

МЕДЬСОДЕРЖАЩИЕ БЕЛКИ МОЗГА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ
В ЭТИОЛОГИИ ШИЗОФРЕНИИ

НАЛБАНДЯН Р. М.

Институт биохимии АН АрмССР, Ереван

Анализируются «медные» концепции шизофрении. Рассмотрены свойства нейрокупрена, основного медьсодержащего белка мозга, обладающего вазодилатационными свойствами. Этот белок способен связывать катехоламины и взаимодействовать с ними по окислительно-восстановительному пути. Обсуждается роль нейрокупрена в этиологии шизофрении.

Двадцатый век характеризуется резким ростом не только сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваний, но и психических, среди которых основное место занимает шизофрения. Достаточно отметить, что более половины коек в психиатрических больницах занято больными с диагнозом «шизофрения». Этой болезнью в настоящее время болеют около 20 млн. человек, представителей всех человеческих рас. Несмотря на некоторые успехи в лечении, связанные, главным образом, с применением нейролептиков, число заболеваний шизофренией во всем мире продолжает расти,—в развитых странах ею болеет до 2% населения.

Болезнь поражает человека в расцвете творческих сил, вследствие чего общество несет огромные потери. Поэтому во многих странах в последние годы резко увеличены ассигнования на изучение шизофрении. Например, только за последние 5 лет в США расходы на исследовательскую работу по шизофрении составили более 100 млн. долларов.

В терапии шизофрении еще не достигли таких впечатляющих успехов, как в последние годы в лечении сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Одна из основных причин этого в том, что до сих пор не разработаны более или менее адекватные модели для изучения этого заболевания.

Этиология шизофрении. Вопрос о природе дефектов при шизофрении задается вот уже более 60 лет, однако этиология этого заболевания все еще не установлена. Время от времени на очередном нейрохимическом конгрессе или в каком-либо из многочисленных журналов нейрохимического профиля можно услышать или прочитать сооб-

щения об открытии «субстанции», ответственной за шизофрению, или об обнаружении некоторых, часто весьма незначительных, метаболических отклонений при этой болезни. Однако большинство этих гипотез и экспериментальных данных не выдерживало проверки временем. Обзор ранних представлений об этиологии шизофрении был приведен нами ранее [1], а современное состояние многих из этих гипотез рассмотрено в недавнем обзоре [2]. Большинство исследователей в настоящее время, по-видимому, отказалось от распространенной ранее точки зрения на шизофрению как чисто генетическое заболевание, хотя многие и сегодня полагают, что генетические факторы играют какую-то предрасполагающую роль [3]. Определенное значение в этиологии заболевания придается характеру питания [4, 5]. В целом, однако, вопрос о влиянии среды обитания, факторов питания, в частности влияния различных микроэлементов, еще плохо изучен [6]. В последние годы значительное распространение получила вирусная теория этиологии шизофрении [7—11]. Имеется много вирусов, относящихся к нейротропным, то есть инфицирующим нервную ткань. Ряд вирусов типов herpes, polio, rabies, zoster атакует отдельные, иногда очень небольшие, участки мозга. Цитомегаловирус (ЦМВ), относящийся к вирусам herpes, инфицирует лимбическую систему мозга, которая подвергается изменениям при шизофрении. Имеющиеся данные показывают, что уровень антител ЦМВ у больных шизофренией значительно выше, чем в контроле. ЦМВ может инфицировать мозг человека еще в зародышевом состоянии, оставаясь в неактивной форме многие годы, даже десятилетия. Таким образом, вирус атакует плод очень рано, еще в первые месяцы беременности. Вирусная теория шизофрении привлекает внимание своей способностью объяснять многие установленные факты, такие как зависимость частоты заболевания от уровня жизни и времени года рождения, сезонные обострения заболевания, переход болезни в хроническую форму и т. д. Данные новейших диагностических подходов, например компьютерной томографии, указывают на увеличение при шизофрении по сравнению с нормой «пазух» в мозгу, заполненных ЦБЖ, которые, вероятно, являются следствием инфицирования мозга вирусом. Не случайно изучению ЦМВ как возможного этиологического агента при шизофрении и анализу возможности использования антител к ЦМВ для борьбы с этим заболеванием посвящаются специальные симпозиумы [11]. Окончательное доказательство вирусной этиологии шизофрении может резко изменить стратегию поиска эффективных подходов для терапии этого заболевания. С этой целью прежде всего представляется важным выявить все звенья взаимодействия вируса с клеточными структурами НС, и в частности, с дофаминовыми рецепторами (см. ниже).

Нейрохимические концепции шизофрении. Независимо от того, какая из теорий этиологии шизофрении верна, с точки зрения нейрохимии очевидно, что наблюдающиеся при этом заболевании изменения

поведения, восприятия, настроения, познавательной способности и т. д. в конечном счете отражают происходящие при шизофрении изменения в синапсах, то есть нейрохимически болезнь прежде всего отражается в изменении процессов в синапсах. Первый вопрос, который возникает в связи с этим выводом, состоит в том, какие синапсы и нейромедиаторы оказываются вовлеченными в патологический процесс при шизофрении. Острые споры вокруг этих проблем еще не окончены. Тем не менее, большинство исследователей придерживается мнения, что нарушения происходят в ДА-ергической и (или) норадренергической системах. В пользу этих концепций обычно приводят следующие факты: 1. Нейролептики блокируют дофаминовые рецепторы, в частности D-2 рецепторы, причем во многих случаях наблюдается корреляция эффективности блокирования с симптоматическим эффектом нейролептиков [12]. 2. Ряд соединений (амфетамин, β -фенилэтиламин, метилфенилат, L-ДОФА, диметилтриптамин) при введении людям вызывают психозы, симптоматика которых напоминает шизофрению. Оказалось, что все эти соединения либо увеличивают содержание дофамина в мозгу, либо стимулируют его сборачиваемость и выделение [13]. 3. Однако нарушения в ДА-ергической системе не способны объяснить всех симптомов заболевания [14], в частности таких, как аутизм, отсутствие мотивации, которые могут быть обусловлены дефицитом норадреналина. Принятие этой концепции влечет за собой предположение, что болезнь может быть обусловлена дисбалансом между норадреналином и его предшественником дофамином. 4. В патологии шизофрении могут вовлекаться только системы, взаимодействующие с ДА-ергическими путями. К ним, помимо адренергической, относятся также ГАМК-ергическая и эндорфинная системы. Действительно, сообщалось об улучшении состояния больных под влиянием анорморфина, пропроналола, налоксона, γ -эндорфина и γ -оксимасляной кислоты [15—19]. 5. Наконец, обмен дофамина тесным образом связан с метаболизмом меди, а её значение в патологии шизофрении уже давно установлено [20]. Этому вопросу посвящен и недавно написанный критический обзор Bowman, Lewis [21].

Медный статус организма и содержание дофамина в мозгу. Уже одно только рассмотрение путей метаболизма дофамина показывает, что его уровень зависит от активности ряда медьсодержащих ферментов (рисунк). Когда уровень меди высок, насыщенность этих ферментов медью также высока, и, следовательно, их активность максимальна. При высоком уровне меди часть тирозина, являющегося предшественником дофамина, окисляется медьсодержащим ферментом тирозиназой. Тем самым снижается количество дофамина. Кроме того, ДОФА-декарбокслеаза сильно ингибируется медью. Поэтому снижается также синтез дофамина из ДОФА.

В свою очередь, распад дофамина, помимо флавиновых аминоксидаз, катализируется медьсодержащей аминоксидазой и медьсодержащей о-дифенолоксидазой. Дофамин используется для синтеза нор-

адреналина также при помощи медьсодержащего фермента—дофамин- β -гидроксилазы. Таким образом, при высоком уровне меди ингибируются процессы образования дофамина и увеличивается активность и степень его утилизации.

Итак, высокий уровень меди должен приводить к понижению стационарной концентрации дофамина в мозгу. Очевидно также обратное положение—следствием дефицита меди в мозгу должно быть увеличение уровня дофамина в мозгу. Если шизофрения связана с высоким уровнем дофамина, то концепция предполагает, что в качестве общего подхода к терапии необходимо создавать условия для повышения уровня меди в мозгу. Между тем, не все имеющиеся экспериментальные результаты укладываются в столь однозначную схему. Так, об-

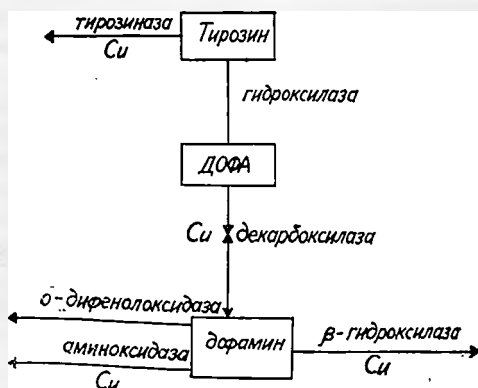


Рис. Участие меди в процессах образования и распада дофамина

наружилось, что у крыс дефицит меди приводит не к увеличению, а к уменьшению на 30% содержания дофамина и норадреналина, хотя не во всех участках мозга наблюдаются аналогичные изменения этих аминов [22]. Известно, что хронический дефицит меди обычно приводит к снижению уровня всех медьсодержащих ферментов [23]. Далее, по крайней мере некоторые больные шизофренией, по-видимому, имеют не пониженный, а повышенный уровень меди в мозгу, и терапия некоторыми нейролептиками приводит к дальнейшему повышению её уровня [21, 24]. Для больных шизофренией характерно также повышенное содержание меди в волосах [25]. В то же время в СМЖ больных оно ниже, чем в норме [26]. В хронической форме содержание меди в СМЖ больных также ниже [27]. Хотя не все эти данные находят разумное объяснение, они указывают на возможное значение меди в этиологии шизофрении. Статус меди в организме чаще всего характеризуется уровнем в плазме кислого медьсодержащего гликопротеида—церулоплазмину, содержащего почти 90% меди плазмы. Неоднократно было показано, что при шизофрении содержание

церулоплазмину увеличивается по сравнению с нормой. Сам по себе этот факт уже давно сомнений не вызывает, поскольку он продемонстрирован в общей сложности более чем на 10 тыс. больных, принадлежащих ко всем расам и живущим на пяти континентах. Однако его интерпретация различными исследователями далеко не однозначна. Некоторые из них полагают, что повышенный уровень церулоплазмину является причиной шизофрении, тогда как другие считают его следствием заболевания. В первом случае логика подхода к терапии представляется простой—нужно удалить избыточное количество меди, связанной с церулоплазмином. Действительно, терапия хелаторами, и в частности пенициламином, а также содержание на диете с пониженным содержанием меди приводила к значительному улучшению состояния больных [28]. С другой стороны, предполагалось, что повышение уровня церулоплазмину может приводить к развитию симптомов заболевания шизофренией по той причине, что церулоплазмин способен окислять ряд биогенных аминов, среди них такие, продукты окисления которых обладают галлюциногенными свойствами (например, норадренехром). Согласно этому представлению подавление оксидазной активности церулоплазмину (в том числе хелаторами меди)—путь терапии заболевания. Многие нейролептики способны взаимодействовать с церулоплазмином, выступая как ингибиторы этого медьсодержащего фермента. Таким образом, имеются две точки зрения относительно церулоплазмину как причины заболевания—одна из них рассматривает церулоплазмин как источник меди для ферментов мозга, а другая как оксидазу, приводящую к образованию соединений, ответственных за этиологию шизофрении. Вариантом последней является хорошо известная адренехромовая гипотеза. Обе ветви «церулоплазминовой» этиологии шизофрении находят некоторое подтверждение. У каждой из них имеются свои сторонники и противники. Однако существует еще одна точка зрения на значение повышенного уровня церулоплазмину при шизофрении. Она рассматривает повышение церулоплазмину при заболевании как неспецифическую ответную реакцию организма [29]. Действительно, церулоплазмин увеличивается практически при любых патологиях (туберкулез, артриты, гепатиты, нефриты, различные опухоли, вирусные, сердечно-сосудистые заболевания и т. д.), а также под влиянием некоторых гормонов, при беременности не только для шизофрении, но и для любого патологического процесса в организме и является ответной защитной реакцией организма на него. Поэтому предполагалось, что введение больным шизофренией дополнительного количества церулоплазмину должно способствовать преодолению болезни. Martens [30] вводил больным частично очищенный церулоплазмин и достиг почти 90% излечения, причем более половины больных имели «полную ремиссию». Хотя многие детали этой работы не были опубликованы, наиболее впечатляющие данные были получены для группы больных, находящихся в ост-

рой стадии. Было показано, что повышенный уровень церулоплазмينا является результатом заболевания. При этом церулоплазмин выполняет активную защитную роль, а не является просто следствием патологии. Успех Martens никогда не был повторен. Более того, ему не удалось воспроизвести собственные результаты, используя высокоочищенный препарат церулоплазмينا. Исходя из этого, он предположил, что нет оснований для дальнейшей поддержки гипотезы о роли церулоплазмينا в этиологии шизофрении. Между тем из этих данных, строго говоря, следовало только, что терапевтический фактор, если он действительно имеется, сопровождается более или менее очищенные препараты церулоплазмينا. Кроме того, было бы преждевременным исключать на основании этих данных возможность косвенного влияния церулоплазмينا.

Нам представляется, что есть две стороны, касающиеся роли церулоплазмينا в шизофрении. Одна из них относится к увеличению содержания церулоплазмينا как следствию развития в организме любого патологического процесса, что отражает только наличие в организме патологического процесса неспецифической природы, наблюдающегося не только при шизофрении, но и при других заболеваниях. Хорошо известна другая столь же общая неспецифическая реакция организма на развитие в нем любого патологического процесса—усиление липидной перекисидации [31]. Недавние исследования выявили, что церулоплазмин обладает свойством подавлять перекисидацию липидов. Фактически он является основным антиоксидантом плазмы [32, 33], поэтому увеличение церулоплазмينا при патологии действительно может рассматриваться как общая компенсаторная реакция, направленная на подавление липидной перекисидации. Иначе говоря, практически любая патология характеризуется двумя ответными реакциями: с одной стороны, увеличивается перекисидация липидов, а с другой—содержание в плазме ингибитора перекисидации церулоплазмينا. Уже одного этого достаточно, чтобы сохранить церулоплазмин, по крайней мере, в качестве вспомогательного средства для терапии практически любого заболевания. Поэтому представляется заслуживающим внимания дальнейшее изучение возможности применения высокоочищенного церулоплазмينا для терапии шизофрении.

Другая сторона вопроса о роли церулоплазмينا связана с наличием в плазме и в недостаточно очищенных препаратах церулоплазмينا фактора, который может быть связан именно с патологией шизофрении. Время от времени сообщается об обнаружении в плазме больных людей факторов, имеющих отношение к шизофрении. Полагают, что они способны проходить через ГЭБ. Однако к настоящему времени эти факторы еще плохо охарактеризованы. Если допустить, что они выполняют роль челнока между медью мозга и плазмы, то можно объяснить большую группу фактов с единой точки зрения. Действительно, перенос меди из плазмы к мозговым медьсодержащим ферментам, связанным с обменом дофамина, как мы видели, должен приводить

к понижению уровня меди в плазме. Согласно этой модели, увеличение церулоплазмينا в плазме, происходящее в результате неспецифической реакции организма при патологии, будет приводить также к увеличению меди в мозгу и, следовательно, к понижению в нем дофамина. Таким путем болезнь могла бы быть преодолена сама по себе. Действительно, в литературе можно найти случаи спонтанного излечения, хотя эти примеры немногочисленны. Такой же эффект ожидается, если церулоплазмин вводить дополнительно, как это делал Martens. Вопрос только в том, какие дозы чистого церулоплазмينا следует вводить и насколько длительно, чтобы медь в мозгу увеличилась до необходимого для терапии уровня. Очевидно также, что увеличения меди в мозгу можно достичь введением не только церулоплазмينا, но и непосредственно того фактора, который выполняет роль челнока меди между плазмой и мозгом. Если этот фактор присутствует в избыточных (аномальных) количествах, то без дополнительных предположений трудно предсказать возможные последствия такой ситуации. Однако если при этих условиях большее значение начинает приобретать обратный перенос меди (от мозга в плазму), то легко видеть, что при этом будет возрастать уровень дофамина в мозгу. Следовательно, согласно рассмотренной модели, фактор, выполняющий функции переносчика меди между плазмой и мозгом, может выступать как этиологический агент шизофрении. Непосредственные доказательства этой точки зрения можно было бы получить из данных по гемодиализу больных шизофренией. Однако имеющиеся к настоящему времени результаты противоречивы: сообщается как об улучшении состояния больных при гемодиализе, так и об отсутствии эффекта [34, 35]. Поэтому необходимы более подробные исследования влияния гемодиализа. Установление природы этого фактора значительно продвинуло бы наши знания об этиологии шизофрении. Можно предположить, что роль такого фактора способны выполнять сравнительно низкомолекулярные комплексы пептидов с медью, способные проникать из плазмы в мозг и обратно. Среди большой группы этих соединений особое внимание должны, вероятно, привлечь комплексы меди с эндорфинами.

Кислые медьсодержащие белки мозга. Рассмотренные выше медьсодержащие ферменты мозга, участвующие в обмене дофамина, объясняют только небольшую часть меди мозга. Мозг, как известно, является одним из богатых медью органов, уступая в этом отношении только печени. Большая часть меди в мозгу связана с крайне кислой белковой фракцией [36], из которой удается очистить несколько медьсодержащих белков [37]. Наиболее подробно изучен медьсодержащий белок с величиной M_r около 10 кД, названный нейрокупреином [38]. Он получен также из хромаффинных гранул [39]. Содержание меди в нейрокупреине составляет более 30% меди растворимой фракции мозга. Важным свойством нейрокупреина является его высокое сродство к катехоламинам. В своей окисленной фор-

ме он способен стехиометрически (неферментативно) окислять адрепалин, норадрепалин, а также дофамин по хиноидному пути с образованием соответствующих адренохромоподобных соединений [40], подобно недавно обнаруженной реакции катехоламинов с дофамин- β -гидроксилазой [41, 43]. С другой стороны, восстановленная форма белка способна окисляться адренохромом и родственными соединениями. Медь может быть удалена из нейрокупреина хелаторами, причем из восстановленного белка она удаляется легче, в частности даже таким хелатором, как адренохром.

Таким образом, все эти данные указывают на возможную роль нейрокупреина при шизофрении. Действительно, во-первых, нейрокупреин является одним из важнейших медьсодержащих белков мозга. Во-вторых, он способен взаимодействовать с катехоламинами, и в частности с дофамином, как связывая их, так и входя с ними в окислительно-восстановительную реакцию. Таким образом, нейрокупреин является еще одной медьсодержащей системой мозга, связанной с дофамином. И хотя бы по этой причине он должен рассматриваться как важнейшее недостающее звено в нейрохимических концепциях шизофрении. Легко видеть значение нейрокупреина как буферной системы, способной нейтрализовать избыточные количества дофамина, если они образовались в мозгу. Его возможная функция скорее всего связана с участием этого белка в обратном захвате катехоламиновых нейромедиаторов, благодаря которому может предотвращаться развитие гиперчувствительности. То, что уже известно о свойствах этого белка, побуждает думать о том, что шизофрения может развиваться, когда на фоне повышенного уровня дофамина (или норадрепалина) обнаруживается сравнительно пониженное содержание нейрокупреина. Поскольку повышенный уровень дофамина, как мы видели, является следствием понижения активности медьсодержащих ферментов, участвующих в обмене дофамина, нейрокупреин способен компенсировать эффект понижения активности этих медьсодержащих ферментов, обусловленный снижением уровня меди в мозгу. В этой связи возникают вопросы, касающиеся роли меди в самом нейрокупреине. В какой мере она существенна для выполнения функции связывания катехоламинов? Как указано выше, адренохромоподобные соединения способны окислять восстановленную медь нейрокупреина и даже удалять ее из белка. Поэтому очевидно, что повышение уровня адренохромоподобных соединений в мозгу может приводить к дестабилизации нейрокупреина, и следовательно, затруднять выполнение им функции связывания избыточных количеств катехоламинов. В отсутствие меди белок уже не способен восстанавливать адренохромоподобные соединения. Однако, вероятно, роль меди в белке не исчерпывается этими функциями. Заслуживает экспериментальной проверки способность нейрокупреина обмениваться медью с фактором, выполняющим роль челнока между плазмой и мозгом.

Создается впечатление, что благодаря нейрокупреину удается примирить, по крайней мере, три-четыре нейрохимические концепции шизофрении, которые ранее считались взаимоисключающими. К ним относятся медная, дофаминовая и норадреналиновая гипотезы, а также представления о плазменном факторе и адренохроме как этнологических корнях развития заболевания. Она естественным образом позволяет объяснить подавляющее большинство имеющихся экспериментальных данных, казавшихся ранее несовместимыми, например, положительный эффект как хелаторов, так и церулоплазмينا, отсутствие в ряде случаев антибатной корреляции между общими уровнями меди и дофамина и т. д. Так, терапевтический эффект хелаторов может быть связан с тем, что медь удаляется главным образом не из медьсодержащих ферментов метаболизма дофамина, а из нейрокупреина. Нами показано [42], что нейрокупреин обладает вазодилатационным свойством в отношении мозговых сосудов. Характерно, что таким же свойством обладает церулоплазмин. Пока трудно оценить значение этих наблюдений для этнологии шизофрении, однако уже сейчас очевидно, что на фоне пониженного уровня этих белков может облегчаться развитие спастических состояний мозговых сосудов, и следовательно, их пониженный уровень благоприятствует развитию гипоксии мозга. Достоинством нейрокупреиновой гипотезы шизофрении является то, что она может быть проверена непосредственными экспериментами. Эта гипотеза имеет определенные перспективы развития, в частности, связанные с установлением функций других крайне кислых медьсодержащих белков с большой величиной M_r , обнаруженных в мозгу, и их взаимосвязи с нейрокупреином. Определенный интерес представляет также изучение первичной структуры нейрокупреина с целью выявления в нем последовательностей, характерных для нейроактивных пептидов, в частности эндорфинов. Кроме того, заслуживает внимания поиск в плазме белков, напоминающих по свойствам нейрокупреин. Проблема, однако, заключается в том, что нейрокупреин и церулоплазмин имеют сходные изоэлектрические точки, а содержание нейрокупреина, если он присутствует в плазме, должно быть намного ниже, чем содержание церулоплазмينا.

В любом случае, всякая вновь создаваемая нейрохимическая теория возникновения шизофрении должна будет учитывать наличие в мозгу крайне кислого медьсодержащего белка, объясняющего большую часть меди мозга, способного связывать и входить в редокс реакции с катехоламинами и расширять сосуды мозга.

COPPER-CONTAINING PROTEINS OF BRAIN AND THEIR SIGNIFICANCE IN ETIOLOGY OF SCHIZOPHRENIA

NALBANDYAN R. M.

Institute of Biochemistry, Academy of Sciences of Armenian SSR,
Yerevan

Copper concept of schizophrenia has been analyzed. Properties of neurocuprein, the major copper-containing protein of brain were considered. This protein is able to bind catecholamines and to interact with them by a redox way. Neurocuprein is a vasoactive protein. The role of neurocuprein in the etiology of schizophrenia is put forward.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Налбандян Р. М. *Вопр. биохимии мозга*, т. 7, с. 221—232, Ереван, Изд-во АН АрмССР, 1972.
2. Rodnight R. J. *Neurochem.*, v. 41, № 1, p. 12—21, 1983.
3. Kessler S. *Schizophrenias Bull.*, v. 6, p. 404—416, 1980.
4. Dohan F. C., Grashberger J. C. *Amer. J. Psychiatry.*, v. 130, p. 685—688, 1973.
5. Singh M. M., Kay S. R. *Science*, v. 91, p. 401—402, 1976.
6. *Lancet*, № 1, (8927), p. 744—745, 1983.
7. Kaufmann C. A. *Lancet*, № 8359, 12 nov., p. 1136—1137, 1983.
8. Karger S., Easel A. G. *Adv. in Biol. Psych.* (ed. P. V. Morozov), v. 12, 1983.
9. Terry E. F., Jolker R. H., Winfrey C. J. *Science*, v. 216, p. 892—894, 1982.
10. Griffiths P. D. *J. Infect. Diseases*, v. 148, № 3, p. 613—617, 1983.
11. Pass R. F., Stogno S., Broth W. J., Alford Ch. *J. Infect. Diseases*, v. 148, № 6, p. 953—961, 1983.
12. Randrup A., Munkvold J. *Orthomol. Psychiatry*, v. 1, p. 2—7, 1972.
13. Snyder S. H. *Amer. J. Psychiatry*, v. 130, p. 61—67, 1973.
14. Carlton P. L., Manowitz P. *Neurosci. and Biobehav. Revs.*, v. 8, № 1, p. 137—152, 1984.
15. Levy M. J., Davies B. M., Mohs R. C., Triglos G. C., Mathè A. A., Davies K. L. *Psychiatry Res.*, v. 9, № 1, p. 1—8, 1983.
16. Анохина И. П. *Вестн. Акад. мед. наук СССР*, № 1, с. 37—40, 1982.
17. van Praag H. M., Verhoeven W. M. A., van Pee J. M., de Wied D. *Biol. Psychiatry*, v. 17, p. 83—98, 1982.
18. Levy M. J., Davies B. M., Mohs R. C., Kendler K. S., Mathè A. A., Triglos G., Horvath Th. B., Davies K. L. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 41, № 5, p. 520—524, 1984.
19. Jorkston N. J., Gruzeltier J. G., Zaki S. A., Hollander D., Pitcher D. R., Sergeant H. G. S. *Lancet*, v. 2, p. 575—578, 1977.
20. Brener W. Z. *Kinderhelik*, v. 66, p. 14—18, 1949.
21. Bowman M. B., Lewis M. S. *Neurosci. Biobehav. Revs.*, v. 6, № 3, p. 321—328, 1982.
22. Feller D. J., O'Dell B. L. *J. Neurochem.*, № 34, p. 1259—1263, 1980.
23. Bohnenkamp W., Weser U. *Biochim. et biophys. acta*, v. 444, № 2, p. 396—406, 1975.
24. Curzon G. *Int. Rev. Neurobiol.*, v. 10, p. 323—330, 1967.
25. Petering H. G., Vecger D. W., Withrup S. O. *Arch. Envir. Health.*, v. 23, p. 203—207, 1971.
26. Tyrer S. P., Delois H. T., Weller M. P. *Amer. J. Psychiatry*, v. 136, p. 937—939, 1979.

27. Shore D., Potkin S. G. Amer. J. Psychiatry, v. 140, p. 754—756, 1983.
28. Nicholson G. A., Griener A. C., McFarlane W. J. C., Baker R. A. Lancet, v. 1, p. 344—347, 1966.
29. Busila V. T., Dragomirescu M. Stud. Cercetari Med. Interne, v. 6, p. 157—160, 1965.
30. Martens S. Effect of exogenous human ceruloplasmin in the schizophrenic syndrome, Stockholm, 1966.
31. Прилико Л. Л., Лидежан Р. Р. Вестн. Акад. мед. наук СССР, № 1, с. 33—36, 1982.
32. Погосян Г. Г., Налбандян Р. М. Биохимия, т. 48, с. 1129—1134, 1983.
33. Nalbandyan R. M.—In: Oxygen radicals in chemistry and biology (eds. W. Bors, M. Sarau, D. Tait), p. 731—734, W. de Gruyter Berlin, 1984.
34. Wagemaker H., Cade R. Amer. J. Psychiatry, v. 134, p. 684—685, 1977.
35. Vanherweghem J. R., Jinkowski P., Mendelowicz J. Arch. Gen. Psychiatry, v. 40, p. 211—214, 1983.
36. Nalbandyan R. M. Neurochem. Res., v. 8, p. 1211—1232, 1983.
37. Шароян С. Г., Налбандян Р. М. Нейрохимия, т. 2, с. 389—391, 1983.
38. Sharoyan S. G., Shaljian H. H., Nalbandyan R. M., Buniatian H. Ch. Biochim et biophys. acta, v. 493, p. 478—487, 1977.
39. Grygorian N. A., Nalbandyan R. M., Buniatian H. Ch. Biochem. and Biophys Res. Commun., v. 100, p. 921—928, 1981.
40. Gasparov V. S., Nalbandyan R. M., Buniatian H. Ch. FEBS Lett., v. 97, p. 37—41, 1979.
41. Boyajian A. S., Nalbandyan R. M. Biochem. and Biophys. Res. Commun., v. 106, p. 1243—1255, 1982.
42. Мирзоян С. А., Маркарян В. М., Микаэлян М. В., Налбандян Р. М. Кровообращение, т. 16, с. 3—6, 1983.
43. Mikaelyan M. V., Nalbandyan R. M. Neurochem. International, v. 7, p. 1073—1078, 1985.

Поступила 7. VII 1985.