у пациентов с шизофренией. В соответствии со сформулированной гипотезой о связи нейрокогнитивных нарушений с недостаточностью нейротрофических пептидов и соответственно синаптической дестабилизацией, нарушением синаптических связей, структурных и молекулярных изменений в гиппокампе, миндалевидном теле и префронтальной коре головного мозга больных шизофренией, предложен способ коррекции нейрокогнитивного дефицита с использованием нейропептидного препарата церебролизин. Проводилось психодиагностическое обследование пациентов с использованием нейрокогнитивных тестов (TMT A, WMS-III Spatial Span, UM Letter-Number Span, BACS Symbol Coding, HVLT-R) до и после проведенного лечения церебролизин. В результате в исследуемой выборке пациентов выявлено достоверное улучшение качества выполнения тестов TMT A, WMS-III Spatial Span, BACS Symbol Coding, HVLT-R. Несмотря на определенные ограничения исследования, показана перспективность исследования и дальнейшего использования нейропептидных средств (церебролизина) для коррекции нейрокогнитивного дефицита у пациентов с шизофренией, особенно, учитывая активизацию усилий в поиске нетрансмиттерных фармакологических стратегий коррекции нейрокогнитивного дефицита.

**Ключевые слова:** шизофрения, нейрокогнитивный дефицит, нейропептиды, нейротрофические факторы, церебролизин

This article is devoted to the topical problem of searching for strategies of neurocognitive deviations correction in patients with schizophrenia. In accordance with investigative hypothesis, that neurocognitive deficit may be related to neurotrophic peptides deficiency which causes synaptic destabilization, violation of synaptic connections, structural and molecular changes in the hippocampus, amygdala and prefrontal cortex of patients with schizophrenia, the method of Cerebrolysin administration for neurocognitive deficit correction has been proposed. Psychodiagnostic examination was conducted using neurocognitive tests (TMT A, WMS-III Spatial Span, UM Letter-Number Span, BACS Symbol Coding, HVLT-R) before and after treatment with Cerebrolysin. As a result, patients from the study sample had significant improvement of quality of performance on TMT A, WMS-III Spatial Span, BACS Symbol Coding, HVLT-R tests. Despite some limitations of the research, promise for further research and the use of the neuropeptide substances (cerebrolysin) for neurocognitive deficit correction in patients with schizophrenia was shown. Particularly, considering increasing efforts in search for non-transmitter strategies of neurocognitive deficit correction.

**Keywords:** schizophrenia, neurocognitive deficits, neuropeptides, neurotrophic factors, cerebrolysin

Нейрокогнітивний дефіцит є стрижневим проявом шизофренії. Порушення коливаються в інтенсивності між помірно вираженими та важкими в усіх доменах нейрокогнітивного функціонування (увага, швидкість оброблення інформації, оперативна пам'ять, виконавчі функції). Нейрокогнітивна недостатність передуює маніфестації захворювання [1, 2], стає особливо вираженою під час першого психотичного епізоду [3] та характеризується стабільністю протягом перебігу захворювання [4, 5]. Нейрокогнітивне функціонування розглядається як предиктор ефективності соціального функціонування [6] та здатності застосовувати щоденні життєві навички [7]. Виходячи із наших досліджень та даних літератури, всі ключові нейрокогнітивні конструкти показали значимий взаємозв'язок із елементами функціонального прогнозу шизофренії [8]. Нейрокогнітивні порушення та пов'язані з ними дефіцит здатності виконувати щоденні життєві функції (функціональна компетентність) негативно впли-

вають на здатність пацієнтів проживати окремо та давати собі раду самостійно [9]. Здатність незалежно функціонувати є тим показником, який з особливою показовістю відрізняє менш когнітивно уражених хворих із шизофренією від пацієнтів із вираженим нейрокогнітивним дефіцитом [10].

Важливість розуміння та корекції нейрокогнітивної дисфункції отримує особливе звучання за відносно незначних успіхів корекції більшості аспектів функціонального статусу пацієнтів із шизофренією, незважаючи на ефективне лікування позитивних та негативних симптомів. Так, Hegarty J. D. та ін. в огляді літератури показали, що незважаючи на успіхи у лікуванні шизофренії протягом останніх 100 років, не виявлено суттєвого покращання в аспекті незалежного функціонування пацієнтів, покращання їх функціональної спроможності, а отже і якості життя. Більшість пацієнтів продовжують виявляти значимі труднощі у міжособистісних стосунках, професійній сфері, потребують підтримки навіть на рівні базових щоденних навичок та загалом не здатні насправді незалежно функціонувати [11].

Враховуючи наведені дані, закономірно постала проблема удосконалення терапевтичної тактики у хворих на шизофренію із врахуванням питомої ваги нейрокогнітивних порушень та їхнього впливу на функціональну спроможність та якість життя пацієнтів. На даний час немає препарату із остаточно доведеним прокогнітивним ефектом при шизофренії. Цей момент особливо загострює проблему пошуку субстанції із потенціалом покращання нейрокогнітивного функціонування. Досліджувались: типові та атипичні антипсихотики — власне прокогнітивного ефекту не виявлено, покращання когнітивних функцій було пов'язане радше із загальною редукцією симптоматики [12]; донепезил, мемантин, модафініл, психостимулятори (метилфенідат) — значимого покращання нейрокогнітивного функціонування не виявлено, більш того, використання психостимуляторів пов'язане із ризиком загострення психозу [13]; гліцин та препарати, що модулюють активність ГАМК; агоністи  $\alpha$ -7-нікотинових рецепторів; агоністи D1-рецепторів та агоністи AMPA глутаматних рецепторів, агоністи  $\alpha$ -2-адренорецепторів — висновки щодо ефективності є суперечливими [14]. Проте стратегія впливу на нейротрансмітерні системи для покращання нейрокогнітивного функціонування все частіше викликає сумнів, оскільки базується на ідеї інтактності нейрональних мішеней [15]. Для прикладу — ефект від використання холінергічних препаратів при хворобі Альцгеймера часто зводиться нанівець прогресуванням загибелі холінергічних нейронів. Подібні обмеження можуть виникати і при шизофренії, коли аномалії кортикальної структури, порушення міжнейронних зв'язків через дефекти дендритичних галузень, порушення аксонально/нейрональної цілісності можуть нівелювати нейротрансмітерні ефекти від стимуляції рецепторів. В зв'язку із цим активно проводиться пошук інтервенцій для покращання нейрокогнітивного функціонування, не побудованих на впливі на нейротрансмітерні рецепторні системи. Зокрема вселяють надію дослідження використання нейропептидних препаратів, які сприяють нейрогенезу та відновленню порушених міжнейронних зв'язків. Активно досліджується нейропротективний пептидний препарат *davunetide* (AL-108) [16].

Метою даного дослідження, у відповідності із дослідницькою гіпотезою, є вивчення ефективності нейропептидного препарату церебролізину для корекції нейрокогнітивних порушень за шизофренії.

**Дослідницька гіпотеза.** Однією із найперспективніших сучасних теорій патогенезу шизофренії є теорія порушень синаптичних зв'язків між темпоральними структурами, такими як гіпокамп і мигдалеподібне тіло, та префронтальною корою [24]. Останніми роками із використанням нейровізуалізаційних та патологоанатомічних методик отримано докази структурних та молекулярних змін у гіпокампі, мигдалеподібному тілі та префронтальній корі головного мозку хворих на шизофренію [17]. Нейропатологічні зміни, пов'язані з шизофренією, можуть бути результатом аномалій розвитку гіпокампа, мигдалеподібного тіла та префронтальної кори, які змінюють нормальне дозрівання і функціонування лімбічної системи. Молекулярні дослідження показали, що концентрація нейротрофінів, зокрема мозкового нейротрофічного фактора (BDNF), є зниженою в кіркових регіонах мозку хворих на шизофренію [18]. Hans W. Moises та ін. (2002) висунули гіпотезу, що принаймні частково розвиток шизофренії пов'язаний із дефіцитом факторів росту глії, клітин глії та нейротрофічних пептидів, що в свою чергу визначає синаптичну дестабілізацію при шизофренії.

Гіпотеза побудована на даних про зменшену кількість клітин глії та зменшену експресію гліальних генів при шизофренії [19]. Клітини глії в ЦНС відіграють протективну, регенеративну та активну регуляторну роль — синтезуючи нейротрофічні фактори, стимулюють нейрогенез в гіпокампі та паравентрикулярній зоні, впливають на нейрональну активність, силу синаптичних зв'язків та імовірно є складовою синаптичної нейротрансмісії. Через синтез нейротрофічних факторів гліальні клітини забезпечують позитивний зворотний зв'язок між пресинаптичними нейронами та їхніми постсинаптичними мішенями. В свою чергу, сила та ефективність синаптичних зв'язків, зокрема в глутаматергічних нейронах префронтальної кори та гіпокампа, забезпечують нейрональну пластичність, довготривалу потенціацію, які є ключовими в широким спектрі нейрокогнітивної діяльності.

Церебролізін чинить вплив на вказані патофізіологічні ланки виникнення нейрокогнітивних порушень, такі як порушена синаптична пластичність, зниження концентрації нейротрофічних нейропептидів, мікрогліальна недостатність, знижена дендритична насиченість. Механізм дії церебролізину аналогічний дії нейротрофічних факторів ендогенного походження. В церебролізіні виявлені активні фрагменти циліарного нейротрофічного фактора (*ciliary neurotrophic factor* — CNTF), гліального нейротрофічного фактора (*glial-derived neurotrophic factor* — GDNF) та інсуліноподібний фактор росту першого і другого типів (*insulinlike growth factor 1 and 2* — IGF-1 IGF-2). Наявність цих факторів може бути визначальною у позитивному впливі церебролізину на процеси нейрогенезу, дозрівання нейронів, синаптичної пластичності. Експериментальні дані дають підстави для припущення про здатність церебролізину збільшувати щільність синапсів та індукувати нейрогенез в ділянці гіпокампа [20]. При введенні церебролізину збільшується кількість попередників нейрональних клітин в субгранулярній зоні зубчастої звивини гіпокампа і зменшується кількість апоптотичних стовбурових клітин. Стимуляція нейрогенезу і захист стовбурових клітин від апоптозу відіграють першорядну роль у процесах нейропластичності, а також сприяють набуттю та збереженню наявних навичок. Під дією цього препарату, що підтверджується експериментальними даними, відбувається поліпшення мнестичних функцій при різних типах ураження головного мозку [21]. Таким чином, церебролізін є перспективним препаратом в аспекті розширення можливостей фармакологічного впливу на нейрокогнітивні порушення при шизофренії. В низці досліджень показано потенціал використання церебролізину для корекції нейрокогнітивного дефіциту при шизофренії [22, 23, 25].

Для селекції пацієнтів у дослідження використовували психометричні шкали: PANSS (Шкала позитивних та негативних синдромів шизофренії), SAS (шкала Сімсона — Ангуса для оцінки екстрапірамідних побічних ефектів), CDSS (Шкала Калгарі з оцінки депресії при шизофренії). Нейрокогнітивне функціонування пацієнтів оцінювали із використанням психодіагностичних методик на початковому етапі до моменту додавання в схему лікування церебролізину та після проведення курсу лікування церебролізином. Тестові методики: TMT A — тест зв'язку чисел А (увага, швидкість оброблення інформації), WMS-III Spatial Span — обсяг просторової пам'яті та UM Letter-Number Span — тест на запам'ятовування літерно-цифрової послідовності (візуально-просторова та вербальна оперативна пам'ять відповідно), BACS Symbol Coding — BACS-кодування символів (увага, робоча

пам'ять, виконавчі функції), HVLT-R — Тест вербального навчання Хопкінса — оновлений (здатність до навчання та вербального запам'ятовування).

**Критерії включення пацієнтів:**

- 1) інформована згода пацієнтів;
- 2) тривалість діагностованої відповідно до критеріїв МКХ-10 шизофренії протягом не менше ніж 3 роки;
- 3) Вік пацієнтів — від 25 до 50 років (верхня межа віку встановлена для виключення імовірності впливу на нейрокогнітивне функціонування інволюційних змін);
- 4) шизофренія у фазі симптоматичної ремісії, що визначається за показниками пунктів P1 — P7 (позитивна симптоматика) Шкали позитивних та негативних синдромів шизофренії (PANSS) не більш, ніж 3 (легка вираженість). Оцінка за пунктом 2 Шкали (концептуальна дезорганізація) допускалась не більш, ніж 4 бали;
- 5) стабільний стан пацієнтів протягом останніх 3 місяців;
- 6) лікування атипичними антипсихотиками в незмінних дозах протягом мінімум 8 тижнів. Допускалось включення пацієнтів, які отримували комплексне лікування атипичними антипсихотиками та конвенційними нейролептиками в низьких дозах (як додаткове лікування);
- 7) мінімальна вираженість екстрапірамідних симптомів, яка визначалась показниками за шкалою SAS для оцінки екстрапірамідних побічних ефектів), не більш, ніж 6 балів. Критерій прийнятий для виключення вторинного когнітивного дефіциту, пов'язаного із медикаментозним паркінсонізмом;
- 8) мінімальний рівень депресії — показники за Шкалою Калгарі з оцінки депресії при шизофренії (CDSS) не більш ніж 10. Критерій прийнятий для виключення вторинного когнітивного дефіциту, пов'язаного із депресією;
- 9) виключалось супутнє лікування бензодіазепінами, антидепресантами, антихолінергічними препаратами чи іншими препаратами із відомим чи потенційним впливом на когнітивну діяльність;
- 10) виключались пацієнти із неврологічними захворюваннями, розумовою відсталістю, клінічно значимими нестабільними соматичними захворюваннями, зловживанням алкоголем та алкогольною залежністю;
- 11) здатність виконувати запропоновані тестові методики.

У дослідженні взяли участь 21 пацієнти, які відповідали критеріям включення. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів відображені в таблиці 1.

Таблиця 1. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів

Характеристики	n = 21
Стать: чоловіча жіноча	5 (23,81 %) 16 (77,19 %)
Вік, роки	38,19 ± 5,72
Освіта, роки	11,95 ± 2,69
Оцінка за шкалою Калгарі з оцінки депресії при шизофренії (CDSS), бали	3,52 ± 2,48
Оцінка за показниками пунктів P1 — P7 (позитивна симптоматика) шкали позитивних та негативних синдромів шизофренії (PANSS), бали	12,71 ± 4,35
Оцінка за показниками пунктів N1 — N7 (негативна симптоматика) шкали позитивних та негативних синдромів шизофренії (PANSS), бали	22,4 ± 5,7

Пацієнтам проводилось психодіагностичне обстеження із використанням наведених методик оцінки нейрокогнітивного функціонування двічі до початку прийому церебраліну в день –14 (за 14 днів до прийому церебраліну) та день –1 (за день до початку прийому церебраліну) та після закінчення курсу лікування церебраліном (день 28).

До стандартного лікування шизофренії антипсихотичними препаратами додавалось лікування церебраліном в дозі 10 мл (розчиненим у 100 мл фізіологічного 0,9 % розчину NaCl) у вигляді внутрішньовенних краплинних ін'єкцій. Кількість ін'єкцій — 20, протягом чотирьох тижнів із дводенною перервою щотижня. Оцінювали різницю показників виконання нейрокогнітивних тестів на етапі день –1 (за день до початку прийому церебраліну) та день 28 (після проведеного курсу церебраліну). Тестування на етапі день –14 проводилось з метою виключення пацієнтів, які не здатні виконати запропоновані тестові завдання, а також з метою мінімізувати ефект «навчання» виконанню тестових завдань (коли пацієнти краще виконують тестові завдання, з якими вже мали справу). В усіх випадках повторні нейропсихологічні дослідження у конкретного пацієнта проводили зранку, приблизно в той ж самий час порівняно із початковими обстеженнями, оскільки попередніми дослідженнями показано, що результати часто залежать від часу дня, коли проводиться обстеження. Окрім того пацієнтам заборонялось курити протягом години до проведення нейропсихологічних досліджень у зв'язку із можливим впливом прийому нікотину на нейрокогнітивне функціонування.

В результаті використання церебраліну, який додавався до антипсихотичного лікування (яке проводилось як мінімум 8 тижнів до моменту використання церебраліну у незмінних дозах), в цій вибірці хворих на шизофренію виявлено статистично достовірне покращання якості виконання тестів на увагу (TMT A — тест зв'язку чисел A, BACS Symbol Coding — BACS-кодування символів), вербальне запам'ятовування та здатність до навчання (HVLT-R — Тест вербального навчання Хопкінса — оновлений), візуально-просторову оперативну пам'ять (WMS-III Spatial Span — обсяг просторової пам'яті). Зміни якості виконання тесту на вербальну оперативну пам'ять (Letter-Number Span — тест на запам'ятовування літерно-цифрової послідовності) не досягали статистичної достовірності. Результати тестування пацієнтів подано у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати нейрокогнітивного тестування пацієнтів на початковому та кінцевому етапах дослідження

Тести	На початковому етапі (до прийому церебраліну), день –1	Через 4 тижні (після проведеного курсу церебраліну), день 28	p
TMT A, час в с	45,64 ± 13,24	41,4 ± 13,41	< 0,01
WMS-III Spatial Span, кількість правильно відтворених послідовностей в прямому та зворотному порядку	14,86 ± 1,93	16,1 ± 2,05	< 0,01
BACS Symbol Coding, кількість правильних символів	36,72 ± 11,00	42,24 ± 10,24	< 0,01
Letter-Number Span, кількість правильних послідовностей	10,97 ± 2,34	11,53 ± 2,1	незначимо
HVLT-R, кількість відтворених слів	22,05 ± 3,43	24,38 ± 3,04	< 0,01

Незважаючи на деякі обмеження дослідження (відкритий характер дослідження, відсутність групи плацебо, короткий період спостереження та невелика вибірка), в даній групі пацієнтів з шизофренією у стадії ремісії виявлено загальну тенденцію до покращання нейрокогнітивного функціонування, пов'язану із використанням церебралізіну додатково до антипсихотичного лікування. Покращання виявлені у доменах швидкості оброблення інформації, уваги, візуально-просторової оперативної пам'яті, здатності до навчання та вербального запам'ятовування. В світлі отриманих результатів та враховуючи добру переносимість та безпеку препарату, може бути виправданим використання церебралізіну як прокогнітивного препарату в комплексній терапії хворих на шизофренію. Доцільним також є подальше вивчення впливу нейротрофічних пептидних препаратів на нейрокогнітивне функціонування у хворих на шизофренію, зважаючи на активізацію зусиль у пошуку нетрансмітерних фармакологічних стратегій корекції нейрокогнітивного дефіциту.

### Список літератури

1. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents / [M. Davidson, A. Reichenberg, J. Rabinowitz et al.] // *Am. J. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 156. — P. 1328—1335.
2. Static and Dynamic Cognitive Deficits in Childhood Preceding Adult Schizophrenia: A 30-Year Study / [A. Reichenberg, A. Caspi, H. Harrington et al.] // *Ibid.* — 2010. — Vol. 167(2). — P. 160—169.
3. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates / [R. M. Bilder, R. S. Goldman, D. Robinson et al.] // *Ibid.* — 2000. — Vol. 157. — P. 549—559.
4. Rund, B. R. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients / B. R. Rund // *Schizophr Bull.* — 1998. — Vol. 24. — P. 425—435.
5. Bowie, C. R. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia / C. R. Bowie, P. D. Harvey // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* — 2006. — Vol. 2(4) — P. 531—536.
6. Green, M. F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? / M. F. Green // *Am. J. Psychiatry*. — 1996. — Vol. 153(3). — P. 321—330.
7. The relationship of neuropsychological abilities to specific domains of functional capacity in older schizophrenic patients / [J. D. Evans, R. K. Heaton, J. S. Paulsen et al.] // *Biological Psychiatry*. — 2003. — Vol. 53. — P. 422—430.
8. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia / [K. H. Nuechterlein, D. M. Barch, J. M. Gold et al.] // *Schizophr. Res.* — 2004. — Vol. 72. — P. 29—39.
9. Usefulness of the UCSD Performance-based Skills Assessment (UPSA) for predicting residential independence in patients with chronic schizophrenia / [B. T. Matuschak, C. R. Bowie, P. D. Harvey et al.] // *J. Psychiatr. Res.* — 2008. — Vol. 42. — P. 320—327.
10. Leung, W. W. Functional implications of neuropsychological normality and symptom remission in older outpatients diagnosed with schizophrenia: A cross-sectional study / W. W. Leung, C. R. Bowie, P. D. Harvey // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* — 2008. — Vol. 14. — P. 479—488.
11. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature / [J. D. Hegarty, R. J. Baldessarini, M. Tohen et al.] // *Am. J. Psychiatry*. — 1994. — Vol. 151(10). — P. 1409—1416.
12. Cognitive Effects of Antipsychotic Drugs in First-Episode Schizophrenia and Schizophreniform Disorder: A Randomized, Open-Label Clinical Trial (EUFEST) / [M. Davidson, S. Galderisi, M. Weiser et al.] // *Ibid.* — 2009. — Vol. 166. — P. 675—682.
13. Harvey, P. D. Pharmacological cognitive enhancement in schizophrenia / P. D. Harvey // *Neuropsychol. Rev.* — 2009. — Vol. 19. — P. 324—335.
14. Barch, D. M. Pharmacological strategies for enhancing cognition in schizophrenia / D. M. Barch // *Curr. Topics. Behav. Neurosci.* — 2010. — Vol. 4. — P. 43—96.
15. Harvey P. D. Cognitive Enhancement in Schizophrenia: Pharmacological and Cognitive Remediation Approaches / P. D. Harvey, C. R. Bowie // *Psychiatr. Clin. North. Am.* — 2012. — Vol. 35. — P. 683—698.
16. Effect of the neuroprotective peptide davunetide (AL-108) on cognition and functional capacity in schizophrenia / [D. C. Javitt, R. W. Buchanan, R. S. Keefe et al.] // *Schizophr. Res.* — 2012. — Vol. 136(1—3). — P. 25—31.
17. The Dendritic Architecture of Prefrontal Pyramidal Neurons in Schizophrenic Patients / [P. Kalus, T. J. Müller, W. Zschratte, D. Senitz] // *NeuroReport*. — 2000. — Vol. 11. — P. 3621—3625.
18. Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations in Schizophrenia: A Review / [G. Martinotti, G. Di Iorio, S. Marini et al.] // *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. — 2012. — Vol. 26. — P. 347—356.
19. Moises, H. W. The glial growth factors deficiency and synaptic destabilization hypothesis of schizophrenia / H. W. Moises, T. Zoega, I. I. Gottesman // *BMC Psychiatry*. — 2002. — 2: 8. — P. 1—14.
20. Chronic Administration of the Neurotrophic Agent (Cerebrolysin) Ameliorated the Behavioral and Morphological Changes Induced by Neonatal Ventral Hippocampus Lesion in the Rat / [R. A. Vázquez-Roque, B. Ramos, C. Tecuatl et al.] // *Journal Neuroscience Research*. — 2012. — Vol. 90. — P. 288—306.
21. Masliah, E. The Pharmacology of Neurotrophic Treatment with Cerebrolysin: Brain Protection and Repair to Counteract Pathologies of Acute and Chronic Neurological Disorders / E. Masliah, E. Diez-Tejedor // *Drugs of Today*. — 2012. — Vol. 48. — P. 3—24.
22. Therapeutic effects of cerebrolysin added to risperidone in patients with schizophrenia dominated by negative symptoms / [S. Xiao, H. Xue, G. Li et al.] // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. — 2012. — Vol. 46(2). — P. 153—160.
23. Flores, G. The Potential of Cerebrolysin in the Treatment of Schizophrenia / G. Flores, M. Atzori // *Pharmacology & Pharmacy*. — 2014. — Vol. 5(7). — P. 691—704.
24. Connectivity, Pharmacology, and Computation: Toward a Mechanistic Understanding of Neural System Dysfunction in Schizophrenia / [A. Anticevic, M. W. Cole, G. Repovs et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. — 2013. — Vol. 4. — P. 1—21.
25. Шамсиев, А. Т. Сравнительный анализ применения высоких и низких доз церебралізіну у больных резидуальної шизофренією / А. Т. Шамсиев, В. В. Каминский, Н. И. Ходжаева // *Международный неврологический журнал*. — 2008. — № 5(21).

Надійшла до редакції 06.05.2015 р.

**ЦьОНА Андрій Романович**, асистент кафедри психіатрії, психології та сексології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів; e-mail: tsonaandrew@gmail.com

**TSONA Andriy**, Assistant of the Department of Psychiatry, Psychology and Sexology of Danylo Halytsky's Lviv National Medical University, Lviv; e-mail: tsonaandrew@gmail.com