

Л. Я. Либин, С. Г. Дагаев, Л. Г. Кубарская, Н. Д. Ещенко

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АКТИВНОСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ В КОРЕ, СТРИАТУМЕ И ГИППОКАМПЕ КРЫС

В настоящее время блокаторы дофаминовых рецепторов, глутаматергические и холинотропные препараты нашли широкое применение в клинической практике, в частности при лечении нервных и психических заболеваний. Тем не менее продолжается разработка и выпуск все более новых поколений подобных лекарственных препаратов; задача их безопасного применения тесно связана с тщательным изучением спектра возможных побочных эффектов.

В литературе широко обсуждается вопрос о связи нарушений взаимодействия нейромедиаторных систем и свободнорадикальных процессов как одного из значимых факторов возникновения осложнений при нейролептической и антипсихотической терапии. Исследования в этом направлении подтолкнули к изучению такого нейродегенеративного заболевания, как болезнь Паркинсона. В ходе этих исследований было показано, что поражение дофаминергических нейронов черной субстанции и связанное с ним нарушение метаболизма дофамина и глутамата всегда сопровождается активацией свободнорадикальных процессов, а тяжесть клинических проявлений достоверно коррелирует со сдвигом равновесия между про- и антиоксидантными системами [1–3].

Вклад нарушений в работе дофаминергической, глутаматергической и холинергической систем головного мозга в развитие нервно-психической патологии изучается довольно давно. Однако большинство моделей на животных, разработанных к настоящему времени, лишь частично имитируют специфическую патологию человека [4]. Наиболее признанным и широко используемым коррелятом экстрапирамидных расстройств, наблюдаемых в клинической практике, служит модель двигательных нарушений, вызванных введением животным галоперидола — селективного блокатора рецепторов дофамина D₂-типа [4, 5]. Известно, что применение этого препарата при лечении психических расстройств может приводить к развитию двигательных нарушений («лекарственный паркинсонизм»).

Установлено, что двигательные нарушения наступают при блокаде 70–80% популяции D₂-рецепторов нигростриатной системы мозга [6, 7], вовлеченной в организацию двигательной и поведенческой активности. В то же время в литературе накоплены данные о том, что на работу дофаминергической, а также холинергической систем оказывают регулирующее влияние другие медиаторные системы, прежде всего глутаматергическая [8, 9]. В связи с этим представляет интерес изучение свободнорадикальных процессов в структурах мозга при сочетанном действии блокаторов дофаминергической и глутаматергической систем. Для оценки свободнорадикальных процессов нами были выбраны показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность супероксиддисмутазы (СОД) — ключевого фермента, регулирующего стадию инициации ПОЛ

и окислительной модификации белков, и обеспечивающего обрыв цепей кислород-зависимых реакций.

Целью работы было исследование интенсивности процессов ПОЛ и активности СОД в двигательной зоне коры, стриатуме и гиппокампе крыс *in vivo* в условиях нарушения функционирования дофамин- и глутаматергической медиаторных систем, а также сопоставление выраженности двигательных нарушений у крыс с биохимическими критериями, отражающими степень вовлеченности дофамин- и глутаматергической медиаторных систем в патологическое состояние.

Материалы и методы исследования

Опыты проводили на самцах белых крыс массой 160–220 г. В качестве модели нейролептического паркинсонизма использовали катаlepsию, вызванную введением селективного блокатора D₂- дофаминовых рецепторов галоперидола. За наличие катаlepsии принимали нахождение животного у бортика клетки в вертикальном положении (на задних лапах, с опорой передних лап на бортик) не менее двух минут. Каждое животное тестировали на наличие катаlepsии дважды: через 70 и 90 мин после введения галоперидола.

Нейролептик галоперидол вводили в среднеэффетивной дозе (0,32 мг/кг, в/б) за 25 мин до введения кетамина (0,13 мг/кг, в/б) — неселективного блокатора NMDA-подтипа глутаматных рецепторов. Предварительно нами было установлено, что кетамин в указанной дозе не вызывал нарушений поведенческой и двигательной активности животных, но способствовал усилению проявлений катаlepsии при воздействии неэффективных доз нейролептика галоперидола. Контрольным животным двукратно вводили физиологический раствор (в/б) за 70 и 45 мин до первого тестирования. Через 10 мин после второго тестирования животных декапитировали и проводили экстирпацию стриатума, гиппокампа и двигательной зоны коры больших полушарий.

Для выделения липидов из исследуемых структур мозга использовали метод Дж. Фолча [10], содержание фосфолипидов определяли по методу Г. Бартлетта [11]. Применяли следующие методы оценки свободнорадикального окисления: определяли диеновые (ДК) и триеновые конъюгаты (ТК) [12]; а также флюоресцирующие продукты ПОЛ — основания Шиффа [13], и содержание ТБК-активных продуктов — малонового диальдегида (МДА) [14]. Активность СОД оценивали по подавлению скорости восстановления нитросинего тетразолия при генерации супероксидного анион-радикала в процессе окисления ксантина ксантиноксидазой при длине волны 560 нм [15].

Определение содержания связанного ацетилхолина в гомогенатах исследованных структур мозга проводили биологическим методом, используя в качестве тест-объекта препарат спинной мышцы медицинской пиявки, как описано ранее [16]. Активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) анализировали по методу Г. Элмана и соавторов [17].

Достоверность различия исследуемых параметров оценивали с применением *t*-критерия Стьюдента. Все эксперименты проведены с соблюдением норм гуманного обращения с животными.

Результаты исследования и их обсуждение

В предварительной серии экспериментов нами было обнаружено, что введение крысам галоперидола в среднеэффективной дозе (0,32 мг/кг) вызывало стойкие двигательные нарушения (каталепсию) у 50% экспериментальных животных, а модуляция действия галоперидола кетамином (0,13 мг/кг) способствовала развитию каталепсии у 100% крыс. Другими словами, сочетанная блокада дофаминергической и глутаматергической систем способствовала усилению двигательных нарушений и позволяла получить состояние каталепсии у всех подопытных животных [2]. Следует добавить, что использованная доза кетамина составляет 1/10 от минимальной дозы препарата, вызывающей в эксперименте шаткость походки у крыс.

Выраженные двигательные нарушения, наступавшие у животных после введения галоперидола, сопровождалось изменениями показателей, характеризующих работу холинергической системы. Нами было обнаружено значимое ($p < 0,05$) снижение уровня связанного ацетилхолина как в стриатуме (на 70%), так и в гиппокампе (примерно на 50%), которое сопровождалось разнонаправленными изменениями активности АХЭ в этих структурах головного мозга. Так, было найдено уменьшение активности фермента в стриатуме и, напротив, повышение этого показателя в гиппокампе.

Введение блокатора NMDA-рецепторов, кетамина, на фоне действия нейролептика не вызывало дальнейшего изменения уровня ацетилхолина в стриатуме, в то время как в гиппокампе было отмечено еще большее снижение содержания этого нейромедиатора (в среднем в два раза по сравнению с действием одного галоперидола) на фоне увеличенной активности АХЭ. Следует отметить, что введение животным одного кетамина не приводило к заметным изменениям уровня ацетилхолина в стриатуме, но в гиппокампе наблюдалась тенденция к увеличению этого показателя. Обнаруженные различия в характере изменений содержания ацетилхолина и активности АХЭ в гиппокампе и стриатуме могут быть связаны с различной плотностью дофаминовых рецепторов D_2 -типа и NMDA-подтипа глутаматных рецепторов в этих структурах мозга.

Наши результаты исследования состояния холинергической системы в условиях выбранной модели двигательных нарушений позволили выделить два клинически идентичных, но биохимически отличающихся типа каталепсии: первый — обусловленный блокадой D_2 -рецепторов в области стриатума, второй — вызванный синергическим действием блокады дофамин- и глутаматергических рецепторов стриатума и гиппокампа, что указывает на взаимодействие лимбической и экстрапирамидной систем в организации патологического состояния.

Основное внимание в данной работе было обращено на исследование состояния свободнорадикальных процессов в условиях нарушения функционирования и взаимодействия дофаминергической и глутаматергической медиаторных систем. Блокирование дофаминовых рецепторов, как известно, приводит к накоплению нейромедиатора и ускорению расщепления его в моноаминоксидазной реакции, одним из побочных продуктов которой является супероксидный радикал. Образование активных форм кислорода происходит также и при спонтанном окислении дофамина, что может служить в качестве причины оксидативного стресса [2, 3].

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) рассматривается в настоящее время как важнейший свободнорадикальный процесс, отражающий быструю реакцию клеток на оксидативный стресс. Для сравнительной оценки интенсивности процессов ПОЛ

у экспериментальных животных нами использован комплекс показателей: определяли изменения уровня первичных (ДК и ТК) и конечных (ОШ) продуктов ПОЛ. Кроме того, анализировали количество малонового диальдегида (МДА), учитывая, что это соединение образуется не только в ходе ПОЛ, но и при свободнорадикальном окислении других веществ.

Полученные результаты (табл. 1) указывают, что двигательные нарушения после введения крысам галоперидола сопровождались изменениями интенсивности ПОЛ, которые были выражены в исследованных структурах мозга в разной степени. Наиболее существенные сдвиги найдены в стриатуме, для которого, как известно, характерна высокая плотность D_2 -рецепторов. В этой структуре мозга обнаружено накопление первичных продуктов ПОЛ: содержание диеновых конъюгатов увеличивалось на 30%, а триеновых — примерно в 1,5 раза; уровень конечного продукта ПОЛ (оснований Шиффа) возрастал в среднем на 63%. Значительное накопление малонового диальдегида в стриатуме после введения галоперидола также указывает на усиление свободнорадикального повреждения не только липидов, но и других веществ, в частности углеводов. В двигательной зоне коры найдено повышение количества только первичных продуктов ПОЛ. Обращает на себя внимание то, что в условиях эксперимента, проведенного нами, в гиппокампе удалось зарегистрировать некоторое накопление лишь конечных продуктов ПОЛ: количество оснований Шиффа возрастало в среднем на 28%; уровень МДА практически не менялся.

Таблица 1. Содержание продуктов ПОЛ в структурах мозга крыс после введения галоперидола или галоперидола в сочетании с кетамином ($M \pm S.E. M$; $n = 8$)

Показатели Условия опыта	ДК нмоль/мг ФЛ	ТК УЕ/мг ФЛ	ОШ УЕ/мг ФЛ	МДА нмоль/мг белка
<i>Кора больших полушарий</i>				
Контроль	1,57 ± 0,29	0,116 ± 0,014	83,26 ± 25,60	0,060 ± 0,005
Галоперидол	2,92 ± 0,35*	0,303 ± 0,028*	122,83 ± 21,59	0,087 ± 0,004*
Галоперидол + кетамин	2,71 ± 0,34	0,154 ± 0,013 ⁺	157,80 ± 22,47	0,090 [▼]
<i>Гиппокамп</i>				
Контроль	2,54 ± 0,21	0,153 ± 0,022	169,76 ± 23,10	0,077 ± 0,004
Галоперидол	2,14 ± 0,27	0,143 ± 0,031	218,80 ± 14,02*	0,076 ± 0,001
Галоперидол + кетамин	2,26 ± 0,08	0,191 ± 0,017 ⁺⁺	228,19 ± 33,61	0,076 [▼]
<i>Стриатум</i>				
Контроль	1,81 ± 0,11	0,097 ± 0,014	105,86 ± 12,89	0,050 ± 0,004
Галоперидол	2,36 ± 0,10*	0,149 ± 0,010*	172,48 ± 8,68*	0,102 ± 0,004*
Галоперидол + кетамин	2,61 ± 0,05 ⁺	0,137 ± 0,015	249,71 ± 18,08 ⁺	0,098 [▼]

П р и м е ч а н и е. Содержание ДК, ТК и ОШ рассчитано на 1 мг фосфолипидов. * — $p < 0,05$ — различия достоверны по отношению к контрольной группе животных; «⁺» — $p < 0,05$ — различия достоверны при сравнении группы животных, которым вводили галоперидол, с группой «галоперидол + кетамин». [▼] — единичные определения.

На фоне нарастающих двигательных нарушений при сочетанном действии галоперидола и кетамина также найдены отличия в выраженности изменений интенсивности ПОЛ в исследованных структурах мозга. Дополнительная блокада вызывала в стри-

туме этих животных некоторое усиление образования диеновых конъюгатов, сопровождающееся дальнейшим повышением уровня ОШ по сравнению со значениями, найденными после введения крысам одного галоперидола. В гиппокампе сочетанное введение галоперидола и кетамина приводило к некоторому возрастанию количества ТК на фоне высокого содержания оснований Шиффа. В коре больших полушарий, напротив, обнаружено снижение уровня ТК по сравнению с этим показателем в мозге животных, которым вводили только галоперидол.

Таким образом, результаты, полученные экспериментальным путем указывают на интенсификацию свободнорадикальных процессов (прежде всего процессов ПОЛ) в исследованных структурах мозга в условиях двигательных нарушений, вызванных как введением галоперидола, так и при сочетанном действии галоперидола и кетамина. Однако выраженность изменений показателей ПОЛ была различной в разных структурах мозга. В первую очередь изменения интенсивности процессов ПОЛ были характерны для стриатума и гиппокампа.

Возможным объяснением полученных данных является предположение о наличии одновременного вовлечения исследованных структур головного мозга в развитие свободнорадикальных процессов, о котором можно судить, анализируя отдельные стадии перекисидации липидов. По мере интенсификации процессов ПОЛ активируются и механизмы антиоксидантной защиты, что приводит к торможению начальных этапов ПОЛ с уменьшением уровня первичных продуктов (ДК и ТК), но сопровождается накоплением конечных продуктов — оснований Шиффа.

Вовлеченность клеток той или иной структуры мозга в эти процессы в значительной мере может определяться разной плотностью D_2 - и NMDA-рецепторов и различными биохимическими механизмами, которые запускаются при блокаде данных рецепторов. Кроме того, нельзя оставить без внимания и возможность изменений функционирования других медиаторных систем, участвующих в формировании двигательных нарушений; в первую очередь это относится к холинергической системе.

Важным фактором, который, несомненно, также влияет на интенсивность реакций ПОЛ, является специфика липидного состава каждого структурного образования мозга. Прежде всего, это относится к содержанию фосфолипидов и входящих в их структуру полиненасыщенных жирных кислот — основного субстрата в реакциях ПОЛ. К сожалению, в литературе имеются сведения о гетерогенности липидного спектра гомогенатов коры мозга или обогащенных фракций глиальных клеток и миелина [18], однако сведения о количественных характеристиках липидного профиля отдельных структурных образований, особенно небольших по размеру, практически отсутствуют.

Еще одной причиной различий в интенсивности ПОЛ в исследованных структурах мозга может быть отличие в мощности антиоксидантных систем. Например, известно, что черная субстанция (входящая в состав стриатума) характеризуется наиболее низкой активностью каталазы по сравнению с другими отделами мозга [19]. Учитывая это, представляло интерес определить активность одного из важнейших ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы (СОД) в структурах мозга в условиях блокады дофаминовых рецепторов D_2 -типа или при сочетанном действии галоперидола и кетамина.

Полученные результаты (табл. 2) показывают, что блокада D_2 -дофаминовых рецепторов, вызванная введением селективного антагониста галоперидола, не оказывала

заметного влияния на активность СОД; лишь в гиппокампе наблюдалась тенденция ($p < 0,1$) к увеличению активности фермента. При сочетанном действии галоперидола и кетамина выявлены разнонаправленные статистически значимые изменения активности СОД: в гиппокампе она оказалась ниже, а в коре мозга, напротив, заметно выше, чем после введения одного галоперидола. Эти результаты дают основание предположить, что блокада NMDA-глутаматных рецепторов является важным фактором, влияющим на ферменты антиоксидантной защиты в гиппокампе и коре мозга.

Таблица 2. Активность СОД ($\Delta E_{560}/\text{мг}$ белка) в структурах мозга крыс после введения галоперидола или галоперидола в сочетании с кетамином ($M \pm S. E. M$)

Структура	Контроль $n=6$	Галоперидол 0,32 мг/кг $n=6$	Галоперидол 0,32 мг/кг + кетамин 0,13 мг/кг $n=6$
Стриатум	52,3 ± 4,0	60,6 ± 5,8	60,0 ± 9,3
Гиппокамп	49,9 ± 5,7	55,1 ± 5,6	39,6 ± 2,2 * ^
Кора	51,4 ± 4,6	46,1 ± 4,8	61,0 ± 6,3^

Примечание. * — $p < 0,05$ — различия достоверны при сравнении с контролем; ^ — $p < 0,05$ различия достоверны при сравнении группы с введением галоперидола с группой «галоперидол + кетамин».

В то же время активность СОД в стриатуме в обеих экспериментальных группах была одинаковой и практически не отличалась от контрольных значений. Отсутствие изменений активности СОД в стриатуме, где был продемонстрирован нами (см. табл. 1) и другими авторами [1, 20] высокий уровень ПОЛ, побудило нас провести дополнительно сравнительный анализ активности фермента у животных, которым вводили галоперидол. Как уже упоминалось выше (см. разд. «Материалы и методы исследования»), галоперидол в дозе 0,32 мг/кг вызывает развитие двигательных нарушений в форме каталепсии примерно у половины экспериментальных животных. Поэтому в данной серии экспериментов мы разделили животных на две группы: 1) крысы, у которых после введения нейролептика не наступало каталепсии и 2) крысы с выраженной каталепсией. Полученные результаты приведены в табл. 3.

Таблица 3. Активность СОД ($\Delta E_{560}/\text{мг}$ белка) в структурах мозга крыс с наличием или отсутствием каталепсии после введения галоперидола ($M \pm S. E. M, n=6$)

Структура	Контроль	Галоперидол, 0,32 мг/кг Без каталепсии (группа 1)	Галоперидол, 0,32 мг/кг Наличие каталепсии (группа 2)	Изменение активности СОД в группе 2 по сравнению с контролем, %
Стриатум	52,3 ± 4,0	49,2 ± 8,6	71,9 ± 7,2*	+ 38%
Гиппокамп	49,9 ± 5,7	40,1 ± 2,4	70,0 ± 12,3*	+ 40%
Кора	51,4 ± 4,6	36,3 ± 4,2	55,9 ± 1,6*	+ 9%

* $p < 0,05$, различия достоверны при сравнении групп 1 и 2.

Результаты этой серии экспериментов позволили выявить специфику связи между активностью СОД в разных структурах мозга и выраженностью двигательных нарушений при введении животным одинаковой дозы нейролептика. Во всех исследованных структурах мозга животных, у которых инъекция галоперидола вызывала каталепсию, обнаружена значительно более высокая активность СОД по сравнению с крысами без каталепсии. При этом следует отметить, что полученные показатели активности СОД у животных 1-й и 2-й групп не выходили за пределы средних значений «обобщенной» группы крыс с введением нейролептика (см. табл. 2), а являлись ее подмножествами. Вопрос о том, является ли выявленное изменение активности СОД в структурах мозга маркером или необходимым условием, способствующим развитию двигательных нарушений, требует дальнейших исследований.

Кроме того, результаты данной серии опытов подтверждают существование некоторых региональных различий в активности СОД между исследованными структурами мозга: более высокая активность фермента обнаружена в стриатуме и гиппокампе, а минимальная — в коре мозга крыс, у которых после введения галоперидола развивались двигательные нарушения в форме каталепсии.

Анализируя всю совокупность полученных экспериментальных результатов и литературных данных, можно сделать заключение, что блокада D_2 -дофаминовых рецепторов селективным антагонистом галоперидолом вызывает интенсификацию перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует накопление продуктов свободнорадикального окисления. Наиболее значимыми были изменения в стриатуме, где обнаружено повышение содержания как первичных, так и конечных продуктов ПОЛ. Активность супероксиддисмутазы в коре, стриатуме и гиппокампе животных при действии галоперидола коррелировала с наличием или отсутствием двигательных нарушений (каталепсии).

Сочетанная блокада D_2 -дофаминовых и NMDA-глутаматных рецепторов усиливала двигательные нарушения на фоне увеличенной интенсивности процессов ПОЛ в стриатуме и несколько сниженной интенсивности ПОЛ в коре мозга. При этом обнаружено специфическое для каждой исследованной структуры мозга влияние на активность СОД: активность фермента не менялась в стриатуме, возрастала в коре мозга и, напротив, снижалась в гиппокампе по сравнению с показателями, найденными в мозге крыс после введения только галоперидола.

Результаты наших экспериментов позволили также выделить два клинически идентичных, но гетерогенных по биохимическим показателям варианта двигательных нарушений (каталепсии): первый обусловлен блокадой D_2 -дофаминовых рецепторов в области стриатума, второй — вызван синергическим действием блокады дофаминовых и NMDA-глутаматных рецепторов.

Литература

1. Дубинина Е. Е. Роль окислительного стресса при патологических состояниях нервной системы // Успехи функциональной нейробиологии / под. ред. С. А. Дамбиной и А. А. Арутюняна. СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2003. С. 285–301.
2. Andersen J. K. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? // Nature Reviews Neuroscience. 2004. Vol. 5. P. 18–25.
3. Dietrich-Muszalska A., Kontek B., Rabe-Jabłońska J. Quetiapine, olanzapine and haloperidol affect human plasma lipid peroxidation *in vitro* // Neuropsychobiology. 2011. Vol. 63. P. 197–201.

4. Cooper J. R., Bloom E. B., Roth R. H. The biochemical basis of neuropharmacology. New York: Oxford University Press, 2003. 405 p.
5. Dovedova E. L., Monakov M. Y. Effect of Haloperidol on the activity of cholinergic system of the rat brain cortical and striatal structures *in vivo* // Neurochem. Res. 1996. Vol. 21, N 3. P. 387–388.
6. Positron emission tomographic analysis of central D-1 and D-2-dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine — relation to extrapyramidal side effects / Farde L., Nordstrom A.-L., Wiesel F.-A., Pauli S., Halldin C., Sedvall G. // Arch. Gen. Psychiatry. 1992. Vol. 49. P. 538–544.
7. Farde L., Hall H., Ehrine E., Sedvall G. Quantitative analysis of D-2-dopamine receptor binding in the living human brain by PET // Science. 1986. Vol. 231. P. 258–261.
8. Carlsson M., Carlsson A. Interaction between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia — implications for schizophrenia and Parkinson's disease // Trends Neurosci. 1990. Vol. 13. P. 272–276.
9. Moore R. Y. Organization of midbrain dopamine systems and the pathophysiology of Parkinson's disease // Parkinsonism Relat. Disord. 2003. Vol. 9, suppl. 2. P. 65–71.
10. Folch J., Lees M., Sloane-Stanly G. M. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem. 1957. Vol. 226, N 1. P. 497–509.
11. Bartlett G. Phosphorous assay in column chromatography // J. Biol. Chem. 1959. Vol. 234. P. 466–473.
12. Шведова А. А., Полянский Н. Б. Метод определения конъюгатов гидроперекисей липидов в экстрактах из тканей // Исследование синтетических и природных антиоксидантов *in vivo* и *in vitro* / под ред. Е. Б. Бурлаковой. М.: Наука, 1992. С. 74–75.
13. Bidlack W. R., Tappel A. L. Fluorescent products of phospholipids during lipid peroxidation // Lipids. 1973. Vol. 8, N 4. P. 203–207.
14. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с ТБК // Лаб. дело. 1988. № 11. С. 41–43.
15. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации. СПб., 2005. 208 с.
16. Влияние дофаминэргической и глутаматной систем на выброс ацетилхолина и активность ацетилхолинэстеразы в стриатуме и гиппокампе крыс в условиях экспериментального паркинсонизма / Дагаев С. Г., Соловьева Н. Е., Кубарская Л. Г., Филько О. А., Храброва А. В., Сапоцкий В. И., Либин Л. Я. // Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга: матер. Всерос. конф. с междунар. участием. М.: Изд-во Икар, 2005. С. 110–113.
17. Ellmann G. L., Courtney K. D., Andress V., Fcatherstone R. M. A new and rapid colorimetric determination of activity acetylcholinesterase // Biochem. Pharmacol. 1961. Vol. 7, N 2. P. 88–95.
18. Benjamins J. A., Hajra A. K., Agranoff B. W. Lipids // Basic Neurochemistry / ed. by G. J. Sigel, R. W. Albers, S. T. Brady, D. L. Price. New York: Acad. Press, 2006. P. 33–49.
19. Болдырев А. А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона // Усп. физиол. наук. 2003. Т. 34. С. 21–34.
20. Haloperidol- and clozapine-induced oxidative stress in the rat brain / Polydoro M., Schröderb N., Noemia M., Limab M. F., Caldanab D. C., Brombergb L., Roeslerc R., Dal-Pizzola F. // Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 2004. Vol. 78. P. 751–756.

Статья поступила в редакцию 15 марта 2012 г.