

## МЕТОДОЛОГИЯ ДИАГНОСТИКИ ПСИХОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Другова Е.Д., Камшилин С.А., Гашеева О.И., Антипов Е.А., Образцов Н.В.,

Полехина О.В., Дворецкая С.И.

*Федеральное Государственное Унитарное Предприятие Государственный Научно -*

*Исследовательский Институт Органической Химии и Технологии (ФГУП*

*«ГосНИИОХТ»), 111024 Москва шоссе Энтузиастов, д.23, телефон 8-495-673-75-30,*

[dir@gosniiocht.ru](mailto:dir@gosniiocht.ru)

**Резюме.** Проведен анализ литературных источников по эффективности методов диагностики болезни Паркинсона и катаlepsии у человека и животных. Предложена методология распознавания этих болезненных состояний, вызванных химическими веществами (в том числе и лекарствами) в доклинический период развития.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, катаlepsия, диагностика психотических болезней, морфоденситометрия клеток крови, иммуноферментный анализ, клиновидная дегидратация

## PSYCHOTIC CONDITIONS DIAGNOSTIC METHODOLOGY

Drugova E.D., Kamshilin S.A., Gasheeva O.I., Antipov E.A., Obratsov N.V.,

Polekhina O.V., Dvoretzkaya S.I.

Federal State Unitary Enterprise «State Research Institute of Organic Chemistry and Technology»

**Abstract.** The literature on the efficiency of diagnostic methods for Parkinson's disease and catalepsia in humans and animals sifted. A methodology for recognizing these painful conditions caused by chemicals (including drugs) in the preclinical period of development is proposed.

**Key words:** Parkinson's disease, catalepsia, diagnostics of psychotic conditions, blood cells morphodensitometry, enzyme-linked immunosorbent assay, wedge dehydration

### Введение.

В настоящее время основным методом диагностики психических болезней остается клинико-описательный. Плохо разработаны методы изучения связи соматических и психических расстройств на всех уровнях жизнедеятельности организма (в том числе клеточном, субклеточном, молекулярном). Молекулярные и субклеточные изменения действуют на регуляторные механизмы всего организма. Патофизиологической основой

психических заболеваний принято считать функциональное расстройство центральной нервной системы [1].

Отдельный интерес в плане диагностики представляют такие психотические расстройства как болезнь Паркинсона и каталепсия, которые могут развиваться в результате приема лекарственных препаратов (например, галоперидола).

**Целью** настоящего исследования является разработка комплексной системы диагностики психотических заболеваний с использованием новых современных методов.

В задачи работы входят анализ и систематизация имеющихся на настоящее время методов диагностики таких психотических состояний, как болезнь Паркинсона и каталепсия, при проведении доклинических испытаний новых лекарственных препаратов на животных.

Болезнь Паркинсона относится к нейродегенеративным расстройствам, по отечественной классификации психических болезней – к эндогенно-органическим заболеваниям [1]. О причинах и механизмах ее спонтанного возникновения известно мало. На сегодняшний день показано, что гибель 50-80% нейронов базальных ганглиев, отвечающих за регуляцию и тонкую регуляцию движений, а также черной субстанции, которая контролирует произвольные движения и настроение, вызывает рассогласованность в работе непораженного ганглия, таламуса и коры головного мозга. Итогом является снижение выработки дофамина. Гипотеза, объясняющая природу спонтанно возникающего паркинсонизма, была предложена Тагановичем А.Д. с соавторами: после повреждения черной субстанции запускается целый ряд каскадных реакций, приводящих к появлению большого количества неправильно упакованных белков, вследствие нарушения формирования их пространственной структуры, как то: избыточное образование мутантных форм  $\alpha$ -синуклеина, PINK-1, LRRK2, изменение функциональной активности паркина, нарушение димеризации DJ-1. При накоплении аномальных белков, клетка не справляется с их удалением, что и приводит к гибели нейронов [2]. В настоящее время для постановки диагноза «болезнь Паркинсона» используются критерии, разработанные «Банком головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании» [3]. Метод обладает высокой специфичностью, однако, поскольку фиксируются только клинические проявления, до момента постановки диагноза проходят годы. Чувствительность же критериев близка к 90%. Клиническими критериями диагностики являются [4]:

1. Наличие брадикинезии в сочетании хотя бы с одним из трех симптомов: мышечной ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью.

2. Асимметричное начало симптоматики.
3. Высокая эффективность дофаминергических средств.

Кроме данного метода диагностики существуют современные методы, основанные на нейровизуализации.

**Транскраниальная сонография (ТКС).** Неинвазивный, широкодоступный, безопасный метод, точный при диагностике болезни Паркинсона, поскольку гиперэхогенность черной субстанции среднего мозга наблюдается в 92% случаев [5]. Полагают, что этот метод может быть использован как скрининговый для определения ранних стадий болезни, когда клинические симптомы не позволяют поставить точный диагноз. Однако у некоторых обследуемых по причине ограничения проникновения УЗИ-лучей через костный барьер, получаемые изображения не позволяют точно оценить повреждение структур головного мозга. Например, у людей европеоидной расы в 5-10% случаев невозможна оценка структур среднего мозга, а в 10-20% – базальных ганглиев, в то время как у людей азиатского происхождения – в 15-60%. Качество получаемых изображений напрямую зависит от класса УЗИ-прибора, а интерпретация результатов – от квалификации специалиста, проводящего исследование [6, 7, 8].

**Магнитно-резонансная томография.** Данный метод не является достаточно специфичным в отношении болезни Паркинсона, однако при помощи его можно обнаружить сужение компактной части черной субстанции, расположенной в среднем мозге. Метод позволяет проводить дифференциальную диагностику болезни Паркинсона с заболеваниями, вызывающими вторичный паркинсонизм – опухолями, субдуральными гематомами, сосудистым поражением мозга, гидроцефалии и другими [5, 8].

**Протонная магнитно-резонансная спектроскопия.** С помощью этого метода возможно повысить точность нозологической диагностики паркинсонизма и выявить ранние метаболические признаки нейроаксонального повреждения в субкортикальных отделах головного мозга при прогрессировании болезни Паркинсона и развитии деменции, однако, он пока мало используется. Этот метод при патологическом состоянии позволяет установить появление метаболических пиков лактата и липидов, которые в норме не определяются. В основе метода лежит эффект химического сдвига в результате воздействия магнитного поля [8, 9].

**Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная компьютерная томография (ОФЭКТ).** Методы дорогие из-за цены на радиоизотопы, используемые в них, по этой причине во всем мире выполняются лишь единичные исследования. При этом ПЭТ пока не позволяет дифференцировать мультисистемные дегенерации при болезни Паркинсона.

При помощи этих методов возможно прижизненное изучение состояния синаптической передачи на всех уровнях ЦНС. Методы основаны на способности радиолигандов связывать рецепторы, пресинаптические окончания и даже переносчики медиаторов в синаптической щели (например, пресинаптические дофаминергические терминали) [10]. Эти методы не делают возможной доклиническую диагностику болезни Паркинсона.

Таким образом, в настоящее время универсального метода для определения и подтверждения болезни Паркинсона у пациентов до сих пор не существует.

С такими же проблемами сталкиваются и исследователи при проведении доклинического изучения на лабораторных животных новых препаратов, направленных на лечение болезни Паркинсона.

В настоящее время имеются лишь отдельно описанные методы по обнаружению клинических проявлений искусственно вызванного паркинсонизма. В методических рекомендациях по доклиническому изучению лекарственных средств с противопаркинсонической активностью описаны некоторые методы выявления паркинсонизма у животных (мышей, крыс, обезьян) [11]. Все они ориентированы на исследование и оценку только отдельных двигательных и физиологических расстройств у животных. В их число входят перечисленные ниже методы.

#### ***Оценка двигательной активности***

Животных тестируют в открытом поле, регистрируя в течение 5 мин: число горизонтальных движений, вертикальных движений (стойки), поисковой активности (заглядывание в отверстия), груминг. Регистрируют двигательную активность до начала эксперимента и через различные интервалы времени после введения исследуемых лекарственных препаратов.

#### ***Оценка вегетативных нарушений***

Вегетативные нарушения оценивают следующим образом: птоз – по величине глазной щели (в баллах); саливацию – по размеру мокрого пятна на шее; диарею – по наличию или отсутствию; температуру тела измеряют ректально.

#### ***Оценка выраженности ригидности***

Ригидность мышц туловища у крыс (симптом «горбатости») оценивается по балльной системе по укорочению расстояния от шеи до основания хвоста.

#### ***Оценка степени ригидности по длине шага***

Измеряют расстояние (по прямой) между следами передней и задней лапок в 5 шагах животного.

#### ***Регистрация локомоторной активности и координации***

Для оценки моторного дефицита и степени нарушения координации у животных применяется тест «Вращающийся стержень» и регистрируется время удерживания на стержне.

### ***Регистрация тремора***

Тремор регистрируют по продолжительности (период времени от начала до окончания), локализации и амплитуде (в баллах).

### ***Условная реакция пассивного избегания (УРПИ)***

Данная модель предназначена для изучения процессов, связанных с воспроизведением памятного следа с помощью аппаратно-программного комплекса «Шелтер». Обучение животных происходит в установке, состоящей из 2 соединенных дверцей отсеков: затемненного и освещенного. Помещенное в светлый отсек (хвостом к дверце) животное быстро переходит через дверь в затемненный отсек (норковый рефлекс) и получает кожное болевое раздражение электрическим током через пол. Фиксируют время выработки условного рефлекса и сохранение его через сутки.

### ***Условная реакция активного избегания (УРАИ)***

Камера разделена на два отсека. Для грызуна воспроизводятся последовательно стимулы: свет, пауза, электрический ток с резким звуком. Грызун должен обучиться успевать перемещаться из одного отсека в другой до возникновения болевого раздражения кожи лап электрическим током.

Каталепсия, согласно отечественной классификации, психическое расстройство, относящееся к экзогенно-органическим заболеваниям [1] – это состояние обратимой непроизвольной обездвиженности, для которого характерен пластический тонус мускулатуры и отсутствие рефлексов [12]. Существуют несколько экспериментальных моделей каталепсии: фармакологическая (введение лекарств, например галоперидола), аудиогенная (вызванная звуком 120дБ длительностью до 90 сек, после судорожного припадка), щипковая (сдавливание кожи загривка) и генетическая (например, крысы линии Крушинского-Молодкиной). Нейрофизиологические механизмы моделей каталепсии отличаются [12]. Причиной каталепсии может являться и болезнь Паркинсона [13].

Наиболее частой причиной каталепсии является нарушение функции дофаминергической системы стриатума. Блокировка свыше 70-80% дофаминовых рецепторов D2-подтипа приводит к нарушению двигательной активности по экстрапирамидному типу, что в экспериментальных условиях проявляется в наступлении каталепсии. Блокада NMDA-рецепторов ведет к дополнительному усилению патологической симптоматики и сопровождается принципиальной перестройкой

функционирования медиаторных (например, холинергической системы) и ферментативных (например, фермента антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы) систем мозга. Катаlepsия часто возникает в результате дисбаланса дофаминергической и серотонинергической систем головного мозга. Роль серотонинергической системы в механизме катаlepsии до конца не выяснена [14, 15]. У самок фармакологическая катаlepsия более выражена, чем у самцов, из-за гендерных отличий в центральных нейромедиаторных процессах [16].

*В эксперименте для оценки катаlepsии у животных применяется метод с использованием горизонтального стержня* [12, 17, 18]

Грызуна располагают у горизонтального стержня, закрепленного на высоте так, чтобы животное опиралось на обе передние лапки, т.н. «поза лектора». Учитывают время пребывания животного в неподвижном состоянии (общую продолжительность катаlepsии и процент животных с катаlepsией в группе).

Наряду с вышеописанными методами диагностики необходимы более чувствительные, позволяющие выявить перечисленные выше патологические состояния до начала их клинических проявлений.

В современных работах, кроме общепринятых методов, встречаются и такие как: иммуноферментный анализ (уровень глиального нейротрофического фактора в компактной части черной субстанции), гистологический анализ для оценки выраженности процесса гибели нейронов, высокоэффективная жидкостная хроматография (содержание дофамина после экстракции из стриатума), вестерн-блоттинг (концентрация тирозингидроксилазы в стриатуме), иммуногистохимические исследования [19-21].

В 2008 г. сотрудниками ГосНИИОХТ была предложена методика распознавания состояний, вызванных химическими факторами (в том числе и лекарствами), с использованием современных методов исследования [22]. Нами предлагается расширить перечень методик, позволяющих диагностировать болезнь Паркинсона и катаlepsию (рис.1).

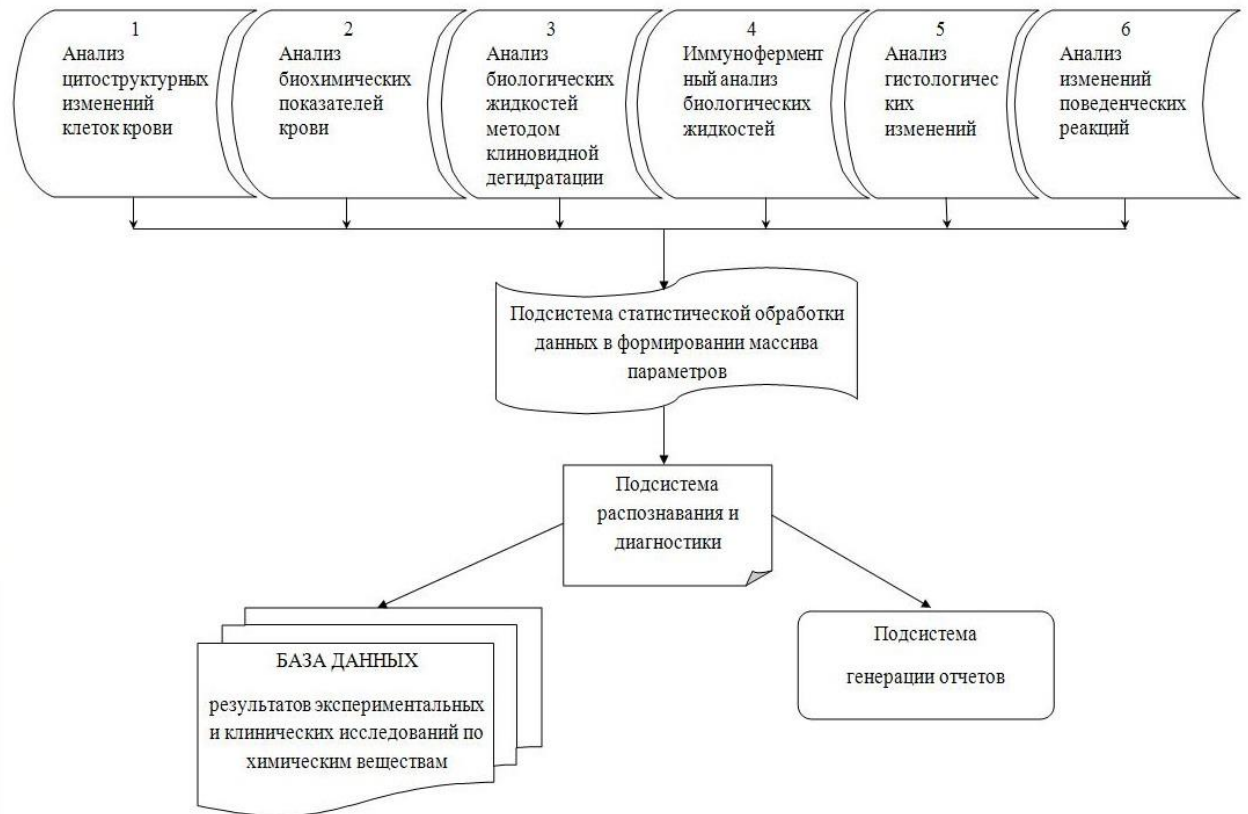


**Рисунок 1 – Структура системы диагностики болезни Паркинсона и каталепсии**

Описанный выше комплекс методов изменения поведенческих реакций животных относится к блоку № 6 в схеме (рисунок 1). Методы, включенные в блоки №№1-5, позволяют на основе биохимического, морфологического, иммуноферментного и кристаллографического анализов крови и биологических жидкостей, а также гистологии тканей, выявить объективные изменения исследуемых показателей, обусловленные развитием патологических процессов в организме животных. Как показали проведенные нами исследования, определение с помощью этих методов в динамике дает четкую картину наличия патологических или деструктивных процессов в организме [22]. Используемый метод клиновидной дегидратации позволяет осуществлять изучение системной организации биожидкостей, как в норме, так и при разнообразных патологических состояниях организма.

Важным компонентом разрабатываемой методологии диагностики заболеваний является математическое и программное обеспечение для анализа получаемых в ходе исследований экспериментальных результатов. В настоящее время разрабатываются базы данных и математический аппарат, которые позволят выделить подмножество приоритетных показателей и обосновать алгоритмы диагностики, учитывающие особенности патологических состояний.

Полученные результаты с использованием методов, представленных на рисунке 1, перспективны для создания пополняемой экспертно-диагностической базы и индивидуального подхода для диагностики описанных выше состояний.

### Литература

1. Хритинин Д.Ф. Лекции по психиатрии и наркологии. М.: Бином, 2016. 296с.
2. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия / под общей ред. Тагановича А.Д. М.: Бином, 2013. 448 с.
3. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases / J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1992. Vol. 55. P. 181-184. PMID: 1564476 PMCID: PMC1014720 doi: 10.1136/jnnp.55.3.181
4. Ахметжанов В.К., Шашкин Ч.С., Керимбаев Т.Т. Болезнь Паркинсона. Критерии диагностики. дифференциальная диагностика / Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2016. № 4 (45). С.18-25.
5. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Труфанов А.Г., Фокин В.А., Бойков И.В. Нейровизуализация в диагностике нозологических форм паркинсонизма и возможности прогнозирования течения болезни Паркинсона / Материалы II национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. Москва: НЦН РАМН, 2011. С. 113-131.
6. Walter U., Behnke S., Eyding J., Niehaus L., Postert T., Seidel G., Berg D. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art / Ultrasound Med. Biol. 2007. N 33. P. 15-25. PMID: 17189043 doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.021.
7. Ross B.D., Bluml S., Cowan R., Danielsen E., Farrow N., Gruetter R. In vivo magnetic resonance spectroscopy of human brain: the biophysical basis of dementia / Biophys. Chem., 1997. Vol. 68, N 1-3. P.161-172. PMID: 9468618 doi: 10.1016/s0301-4622(97)00032-x
8. Мазуренко Е.В., Пономарев В.В., Сакович Р.А. Нейровизуализация при болезни Паркинсона / Медицинские новости. 2013. № 1. С. 6-10.
9. Brooks D.J. The early diagnosis of Parkinson's disease / Ann. Neurol., 1998. Vol. 44. P. 10-18. PMID: 9749569 doi: 10.1002/ana.410440704
10. Eidelberg D., Moeller J.R., Dhawan V., Spetsieris P., Takikawa S., Ishikawa T., Chaly T., Robeson W., Margouleff D., Przedborski S., Fahn S. The metabolic topography of Parkinsonism / J. Cereb. Blood Flow Metab., 1994. N 14. P. 783-801. PMID: 8063874 DOI: 10.1038/jcbfm.1994.99

11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
12. Сурина Н. М., Федотова И. Б., Куликов А. В., Полетаева И. И. «Щипковая» каталепсия у крыс нескольких генетических групп с различной степенью предрасположенности к аудиогенной эпилепсии / Журнал высшей нервной деятельности. 2010. Т. 60, № 3. С. 364-371. PMID: 20737898. [Article in Russian]
13. Конорева А.Е., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Кататония: патофизиология, диагностика и современные подходы к лечению / Современная терапия психических расстройств. 2019. № 4. С. 2-10.
14. Синякова Н.А., Куликова Е.А., Куликов А.В. Метаболизм серотонина и дофамина в головном мозге мышей с наследственными различиями по выраженности каталепсии / Журнал высшей нервной деятельности. 2014. Т. 64, № 6. С. 686-692. PMID: 25975144 [Article in Russian].
15. Дагаев С.Г., Кубарская Л.Г., Филько О.А., Храброва А.В., Соловьева Н.Е., Долго-Сабуров Б.В., Либин Л.Я., Данилова К.Н., Ещенко Н.Д. Некоторые механизмы формирования экстрапирамидных нарушений у крыс / Асимметрия. 2008. Т. 2, № 4. С. 24-28.
16. Манвелян Э.А., Булгакова М.Д. Изменение каталептогенной активности галоперидола у стрессированных самок и самцов крыс / Вестник Ставропольского государственного университета. 2011. № 74. С. 53-58.
17. Суханов И.М., Лео Д., Тур М.А., Белозерцева И.В., Савченко А.А., Гайнетдинов Р.Р. Крысы, нокаутные по гену дофаминового транспортера, как новая доклиническая модель гипер- и гипо-дофаминергических состояний / Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 2019. № 4. С. 84-85.
18. Федотова И.Б., Сурина Н.М., Маликова Л.А., Раевский К.С., Полетаева И.И. Исследование изменения мышечного тонуса (каталепсии), наступающего у крыс после аудиогенного судорожного припадка / Журнал высшей нервной деятельности. 2008. Т. 58, № 5. С. 620-627. PMID: 19004322 [Article in Russian].
19. Хлебникова Н.Н. Патологические интеграции в генезе депрессивно-болевых и тревожно-депрессивных синдромов: дис. ... д-ра. биол. наук: 14.03.03. М, 2017. 403с.
20. Колачева А.А. Развитие нейродегенеративных и компенсаторных процессов в nigrostriatalной системе у мышей: дис. ... канд. биол. наук: 03.03.01. М, 2015. 140с.
21. Павшинцев В.В. Изучение роли активных форм кислорода в патогенезе ишемии-реперфузии и паркинсоноподобного состояния, вызванного введением

протоксина МФТП, на животных моделях: дис. ... канд. биол. наук: 03.03.01. М, 2017. 149с.

22. Полехина О.В., Шульга В.Я, Образцов Н.В., Пушкин А.С., Комлев А.И., Швецова-Шиловская Т.Н., Кондратьев В.Б. Методология распознавания поражений химическими веществами в низких дозах / Вестник Российской Военно-медицинской Академии. 2008. № 3 (23). С. 165-166.

### References

1. Hritinin D.F. Lectures on Psychiatry and Narcology. M.: Binom. 2016. 296s [In Russian].

2. Taganovich A.D., Oleckij E.I., Kotovich I.L. Pathological biochemistry / Pod obshchej red. Taganovicha A.D. M.: Binom, 2013. 448s [In Russian].

3. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases / J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry. 1992. Vol.55. P.181-184. PMID: 1564476 PMCID: PMC1014720 doi: 10.1136/jnnp.55.3.181

4. Akhmetzhanov V.K., Shashkin Ch.S., Kerimbaev T.T. Parkinson's disease. Diagnostic criteria. Differential diagnosis // Nejrohirurgiya i nevrologiya Kazakhstana = Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan. 2016. №4(45). S.18-25. [In Kazakhstan].

5. Litvinenko I.V., Odinak M.M., Trufanov A.G., Fokin V.A., Bojkov I.V. Neuroimaging in the diagnosis of nosological forms of parkinsonism and the possibility of predicting the course of Parkinson's disease. (Moskva, 21–23 sentyabrya 2011g.): materialy / II nacional'nyj kongress po bolezni Parkinsona i rasstrojstvam dvizhenij. Moskva: NCN RAMN, 2011. S.113-131. [In Russian].

6. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art / Ultrasound Med. Biol. 2007. №33. P.15-25. PMID: 17189043. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.021.

7. Ross B.D., Bluml S., Cowan R., Danielsen E., Farrow N., Gruetter R. In vivo magnetic resonance spectroscopy of human brain: the biophysical basis of dementia. / Biophys. Chem. 1997. Vol.68. №1-3. P.161-172. PMID: 9468618. doi: 10.1016/s0301-4622(97)00032-x

8. Mazurenko E.V., Ponomarev V.V., Sakovich R.A. Parkinson's disease neuroimaging / Medicinskie novosti = Medical news. 2013. №1. S6-10. [In Russian]

9. Brooks D.J. The early diagnosis of Parkinson's disease / Ann. Neurol. 1998. Vol.44 (3 Suppl 1). P.10-18. PMID: 9749569 doi: 10.1002/ana.410440704

10. Eidelberg D., Moeller J.R., Dhawan V., Spetsieris P., Takikawa S., Ishikawa T., Chaly T., Robeson W, Margouleff D., Przedborski S., Fahn S. The metabolic topography of Parkinsonism / J. Cereb. Blood Flow Metab. 1994. №14. P.783-801. PMID: 8063874 doi: 10.1038/jcbfm.1994.99
11. Preclinical Drug Research Guide. First Part. M.: Grif i K, 2012. 944s. [In Russian]
12. Surina N.M., Fedotova I.B., Kulikov A.V., Poletaeva I.I. «Pinch-induced» catalepsy in rats of various genetic groups with different predisposition to audiogenic epilepsy / Zhurnal vysshej nervnojdeyatel'nosti= J. Higher Nervous Activity. 2010. Vol. 60. № 3. C.364-371. [Article in Russian]. PMID: 20737898.
13. Konoreva A.E., Cukarzi E.E., Mosolov S.N. Catatonia: pathophysiology, diagnosis and modern treatment approaches / Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv = Modern Therapy for Mental Disorders. 2019. № 4. S.2-10. [In Russian].
14. Sinyakova N.A., Kulikova E.A., Kulikov A.V. Serotonin and dopamine brain metabolism in mice with different predisposition to catalepsy / Zhurnal vysshej nervnojdeyatel'nosti = J.Higher Nervous Activity. 2014. T.64. №6. C.686–692. PMID: 25975144. [In Russian].
15. Dagaev S.G., Kubarskaya L.G., Fil'ko O.A., Hrabrova A.V., Solov'eva N.E., Dolgo-Saburov B.V., Libin L.YA., Danilova K.N., Eshchenko N.D. Some mechanisms of the formation of extrapyramidal disorders in rats / Asymmetry. 2008. T.2. № 4. C.24-28. [In Russian].
16. Manvelyan E.A., Bulgakova M.D. Changes in the cataleptogenic activity of haloperidol in stressed female and male rats / Vestnik Stavropol'skogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Stavropol State University. 2011. №74. C.53-58. [In Russian]
17. Suhanov I.M., Leo D., Tur M.A., Belozerceva I.V., Savchenko A.A., Gajnetdinov R.R. The gene dopamine transporter the knocked rats as a new preclinical model of hyper- and hypo-dopaminergic conditions / Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii = Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2019. №4-1. C.84-85. [In Russian].
18. Fedotova I.B., Surina N.M., Malikova L.A., Raevskij K.S., Poletaeva I.I. The investigation of cataleptic muscle tonus changes in rats after audiogenic seizures // Zhurnal vysshej nervnojdeyatel'nosti = J.Higher Nervous Activity. 2008. T.58. №5. C.620-627. [In Russian].
19. Hlebnikova N.N. Pathological integration in the genesis of depressive-pain and anxiety-depressive syndromes: dis. ... d-ra. biol. nauk: 14.03.03 / Hlebnikova Nadezhda Nikolaevna. – M, 2017. 403s.

20. Kolacheva A.A. The development of neurodegenerative and compensatory processes in the nigrostriatal system in mice: dis. ... kand. biol. nauk: 03.03.01 / Kolacheva Anna Alekseevna. M, 2015. 140s.

21. Pavshincev V.V. Study of the role of reactive oxygen species in the pathogenesis of ischemia-reperfusion and parkinson-like state caused by the administration of MPTP protoxin in animal models: dis. ... kand. biol. nauk: 03.03.01 / Pavshincev Vsevolod Vyacheslavovich. M, 2017. 149s.

22. Polekhina O.V., SHul'ga V.YA, Obrazcov N.V., Pushkin A.S., Komlev A.I., Shvecova-Shilovskaya T.N., Kondrat'ev V.B. Methodology for the recognition of chemical damage in low doses / Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj Akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy (Prilozhenie 1). 2008. №3(23). С.165-166. [In Russian].