

УДК 616-092.11

ЗАКОНОМЕРНОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Орлов В.А.*ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова» Минздрава России, Москва, email: patfppov@rambler.ru*

Оксидантный стресс – состояние, возникающее в результате нарушения баланса между токсичными активными формами кислорода и антиоксидантными системами организма. В настоящее время предполагается роль оксидантного стресса в патофизиологии шизофрении, в частности, наблюдается оксидантное повреждение липидов, белков и ДНК, с нарушением жизнеспособности и функционирования клеток, что может вносить вклад в прогрессирующее течение заболевания. Основными маркерами оксидантного стресса являются малоновый диальдегид и реактивные субстанции тиобарбитуровой кислоты. С другой стороны, потенциальная токсичность свободных радикалов уравнивается цитопротекторными антиоксидантными ферментами, ограничивающими степень повреждения, такими как супероксиддисмутаза и каталаза. Однако сообщения об уровне маркеров оксидантного стресса при шизофрении противоречивы, различные авторы указывают как на повышение, так и на снижение уровней отдельных маркеров оксидантного стресса и антиоксидантных систем, в то время как другие исследователи не обнаруживают значимых изменений по сравнению с контрольными группами.

Ключевые слова: шизофрения, маркеры, оксидантный стресс

FREE-RADICAL PROCESSES IN SCHIZOPRENIA

Orlov V.A.*GBOU VPO «First Moscow State Medical University I.I. Sechenov» Health Ministry of Russia, Moscow, email: patfppov@rambler.ru*

Oxidative stress is the condition arising from imbalance between toxic reactive oxygen species and antioxidant systems. Current studies suggest that oxidative stress plays a role in schizophrenia pathology, in particular, oxidative damage to lipids, proteins, and DNA leading to impairment of cell viability and function, which may subsequently account for the deteriorating course of the illness. The main markers of oxidative stress include malondialdehyde. On the other side, the potential toxicity of free radicals is counteracted by a number of cytoprotective antioxidant enzymes that limit the damage, such as superoxide dismutase and catalase. However, the reports regarding the status of oxidative stress markers schizophrenia are very inconsistent, with various authors stating both increased and decreased activities of the main antioxidant enzymes, while others did not observe any significant modifications, as compared to control groups.

Keywords: Schizophrenia, markers, oxidative stress

Шизофрения – тяжелое хроническое инвалидизирующее заболевание, распространенность которого в мире составляет около 1% [21]. Основная гипотеза этиологии шизофрении заключается в том, что различные комбинации множества генов, каждый из которых вносит свой небольшой вклад, взаимодействуют между собой, а также со стимулами внешней среды, оказывая влияние на развитие головного мозга как на ранних, так и на поздних стадиях [2, 16]. Несмотря на то, что конкретный механизм, лежащий в основе патогенеза шизофрении, остается невыясненным, оксидантный стресс, являющийся следствием нарушения контроля процессов окисления-восстановления, представляет собой привлекательную гипотезу, по крайней мере, частично объясняющей патофизиологию шизофрении [5, 29].

Патофизиологические характеристики оксидантного стресса

Оксидантный стресс возникает, если клеточные механизмы антиоксидантной за-

щиты не способны уравнивать и контролировать экзогенные активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота (АФА), образующиеся в результате нормального окислительного метаболизма, или в результате прооксидантного воздействия внешней среды [9]. Головной мозг особенно подвержен оксидантному повреждению [17], учитывая относительно небольшое количество антиоксидантных систем и высокое содержание ионов металлов (например, железа, цинка, меди и марганца), которые могут служить катализаторами образования АФК/АФА. Головной мозг потребляет более 20% кислорода, поступающего в организм, при этом составляя лишь 2% всей массы тела [9].

Оценка оксидантного статуса при шизофрении

Для количественной оценки антиоксидантной защиты при шизофрении наиболее часто используются ферменты антиоксидантной системы, такие как SOD (супероксиддисмутаза), глутаматпероксидаза и САТ

(каталаза), а также уровни витаминов Е и С [4, 10]. В то время как большинство исследований сообщают о снижении антиоксидантной защиты у пациентов с шизофренией [8], некоторые исследования сообщают о получении противоположных результатов [26]. Полученные расхождения могут быть связаны с несколькими факторами, такими как различия в методиках измерения, в исследованном материале, воздействии нейрорептиков, включении в исследование пациентов на различных стадиях заболевания, различия этиологии заболевания и этнического происхождения, образа жизни и характера питания [4].

Уровни антиоксидантных ферментов могут быть низкими на самых ранних стадиях психотических расстройств, дальнейшие изменения могут зависеть, с одной стороны от типа лекарственного препарата, тяжести психопатологии или средовых факторов [23]. С другой стороны, предполагается, что снижение антиоксидантной защиты, вероятно, существует у пациентов, получающих постоянное лечение нейрорептиками [7]. Результаты исследований также указывают на вероятное отсутствие прямого влияния галоперидола или других нейрорептиков на антиоксидантные ферменты, а также на то, что выраженность симптоматики может оказывать влияние на их активность, в частности, это касается SOD и глутаматпероксидазы [27].

В целом, результаты большинства исследований подтверждают, что при шизофрении имеют место оксидантный стресс и оксидантное повреждение на ранних стадиях заболевания и у пациентов, никогда не получавших психотропных препаратов, а также у пациентов, получавших лечение или постоянно принимающих нейрорептики [8].

Значительное внимание уделяется определению биомаркеров перекисного окисления липидов при шизофрении [6]. Наиболее распространенным маркером перекисного окисления липидов при шизофрении являются реактивные субстанции тиобарбитуровой кислоты (TBARS). Метод подвергался значительной критике в связи с его низкой специфичностью, однако он продолжает являться приемлемым и широко применяется исследователями для оценки перекисного окисления липидов [28]. Результаты современного мета-анализа [14] не снижают уровня доверия к этому показателю, по крайней мере, в рамках исследований при шизофрении. Рекомендуется также использовать такие показатели, как уровень ненасыщенных альдегидов, таких как 4-гидрокси-2-ноненал (HNE) и акролеин, а также изопропанов, выдыхаемых углево-

дородных соединений, а также продуктов ферментативного перекисного окисления арахидоновой кислоты, таких как тромбосан В2 и его метаболита 11-дегидротромбосана В2 [11].

Гомоцистеин также предлагают в качестве потенциального биомаркера оксидантного стресса при шизофрении [1]. Вредоносное действие гомоцистеина связано с образованием активных форм в процессе его катаболизма, которые способны окислять липиды мембран и белки, включая ферменты. Предполагается, что гомоцистеин может оказывать значительное влияние на развитие и клинические проявления шизофрении [12].

Исследования повреждения ДНК могут также дать дополнительную информацию в качестве проспективного показателя канцерогенности и мутагенного потенциала. При посмертном исследовании у пациентов с шизофренией в области гиппокампа отмечалось повышение уровня 8-гидрокси-2-деоксигуанозина, возникающее вследствие повреждения ДНК [19]. По данным Halliwell V. et al., измерение 8-гидрокси-2-деоксигуанозина является наиболее распространенным методом оценки повреждения ДНК, хотя возможно получение артефактов, связанных с изоляцией, препаратацией и анализом ДНК [15].

Кроме того, для оценки оксидантного статуса у больных шизофренией используются и менее специфичные маркеры, такие как общий оксидантный и антиоксидантный статус плазмы (TOS и TAS, соответственно), а также индекс оксидантного стресса (OSI), представляющий собой соотношение TOS и TAS [20].

Особенности показателей оксидантного стресса в зависимости от характеристики течения заболевания

Существующие на сегодняшний день данные демонстрируют, что потенциальными биомаркерами при шизофрении могут являться свойства эритроцитов, антиоксидантная активность, ферменты гидролиза липидов, такие как фосфолипаза А2, а также фосфолипидный состав и жирные кислоты. Указанные показатели не только различаются у пациентов с преимущественно продуктивной или негативной симптоматикой, но и обнаруживают корреляцию с выраженностью симптомов [Ponizovsky A.M., Barshtein G., Bergelson L.D., 2003]. Повышенные уровни малонового диальдегида (МДА) и сниженные уровни полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) обнаруживаются у пациентов с негативными симптомами, указывая на более выраженное

оксидантное повреждение в этой группе пациентов. Кроме того, повышение агрегации эритроцитов, образования O_2 - и уровня белка S100 B, а также снижение активности глутатионпероксидазы связаны с негативными симптомами [24]. С другой стороны, продуктивная симптоматика обнаруживала корреляцию с повышением уровня супероксиддисмутазы [8].

Антиоксидантный статус и перекисное окисление липидов исследовались у пациентов с различными типами шизофрении, включая дезорганизованную, параноидную и резидуальную шизофрению (по DSM-IV) [3]. Было обнаружено, что общий антиоксидантный ответ был выше при параноидной шизофрении, по сравнению с дезорганизованной, резидуальной или недифференцированной шизофренией [25]. Активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы была значительно ниже при параноидной и резидуальной шизофрении, по сравнению с дезорганизованным типом и контрольной группой, в то время как повышение активности каталазы отмечалось во всех группах. Уровень супероксиддисмутазы был выше в группе резидуальной шизофрении, по сравнению с параноидной шизофренией. Группа пациентов с резистентной к терапии шизофренией обнаруживали высокий уровень перекисного окисления липидов и нейронального повреждения, по сравнению с нерепрактерными к лечению пациентами [18]. Gamma C.S. et al. исследовали влияние клинического течения шизофрении в соответствии с классификацией DSM-IV на показатели оксидантного стресса. По сравнению с группой дезорганизованной шизофрении, более высокий уровень TBARS был связан с более выраженными симптомами заболевания [13].

Таким образом, в настоящее время растет объем данных, демонстрирующих участие оксидантного стресса в патогенезе шизофрении. Потенциальные механизмы включают генетическую предрасположенность, метаболизм катехоламинов, а также критическое окружение в ЦНС (глутамат, железо, склонные к окислению жирные кислоты). Лечение нейролептиками, особенно типичными нейролептиками, также вносит вклад в развитие оксидантного стресса.

Таким образом, оксидантный стресс при шизофрении можно оценивать с использованием широкого спектра биомаркеров, однако в настоящее время не разработано специфических биомаркеров, неинвазивных методов получения образцов, стабильных в биологических материалах маркеров.

Предполагается, что измерение показателей в крови может отражать оксидантный статус в ЦНС и может быть клинически использовано для выявления пациентов с высоким риском развития нежелательных побочных реакций. Существуют указания на то, что по уровню биомаркеров можно дифференцировать различные типы шизофрении, выраженность продуктивной и негативной симптоматики, что в будущем может позволить разработать методы диагностики и прогнозирования течения заболевания на основании биомаркеров оксидантного стресса в крови пациентов. Также большое значение имеют попытки уменьшения оксидантного стресса и лекарственной экстрапирамидной симптоматики, повышения эффективности лечения путем добавления к традиционной терапии различных антиоксидантов.

Список литературы

1. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Абрамова Л.И. Гены, связанные с метаболизмом гомоцистеина, и функция внимания у больных шизофренией и шизоаффективным психозом // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – № 6. – С. 86–89.
2. Ахмерова И.Ю. Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование шизофрении в Республике Башкортостан: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2012. – 16 с.
3. Колесниченко Е.В., Вильянов В.Б. Особенности перекисного окисления липидов и нейротрофической регуляции при параноидной шизофрении // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 81–83.
4. Колесниченко Е.В., Вильянов В.Б., Захарова Н.Б. Исследование показателей перекисного окисления липидов и Fas-зависимого апоптоза у больных шизофренией // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: Материалы международной конференции. – М., 2006. – С. 40.
5. Наумова А.И. Влияние позитивной и негативной симптоматики больных параноидной шизофренией на показатели, характеризующие окислительный стресс. Всероссийская 70-я итоговая научная студенческая конференция им. Н.И. Пирогова (Томск, 16–18 мая 2011 г.): сборник статей // под ред. В.В. Новицкого, Л.М. Огородовой. – Томск: Сибирский государственный медицинский университет. – 2011. – С. 67–68.
6. Рачкаускас Г.С. Уровень перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы при различных формах шизофрении // Врачебное дело. – 1998. – №5. – С. 92–93.
7. Altuntas I., Aksoy H., Coskun I. Erythrocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities, and malondialdehyde and reduced glutathione levels in schizophrenic patients // Clin. Chem. Lab. Med. – 2000. – №38(12). – P. 1277–1281.
8. Ben Othmen L., Mechri A., Fendri C. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2008. – №32(1). – P. 155–159.
9. Berg D., Youdim MB, Riederer P. Redox imbalance // Cell Tissue Res. – 2004. – №318(1). – P. 201–213.
10. Dadheech G., Mishra S., Gautam S. Oxidative stress, alpha-tocopherol, ascorbic acid and reduced glutathione status in schizophrenics // Indian J. Clin. Biochem. – 2006. – №21(2). – P. 34–38.

11. Dietrich-Muszalsk A., Olas B. Isoprostenes as indicators of oxidative stress in schizophrenia // *World J. Biol. Psychiatry*. – 2007. – P. 1–7.

12. Dietrich-Muszalska A., Olas B., Glowacki R. Oxidative / nitrative modifications of plasma proteins and thiols from patients with schizophrenia // *Neuropsychobiology*. – 2009. – №59(1). – P. 1–7.

13. Gama C.S., Salvador M., Andreatza A.C. Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenic males // *Neurosci. Lett.* – 2008. – №433(3). – P. 270–273.

14. Grignon S., Chianetta J.M. Assessment of malondialdehyde levels in schizophrenia: a meta-analysis and some methodological considerations // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2007. – №31(2). – P. 365–369.

15. Halliwell B. Why and how should we measure oxidative DNA damage in nutritional studies? How far have we come? // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – №72. – P. 1082–1087.

16. Jaaro-Peled H., Hayashi-Takagi A., Seshadri S. Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1-ErbB4 and DISC1 // *Trends Neurosci.* – 2009. – №32. – P. 485–495.

17. McQuillen PS, Ferriero DM. Selective vulnerability in the developing central nervous system // *Pediatr. Neurol.* – 2004. – №30. – P. 227–235.

18. Medina-Hernandez V., Ramos-Loyo J., Luquin S. Increased lipid peroxidation and neuron specific enolase in treatment refractory schizophrenics // *J. Psychiatr. Res.* – 2007. – №41(8). – P. 652–658.

19. Nishioka N., Arnold S. Evidence of oxidative DNA damage in the hippocampus of elderly patients with chronic schizophrenia // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2004. – №12(2). – P. 167–175.

20. Pazvantoglu O., Selek S., Okay I.T. Oxidative mechanisms in schizophrenia and their relationship with illness subtype and symptom profile // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2009. – №63(5). – P. 693–700.

21. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2007. – №64. – P. 19–28.

22. Ponizovsky A.M., Barshtein G., Bergelson L.D. Biochemical alterations of erythrocytes as an indicator of mental disorders: an overview // *Harv. Rev. Psychiatry*. – 2003. – №11(6). – P. 317–332.

23. Ranjekar P.K., Hinge A., Hegde M.V. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients // *Psychiatry Res.* – 2003. – №121(2). – P. 109–122.

24. Sarandol A., Kirli S., Akkaya C. Oxidative-antioxidative systems and their relation with serum S100 B levels in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2007. – №31(6). – P. 1164–1169.

25. Strassnig M., Singh Brar J., Ganguli R. Dietary fatty acid and antioxidant intake in community-dwelling patients suffering from schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2005. – №76(2–3). – P. 343–351.

26. Surapaneni K. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in schizophrenic patients // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2007. – №1(2). – P. 39–44.

27. Yao J.K., Reddy R., van Kammen D.P. Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia. *Psychiatry Res.* – 2000. – №97(2–3). – P. 137–151.

28. Young J., McKinney S., Ross B. Biomarkers of oxidative stress in schizophrenic and control subjects Prostaglandins Leukot/ Essent. Fatty Acids. – 2007. – №76. – P. 73–85.

29. Zhang M, Zhao Z, He L. A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia // *Sci China Life Sci.* – 2010. – №53. – P. 112–124.

References

1. Alfimova M.V., Golimbet V.E., Abramova L.I. Geny, svjazannye s metabolizmom gomocisteina, i funkcija vnimanija u bolnykh shizofreniej i shizoaffektivnym psikhozom // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010. T. 110. no. 6. pp. 86–89.

2. Akhmerova I.Ju. Kliniko-ehpidemiologicheskoe i molekularno-geneticheskoe issledovanie shizofrenii v Respublike Bashkortostan. avtoref. dis. kand. med. nauk. Chuvashija, 2012–16 p.

3. Kolesnichenko E.V., Viljanov V.B. Osobennosti perekisnogo okislenija lipidov i nejrotroficheskoi reguljacii pri paranoidnoj shizofrenii // *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2008. no. 3. pp. 81–83.

4. Kolesnichenko E.V., Viljanov V.B., Zakharova N.B. Issledovanie pokazatelej perekisnogo okislenija lipidov i Fas-zavisimogo apoptoza u bolnykh shizofreniej // *Biologicheskie osnovy individualnoj chuvstvitel'nosti k psichotropnym sredstvam: Materialy mezhdunarodnoj konferencii*. M., 2006. pp. 40.

5. Naumova A.I. Vlijanie pozitivnoj i negativnoj simptomatiki bolnykh paranoidnoj shizofreniej na pokazateli, kharakterizujushhie okislitel'nyj stress. Vserossijskaja 70-ja itogovaja nauchnaja studencheskaja konferencija im. N.I. Pirogova (Tomsk, 16-18 maja 2011 g.): sbornik statej // pod red. V.V. Novickogo, L.M. Ogorodovojj. – Tomsk: Sibirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet. 2011. pp. 67–68.

6. Rachkauskas G.S. Uroven perekisnogo okislenija lipidov i sostojanie antioksidantnoj sistemy pri razlichnykh formakh shizofrenii // *Vrachebnoe delo*. 1998. no. 5. pp. 92–93.

7. Altuntas I., Aksoy H., Coskun I. Erythrocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities, and malondialdehyde and reduced glutathione levels in schizophrenic patients // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000. no. 38(12). pp. 1277–1281.

8. Ben Othmen L., Mechri A., Fendri C. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008. no. 32(1). pp. 155–159.

9. Berg D, Youdim MB, Riederer P. Redox imbalance // *Cell Tissue Res.* 2004. no. 318(1). pp. 201–213.

10. Dadheech G., Mishra S., Gautam S. Oxidative stress, al-phatocopherol, ascorbic acid and reduced glutathione status in schizophrenics // *Indian J. Clin. Biochem.* 2006. no. 21(2). pp. 34–38.

11. Dietrich-Muszalsk A., Olas B. Isoprostenes as indicators of oxidative stress in schizophrenia // *World J. Biol. Psychiatry*. 2007. pp. 1–7.

12. Dietrich-Muszalska A., Olas B., Glowacki R. Oxidative/ nitrative modifications of plasma proteins and thiols from patients with schizophrenia // *Neuropsychobiology*. 2009. no. 59(1). pp. 1–7.

13. Gama C.S., Salvador M., Andreatza A.C. Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenic males // *Neurosci. Lett.* 2008. no. 433(3). pp. 270–273.

14. Grignon S., Chianetta J.M. Assessment of malondialdehyde levels in schizophrenia: a meta-analysis and some methodological considerations // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2007. no. 31(2). pp. 365–369.

15. Halliwell B. Why and how should we measure oxidative DNA damage in nutritional studies? How far have we come? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. no. 72. pp. 1082–1087.

16. Jaaro-Peled H, Hayashi-Takagi A, Seshadri S. Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1-ErbB4 and DISC1 // *Trends Neurosci.* 2009. no. 32. pp. 485–495.

17. McQuillen PS, Ferriero DM. Selective vulnerability in the developing central nervous system // *Pediatr. Neurol.* 2004. no. 30. pp. 227–235.

18. Medina-Hernandez V., Ramos-Loyo J., Luquin S. Increased lipid peroxidation and neuron specific enolase in

- treatment refractory schizophrenics // *J. Psychiatr. Res.* 2007. no. 41(8). pp. 652-658.
19. Nishioka N., Arnold S. Evidence of oxidative DNA damage in the hippocampus of elderly patients with chronic schizophrenia // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2004. no. 12(2). pp. 167-175.
20. Pazvantoglu O., Selek S., Okay I.T. Oxidative mechanisms in schizophrenia and their relationship with illness subtype and symptom profile // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009. no. 63(5). pp. 693-700.
21. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007. no. 64. pp. 19-28.
22. Ponizovsky A.M., Barshtein G., Bergelson L.D. Biochemical alterations of erythrocytes as an indicator of mental disorders: an overview // *Harv. Rev. Psychiatry.* 2003. no. 11(6). pp. 317-332.
23. Ranjekar P.K., Hinge A., Hegde M.V. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients // *Psychiatry Res.* 2003. no. 121(2). pp. 109-122.
24. Sarandol A., Kirli S., Akkaya C. Oxidative-antioxidative systems and their relation with serum S100 B levels in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2007. no. 31(6). pp. 1164-1169.
25. Strassnig M., Singh Brar J., Ganguli R. Dietary fatty acid and antioxidant intake in community-dwelling patients suffering from schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2005. no. 76(2-3). pp. 343-351.
26. Surapaneni K. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in schizophrenic patients // *J. Clin. Diagn. Res.* 2007. no. 1(2). pp. 39-44.
27. Yao J.K., Reddy R., van Kammen D.P. Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 2000, 97(2-3), 137-151.
28. Young J., McKinney S., Ross B. Biomarkers of oxidative stress in schizophrenic and control subjects *Prostaglandins Leukot // Essent. Fatty Acids.* 2007. no. 76. pp. 73-85.
29. Zhang M, Zhao Z, He L. A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia // *Sci China Life Sci.* 2010. no. 53. pp. 112-124.

Рецензенты:

Румянцева С.А., д.м.н., профессор кафедры неврологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России, г. Москва;

Ступин В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 23.07.2012.