

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.8:616.89:615.03

Для цитирования: Узбеков М.Г., Максимова Н.М., Бриллиантова В.В., Шихов С.Н., Москвитина Т.А., Узбекова Д.Г., Горобец Л.Н., Стрелкова И.М., Булатецкий С.В., Смолина Н.В. К вопросу о биологических маркерах эффективности терапии психических и неврологических заболеваний. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 5–14. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-5-14](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-5-14)

К вопросу о биологических маркерах эффективности терапии психических и неврологических заболеваний

Узбеков М.Г.¹, Максимова Н.М.¹, Бриллиантова В.В.¹, Шихов С.Н.¹, Москвитина Т.А.², Узбекова Д.Г.³, Горобец Л.Н.¹, Стрелкова И.М.¹, Булатецкий С.В.³, Смолина Н.В.¹

¹ *Московский НИИ психиатрии – филиал НМИЦПН им. В.П. Сербского
Россия, 107258, Москва, ул. Потемина, 3*

² *Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича
Россия, 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.8*

³ *Рязанский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9*

РЕЗЮМЕ

Целью работы явилась попытка обобщения имеющихся собственных и литературных данных по поиску биологических маркеров психических и неврологических заболеваний. С точки зрения потенциального биомаркера рассматривается моноаминоксидаза (МАО) тромбоцитов. Исследование первого эпизода шизофрении и тревожной депрессии показало, что МАО тромбоцитов может служить потенциальным биомаркером эффективности фармакотерапии этих расстройств. Повышение активности МАО в остром периоде (4–5 дней) после инсульта рассматривается как компенсаторная реакция, направленная на восстановление неврологических функций, тогда как повышение активности МАО через 4–5 месяцев после инсульта связано с выраженным нарушением неврологических функций; активность МАО может явиться потенциальным прогностическим биомаркером исхода ишемического инсульта.

Ключевые слова: биомаркеры, системный подход, моноаминоксидаза тромбоцитов, первый эпизод шизофрении, тревожная депрессия, ишемический инсульт, эффективность фармакотерапии, прогноз.

ВВЕДЕНИЕ

Биологические маркеры являются индикаторами болезненного состояния, поскольку связаны с патофизиологическими процессами. Они могут давать информацию и позволять проникнуть в глубинные подлежащие молекулярные механизмы заболевания. Несмотря на то что этиология шизофрении, депрессий и других психических и неврологических заболеваний остается неизвестной, биомаркер или комплекс биомаркеров, точно характеризующий клинический синдром или синдромы, может позволить улучшить диагностику, прогноз и оценить эффективность лечения, способствовать созданию новых терапевтических подходов, а также уяснению патогенетических механизмов этих заболеваний.

Понимание молекулярных процессов при психической и неврологической патологии является фундаментальным требованием для разработки диагностических, дифференциально-диагностических и прогностических методов и высокого уровня терапии. Биомаркеры, выделенные из свободно доступных жидкостей организма – спинно-мозговая жидкость, сыворотка или плазма крови, моча или слюна, могут помочь идентификации субтипов болезни, способствовать прогнозу и мониторингу ответа на лечение, степени комплаентности к лечению и выявлению новых мишеней для фармакологиче-

ского воздействия. Такие биомаркеры могут также открыть возможность создания новых подходов к лечению ранних или предсимптоматических периодов заболевания, чтобы улучшить исход или даже предотвратить развитие патологии. Достоверность информации, получаемой при помощи биомаркеров, которые могут детектировать ранние изменения и специфически коррелируют с обострением или прогрессированием психического расстройства, являются важными для разработки тактики терапии. Используемые как прогностические параметры, биомаркеры могут помочь выявлению лиц с высоким риском или подгруппы больных, которые могут быть включены в исследования для испытания новых фармакологических препаратов. Кроме того, биомаркеры могут служить показателями эффективности терапии и стоимостной эффективности при применении превентивной терапии. Мы полагаем, что системный подход, в отличие от редуционистского, будет способствовать пониманию мультифакторных аспектов как психических, так и неврологических заболеваний, что позволит уяснить патогенетические и патофизиологические механизмы этих расстройств [1].

Всё это ставит задачу углубленного изучения патофизиологических механизмов как психических, так и неврологических заболеваний.

Исследования, связанные с изучением активности ферментов нейромедиаторного обмена у больных психическим и неврологическими заболеваниями, единичны. В последние 5–8 лет в связи с расшифровкой генома человека публикуются результаты изучения полиморфизма генов этих ферментов. Эти генетические исследования, внося определенный вклад в изучение патогенетических механизмов этих расстройств, отвечают только на вопрос *где?*, т.е. в каких элементах гена могли бы проявиться нарушения.

Однако для уяснения патофизиологических механизмов психических и неврологических заболеваний, для выявления нарушенных метаболических процессов и на этой основе разработки фармакологических препаратов с новыми свойствами и мишенями их действия нужен ответ на вопрос *что?*, т.е. необходима информация о подлежащих нейрохимических процессах. И на этот вопрос могут помочь ответить только биохимические исследования.

В настоящей работе мы поставили целью рассмотреть роль одного из основных ферментов моноаминергического обмена – моноаминоксидазы как биомаркера психических и неврологических заболеваний.

Моноаминоксидаза. Одним из ферментов, представляющих интерес для психиатров и неврологов, является моноаминоксидаза (МАО). Он служит основным ферментом, осуществляющим инактивацию биологически активных моноаминов – нейромедиаторов и нейромодуляторов.

Моноаминоксидаза – это флавиновый фермент, катализирующий реакцию окислительного дезаминирования фенилалкиламинов (дофамин, норадреналин, адреналин, тирамин и др.), индолалкиламинов (серотонин, триптамин) и имидазолалкиламинов (гистамин).

На основании ингибиторного анализа в организме млекопитающих и человека (в частности в головном мозге) выявлено 2 основных типа МАО: МАО-А, которая ингибируется очень низкими концентрациями хлоргидрата, а ее субстратами являются серотонин и норадреналин; МАО-Б, которая ингибируется депренилом, а специфическими субстратами являются бензиламин и 2-фенилэтиламин [2].

В реакциях, катализируемых МАО, синтезируются такие токсические реакционно-активные соединения, как альдегиды, аммиак, а также перекись водорода.

Прямое исследование активности МАО мозговой ткани больных не представляется возможным. Однако в биологической психиатрии сформировалась гипотеза «периферических моделей центральной нервной системы» [3]. Согласно этой гипотезе, ферменты, рецепторы и другие биохимические компоненты форменных элементов крови в значительной степени отражают особенности состояния биохимических систем головного мозга. Так, например, тромбоциты, в которых определяется активность МАО, обладают определенными чертами сходства

с препаратами нервных окончаний мозга (синапсоматами) в отношении механизмов активного переноса биогенных моноаминов, образования их резервных форм, функции резервных гранул и рецепторов для моноаминов

Психические заболевания

Первый эпизод шизофрении. В настоящее время этиология психических заболеваний (шизофрении, депрессии) не известна. Эти заболевания почти наверняка является результатом комплексного взаимодействия между определенным количеством predispositional генов и факторов среды. Многие исследования сфокусированы на идентификации при психических заболеваниях «генов риска» или генетического полиморфизма. Альтернативным подходом по отношению к генетическим исследованиям является поиск маркеров заболевания – биологических маркеров (биомаркеров) [4].

Работ, связанных с изучением состояния биохимических процессов у больных первого эпизода шизофрении (ПЭШ), явно недостаточно, а получаемые результаты крайне противоречивы.

При анализе литературы мы нашли только одну работу [5], в которой было показано, что у больных ПЭШ активность МАО тромбоцитов не отличалась от таковой у здоровых добровольцев. В литературе указывается, что при хроническом течении шизофрении активность МАО тромбоцитов у больных снижалась [6, 7].

В наших исследованиях у больных ПЭШ, напротив, было выявлено достоверное, почти двукратное повышение активности этого фермента [8, 9]. Анализ данных об обмене моноаминов дает нам возможность объяснения установленного факта повышения активности тромбоцитарной МАО у больных ПЭШ до начала лечения. Так, M. Laguelle, A. Abi-Dargham [10] на основании результатов нейровизуализационных методов (PET и SPECT) исследований высказали положение о гиперактивации дофаминергической нейротрансмиссии у больных ПЭШ. Это, естественно, сопровождается усилением выброса дофамина в синаптическую щель. С другой стороны, у больных ПЭШ было выявлено снижение связывающей активности дофаминавого транспортера, ответственного за обратный захват дофамина из синаптической щели в пресинаптическое окончание [11]. Это также способствует продолжению накопления избыточного количества дофамина в синаптической щели. Можно полагать, что установленное нами значительное повышение активности МАО у больных ПЭШ является компенсаторным и направлено на снижение концентрации дофамина в синаптической щели. Этот тезис поддерживается данными исследования [12], в котором был выявлен достоверно повышенный уровень гомованилиновой кислоты, продукт реакции дезаминирования дофамина, катализируемой МАО, у больных ПЭШ по сравнению с контролем. Следует иметь в виду, что химическая инактивация, т.е. дезаминирование моноаминов – нейромедиаторов, выделенных в синап-

тическую щель, происходит в клетках нейроглии (астроцитах и микроглии), в которых локализована моноаминоксидаза [13, 14]. Повышение активности MAO, направленное на снижение повышенного уровня дофамина, в такой ситуации, с одной стороны, является положительным явлением, с другой – несет в себе целый ряд негативных последствий. Так было установлено достоверное снижение содержания серотонина в тромбоцитах больных ПЭШ [15]. Это может свидетельствовать как о снижении его синтеза, так и об активации дезаминирования под действием MAO. Таким образом, повышение активности MAO может вести к нарушению баланса между нейромедиаторными моноаминами. Нельзя исключить, что, кроме нарушения активности MAO, изменение баланса между нейромедиаторными моноаминами может быть индуцировано нарушением активности компонентов глутаматергической системы [16].

Явления, связанные с повышением активности MAO, могут рассматриваться с нескольких точек зрения. Во-первых, это указывает на нарушение обмена моноаминов. MAO, обладая различным сродством к дофамину и серотонину [17], дезаминирует их с разной скоростью. Можно полагать, что у больных ПЭШ изменяется не только их абсолютная концентрация в головном мозге, но и баланс между этими моноаминами, присущий нормальному организму. Во-вторых, известно, что MAO является интегральным компонентом наружной митохондриальной мембраны. Нарушение активности фермента у больных ПЭШ указывает, что это патологическое состояние сопровождается повреждением мембранных структур и появлением в крови токсических продуктов. В-третьих, повышение активности MAO сопровождается ростом продукции перекиси водорода. Известно, что перекись водорода, образующаяся в реакциях дезаминирования, катализируемых MAO, является основным источником свободных радикалов в головном мозге [18, 19]. Следовательно, увеличение активности MAO у больных ПЭШ должно активировать свободнорадикальные реакции и процессы перекисного окисления липидов. В-четвертых, продуктами реакции дезаминирования моноаминов, катализируемой MAO, являются токсичные альдегид и аммиак. Повышение активности MAO ведет к росту продукции этих токсичных соединений, которые вносят свой вклад в усиление выраженности эндотоксикоза [8].

Как указывалось выше, нами было проведено исследование активности MAO у больных ПЭШ [8, 9]. При этом регрессионный анализ показал достоверную связь показателя – MAO с показателем тяжести заболевания PANSS. Факторный анализ выявил, что в состав первого фактора входит показатель MAO и показатель тяжести заболевания PANSS. Было установлено, что MAO и PANSS связаны положительной корреляционной связью. Т.е. с усилением тяжести заболевания можно ожидать увеличение показателя MAO. Эти данные позволяют с достаточной

степенью уверенности считать, что MAO является специфическим компонентом патогенетических механизмов первого эпизода шизофрении.

Если до начала лечения величина PANSS имела значение 81,4 балла, то после проведенной антипсихотической терапии с использованием рисперидона (3–6 мг/день в течение 45 дней) эта величина снижалась до 58. При этом активность MAO тромбоцитов достоверно снижалась ($p=0,04$) по сравнению со значениями этого фермента до начала лечения. Однако эти величины были достоверно выше тех, что были в контрольной группе, т.е. нормализация активности MAO и метаболизма в целом не происходила [20]. На это, кстати, указывают результаты исследования С.А. Ивановой и др. [21], которые установили, что у больных хронической шизофренией на фоне выраженного клинического улучшения после антипсихотической терапии метаболические процессы, в частности один из важнейших ферментов – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, оставались глубоко нарушенными.

Статистический анализ показал положительную корреляционную связь между величинами активности MAO тромбоцитов и величинами PANSS как до, так и после антипсихотической терапии [20].

Тревожная депрессия. Депрессия является одной из наиболее распространенных болезней человека и одной из основных причин потери трудоспособности в мире [22, 23]. Заболеваемость депрессией возрастает во всех регионах мира. Согласно проведенному по инициативе Всемирного Банка прогнозу глобального бремени болезней, депрессии к 2020 г. должны выйти на второе место после сердечно-сосудистых заболеваний среди основных причин нетрудоспособности [24]. Однако в Европе уже к концу 2000-х годов депрессии стали основной причиной утраты трудоспособности [25]. За последние 10 лет ежегодно около 5–7% населения в мировой популяции переносит большой депрессивный эпизод, а в будущем прогнозируется, что 1 из 6 человек в той или иной степени будет страдать от депрессии [26]. Депрессия также выступает фактором риска многих серьезных соматических заболеваний. Она усугубляет их течение и создает риск развития осложнений и преждевременной смерти [23, 27]. Депрессии превратились в большую медико-социальную проблему, которая в ближайшие годы будет только обостряться. Поэтому всестороннее исследование депрессии и патогенетических механизмов этого заболевания становится одной из главных задач медицинской науки. Прогнозирование и оценка эффективности лечения депрессии по важности выдвигаются на первый план.

Больные депрессией с симптомами тревоги, патогенетические механизмы которых тесно переплетены, представляют собой особый случай лечения с необходимостью выбора препаратов, которые обладают как тимоаналептическим, так и выраженным анксиолитическим действием [28].

Внедрение в клиническую практику антидепрессантов с избирательным спектром действия на серотонинергическую систему – ингибиторов или активаторов обратного захвата серотонина – может значительно повысить эффективность лечения больных и улучшить качество их жизни. Однако это требует уточнения показаний к применению того или иного препарата, изучения клинической и метаболической картины в процессе лечения и нейрохимических механизмов их действия и в целом патогенетических механизмов этого эндогенного заболевания.

Нами проведено исследование больных тревожной депрессией. Состояние больных в соответствии с МКБ-10 оценивалось как депрессивный эпизод в качестве самостоятельного заболевания (F32.1) и в структуре рекуррентного депрессивного расстройства (F33.1). Основным признаком для включения в исследование было преобладание в структуре депрессии тревожного аффекта.

Использование специального комплекса биохимических и нейрохимических показателей, разработанного в лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии [8, 29], позволило выявить у больных тревожной депрессией значительные нарушения нейромедиаторного, моноаминергического обмена и признаки эндогенной интоксикации.

До начала лечения у больных достоверно почти в 2 раза (на 94%) была повышена активность MAO тромбоцитов по сравнению с контрольной группой. Уровень средних молекул достоверно превышал контрольные величины почти в 2 раза (на 86%). Кроме того, у больных были значительно нарушены функциональные свойства альбумина, что косвенно указывает на нарушение конформации альбумина сыворотки крови у больных тревожной депрессией. У больных, получавших тианептин (37,5 мг/день), уже через 2 недели после начала лечения наблюдалось достоверное снижение активности MAO тромбоцитов.

S. Kasper выдвинута гипотеза, согласно которой депрессия и тревога контролируются не абсолютными уровнями серотонина и норадреналина, а «балансом» в их содержании и активности этих систем [30]. Это означает, что тревога и депрессия связаны с нарушениями в регуляции обмена этих моноаминов.

Концепция баланса согласуется с тем фактом, что ядра шва, центр серотонинергической системы в головном мозге и Locus coeruleus, центр норадренергической системы, являются взаимосвязанными и взаимозависимыми структурами [31].

Мы полагаем, что концепция «баланса», предложенная S. Kasper, базируется на положениях, высказанных и экспериментально доказанных профессором Е.А. Громовой в середине 70-х годов XX столетия. По Е.А. Громовой [31], серотонинергическая и норадренергическая системы находятся в реципрокных взаимоотношениях, т.е. активация одной системы ведет к торможению другой и наоборот, и что эмоциональная реактивность в значительной мере определяется балансом этих активностей. Се-

ротонину и норадреналину отводится особая роль в патогенетических механизмах тревоги и депрессии в связи с их модулирующими функциями. Активность этих моноаминергических систем контролируется другими нейромедиаторными системами, например, ГАМК-ергической [33]. Более того, любой из этих нейромедиаторов инициирует каскад процессов, который вызывает у больных тревогу и постепенно формирует у них депрессивное состояние [34]. Нарушение регуляции серотонинергической системы способствует гиперактивации норадренергической системы, в результате чего может усиливаться депрессивная симптоматика [30].

Представляет теоретический и практический интерес вопрос, какие биохимические механизмы задействованы в нарушении баланса между серотонинергической и норадренергической системами. Анализ данных клинико-биохимических и экспериментальных исследований, проведенный на моделях депрессии [35], в совокупности с результатами наших исследований позволил нам предложить возможный нейрохимический механизм этих нарушений при тревожной депрессии.

Снижение уровней серотонина и норадреналина может быть вызвано следующими причинами. Установлено, что повышенный уровень кортизола, наблюдаемый при депрессиях, повышает активность фермента – триптофан-пирролазы, который переводит обмен триптофана (предшественник в синтезе серотонина) на другие пути обмена, в частности на кинурениновый путь [36], что вызывает снижение уровня биосинтеза серотонина [37]. С другой стороны, усиленная секреция кортизола повышает активность фермента – тирозин-трансаминазы, что может приводить к уменьшению объема фракции тирозина, идущего на биосинтез катехоламинов, и снижать содержание последних, в том числе и уровень норадреналина [38].

Весомый вклад в снижение уровня серотонина и норадреналина в головном мозге вносит и моноаминоксидаза. Установлены факты, что моноаминоксидаза тромбоцитов отражает активность этого фермента в головном мозге [39]. Можно полагать, что под влиянием высоких уровней кортизола может повышаться активность MAO. Это было выявлено в нашем исследовании: дезаминирующая активность у больных тревожной депрессией была повышена приблизительно в 2 раза по сравнению с контролем. Следует отметить, что MAO дезаминирует серотонин и норадреналин с различной скоростью [17], что в разной степени при тревожной депрессии может изменять их концентрацию в тканях и нарушать баланс в содержании.

Выводы по разделу

1. Обращает на себя внимание, что изменения исследованных параметров – активности MAO и содержание средних молекул – при первом эпизоде шизофрении и тревожной депрессии очень схожи. В настоящее время сложно объяснить, с чем это связано. Можно предположить, что с генетическими

факторами. Можно полагать, что в основе лежат не нарушения каких-либо отдельных генов, а сложные перекрестные взаимодействия множества генов. В результате мы имеем схожие метаболические нарушения при различных симптомокомплексах. Уяснить эти процессы, вероятно, возможно с точки зрения системного подхода [1]. Одинаковые изменения активности MAO при этих патологиях можно объяснить следующим. Нейромедиаторные, моноаминергические изменения преимущественно связаны при шизофрении с дофамином, а при депрессии – с серотонином. Можно полагать, что дезаминирующее действие MAO при шизофрении в основном направлено на дофамин, а при депрессии – на серотонин и отчасти на норадреналин.

2. Таким образом, несмотря на значительное клиническое улучшение у больных с первым эпизодом шизофрении и тревожной депрессией сохраняется значительное нарушение метаболических процессов. Полученные результаты указывают, что моноаминоксидаза тромбоцитов может служить потенциальным биомаркером эффективности фармакотерапии эндогенных психических расстройств.

Неврологические заболевания

Ишемический инсульт. Известно, что восстановление и компенсация нарушенных функций после очаговой патологии мозга (в частности при ишемическом инсульте), связаны с различными механизмами нейропластичности, реализуемыми на разных структурных уровнях ЦНС (молекулярном, синаптическом, клеточном). При фокальной ишемии мозга один из патогенетических механизмов, влияющих на процессы нейропластичности, связан с изменением метаболизма биогенных моноаминов, таких как серотонин и дофамин [40]. В качестве интегральной оценки изменения метаболизма моноаминов в практике клинических исследований может использоваться активность моноаминоксидазы (MAO) тромбоцитов, отражающая активность MAO в головном мозге [39]. Выявленная активация процессов дезаминирования серотонина и дофамина посредством MAO выявлена в разных структурах мозга на экспериментальной модели ишемического инсульта [41]. Изменение активности MAO, вероятно, является одним из патогенетических факторов, влияющих на процессы нейропластичности при ишемическом инсульте.

Нами исследована активность MAO тромбоцитов в остром периоде ишемического инсульта (3–5-е сутки заболевания) и определены клиничко-биохимические корреляции активности MAO с функциональным исходом заболевания к 21-м суткам [42].

Из 25 обследованных больных с первым в анамнезе ишемическим полушарным инсультом умеренное или хорошее восстановление неврологических функций в течение острого периода заболевания (1–21-е сутки) наблюдалось у 72% больных. У 64% больных ишемическим инсультом на 3–5-е сутки заболевания было выявлено значительное повышение активности MAO тромбоцитов по сравнению с группой контроля ($p < 0,00001$).

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной активации процессов дезаминирования у больных ишемическим инсультом, вероятно, в ответ на повышение уровня моноаминов в остром периоде заболевания. При реперфузии мозга на различных моделях экспериментального ишемического инсульта было установлено повышение уровня продуктов дезаминирования дофамина и серотонина (гомованиллиновой и 5-оксиндолуксусной кислот, соответственно) [41]. Выявленное нами повышение активности MAO тромбоцитов, которая может отражать активность MAO в головном мозге, приводит к снижению уровня катехоламинов и серотонина, что, вероятно, является одной из компенсаторных реакций, направленных на стабилизацию гомеостаза в остром периоде ишемического инсульта.

Реализация этого компенсаторного механизма сопряжена с лучшим функциональным исходом заболевания, что подтверждается достоверными связями показателей активности MAO и неврологического дефицита больных ишемическим инсультом. Значимые сильные корреляции (противоположные по знаку) наблюдались между показателями активности MAO на 3–5-е сутки заболевания и значениями суммарного балла по шкалам неврологического дефицита (NIHSS) и функционального восстановления больных (Bartel Index) на 21-е сутки болезни. Регресс неврологического дефицита, сопровождавшийся уменьшением суммы баллов по шкале NIHSS и увеличением суммы баллов по шкале Bartel Index, ассоциировался с увеличением активности MAO. Результаты регрессионного анализа также свидетельствовали о наличии достоверной отрицательной связи изменения активности MAO на 3–5-е сутки заболевания и восстановления неврологических функций к 21-м суткам после ишемического инсульта [42].

Таким образом, повышение активности MAO в остром периоде ишемического инсульта связано с реализацией одной из гуморальных компенсаторных реакций, направленных на стабилизацию гомеостаза организма больного и на обеспечение условий для более лучшего восстановления неврологических функций. Повышенная активность MAO тромбоцитов в остром периоде инсульта может рассматриваться в качестве потенциального биологического маркера положительного функционального исхода заболевания на 21-е сутки ишемического инсульта.

Репаративные процессы зрелой ткани мозга, определяющие функциональный исход очаговой патологии ЦНС, зависят от различных компенсаторных реакций, которые базируются на особенностях состояния метаболизма мозга. В связи с этим выявление биохимических маркеров, связанных с процессами, снижающими нейропластичность ткани мозга, является одним из актуальных направлений исследований в области клинической нейрореабилитологии. Не менее важным является изучение процессов, связанных с восстановлением нарушенных

функций.

Известно, что непосредственное участие в метаболизме нейронов и нейроглии принимают биологически активные вещества – моноамины, например, такие как серотонин, дофамин, норадреналин, гистамин, адреналин [43, 44]. Ключевым ферментом, участвующим в удалении (дезаминировании) или снижении концентрации моноаминов при физиологических условиях, является моноаминоксидаза. В реакциях, катализируемых МАО, образуются вещества, потенциально обладающие нейротоксическим действием, стимулирующие усиление каскадных метаболических реакций окислительного стресса (ОС) и, следовательно, способствующие нейродеструкции и нейродегенерации ткани мозга [29, 45].

У больных (27 человек), перенесших ишемический инсульт, на 4–5-м месяце заболевания во всех случаях был выявлен двигательный (диссоциированные гемипарезы) и сенсорный неврологический дефицит различной степени тяжести [46].

Изменение активности МАО тромбоцитов в группе больных ишемическим инсультом с различной тяжестью нарушения неврологических функций было неоднородным. Усиление активности МАО было выявлено в 37% случаев (10 больных), а снижение МАО – в 30% случаев (8 больных), у остальных больных активность МАО не изменялась. В отличие от вариантов снижения и нормальной активности МАО, повышение активности этого фермента по сравнению с нормой было неблагоприятно для восстановления неврологических функций. Повышение активности МАО явилось независимым фактором, влияющим на тяжесть неврологического дефицита больных ишемическим инсультом. По данным логистической регрессии наблюдалась достоверная положительная регрессионная связь показателей тяжести очагового неврологического дефицита (суммарный балл NIHSS) и активности МАО тромбоцитов [46].

В настоящем исследовании показано, что в группе больных с различной тяжестью очагового неврологического дефицита вследствие перенесенного ишемического инсульта выявлено три варианта активности МАО тромбоцитов: повышение, снижение и нормальная активность этого фермента. По сравнению с группой контроля достоверное изменение активности МАО выявлено у 67% больных. Одним из аспектов, связанных с изменением активности МАО у больных, перенесших ишемический инсульт, является дисбаланс нейромедиаторов – серотонина и норадреналина, так как МАО, обладая различным сродством к серотонину и норадреналину, дезаминирует их с различной скоростью [17]. Как свидетельствуют результаты нашей работы, лишь вариант повышения активности МАО у больных ишемическим инсультом был связан с выраженным нарушением неврологических функций. Вероятно, в условиях хронического оксидантного стресса накопление нейротоксических продуктов моноаминоксидазной реакции, таких как альдегиды, аммиак

и перекись водорода, вызывает дополнительное резкое усиление процессов перекисного окисления белков и липидов и, соответственно, увеличение деструктивных изменений нейрональной ткани мозга.

Повышение активности МАО тромбоцитов можно рассматривать как потенциальный прогностический биохимический маркер, связанный с нарушением процессов нейропластичности ткани мозга [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании наших исследований возможно сделать вывод, что моноаминоксидаза тромбоцитов может служить потенциальным биомаркером эффективности фармакотерапии психических заболеваний (первого эпизода шизофрении и тревожной депрессии), а также потенциальным прогностическим биомаркером исхода ишемического инсульта.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации ВМА (протокол заседания этического комитета Московского НИИ психиатрии № 43/2 от 27 апреля 2009 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Узбеков М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016; 26 (1): 98–109.
2. Горкин В.З. Аминоксидазы и их значение в медицине. М.: Медицина; 1981: 281.
3. Stahl S.M. Peripheral models for the study of neurotransmitter receptors in man. *Psychopharmacol. Bull.* 1985; 21 (3): 663–671.
4. Бойко А.С., Бохан Н.А. и др. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение / под ред. Н.А. Бохана, С.А. Ивановой. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2017: 148.
5. Spivak B., Kosower N., Zipser Y., Shreiber-Schul N., Apter A., Tyano B., Weizman A. Platelet monoamine oxidase activity in neuroleptic-naïve schizophrenic patients: lack of influence of chronic perphenazine treatment. *Clin Neuropharmacol.* 1994; 17: 83–88.
6. Coron B., Campion D., Thibaut, Dollfus S., Preterre P., Langlois S., Vasse T., Moreau V., Martin C., Charbonnier F., Laurent C., Mallet J., Petit M., Frebourg I. Association study between schizophrenia and monoamine oxidase A and B DNA polymorphisms. *Psychiatry Res.* 1996; 62: 221–226.
7. Ertugrul A., Ucar G., Basar K., Demir B., Yabanoglu S., Ulug B. Influence of clozapine on platelet serotonin, monoamine oxidase and plasma serotonin level. *Psychiatry Res.* 2007; 149: 49–57.
8. Узбеков М.Г., Миссионщик Э.Ю., Шмуклер А.Б., Гурович И.Я., Грызунов Ю.А., Смолина Н.В., Калинина В.В., Соколова Т.Н., Москвитина Т.А., Шевченко В.А. Нарушение активности моноаминоксидазы и показателей эндогенной интоксикации у больных с первым эпизодом шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009; 109 (5): 48–52.
9. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Yu., Gurovich I.Y., Shmukler A.B. Aspects of metabolic changes in first-episode drug-naïve schizophrenic patients. *Acta Neuropsychiatrica*. 2013; 25 (5):

- 268–274.
10. Laruelle M., Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *Psychopharmacol.* 1999; 13: 358–371.
 11. Mateos J.J., Lomena F., Parellada E., Font M., Fernandez E., Pavia J., Prats A., Bernardo M. Striatal dopamine transporter density decrease in the first episode schizophrenic patients treated with risperidone. *Rev Esp Med Nucl.* 2006; 25: 159–165.
 12. Yoshimura R., Ueda N., Shinkai K., Nakamura J. Plasma levels of homovanillic acid and the response to risperidone in the first episode untreated acute schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003; 18: 107–111.
 13. Узбеков М.Г., Пигарева З.Д. Биогенные амины в центральной нервной системе млекопитающих. Катехоламинергические нейроны / Турпаев Т.М., Буданцев А.Ю. (редакторы). М.: Наука, 1979: 56–66.
 14. Uzbekov M.G. Antidepressant action of tianeptine is connected with acceleration of serotonin turnover in the synapse: a hypothesis. *Neuropsychopharmacology Hung.* 2009; 10 (1): 85–89.
 15. Marcinko D., Pivac N., Martinac M., Jakovljevic M., Mihaljevic-Peles A., Muck-Seler D. Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry Res.* 2007; 150: 105–108.
 16. Tan H.Y., Callicott J.H., Weinberger D.R. Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia. *Cereb Cortex.* 2007; 17 (Suppl 1): 171–181.
 17. Gorkin V.Z. Studies on the nature and specific inhibition of monoamine oxidases // *Neuropharmacology '85* / Keleman K., Magyar K., Visi E.S. (eds). Budapest: Akademiai Kiado, 1985; 9–14.
 18. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev.* 1998; 78: 547–581.
 19. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение I. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2014; 24 (4): 97–103.
 20. Uzbekov M., Brilliantova V., Shikhov S., Shmukler A. First episode of schizophrenia under antipsychotic treatment is followed by recovery of monoamine oxidase activity but not the degree of endogenous intoxication. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* 2017; 267 (Suppl. 1): S4.
 21. Иванова С.А., Смирнова Л.П., Щигорева Ю.Г., Бойко А.С., Семке А.В., Узбеков М.Г., Бохан Н.А. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и каталазы в эритроцитах больных шизофренией в динамике фармакотерапии традиционными антипсихотическими препаратами. *Нейрохимия.* 2014; 31 (1): 79–83.
 22. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007: 187.
 23. Kessler R.C., Üstün T.B. (Eds.). The WHO World Mental Health Surveys: Global perspectives on the epidemiology of mental disorders. New York: Cambridge University Press; 2008: 154.
 24. Kupfer D. Depression: a major contributor to world-wide disease burden. *International Medical News.* 1999; 99 (2): 1–2.
 25. Spinney L. European Brain Policy Forum: Depression and the European Society. *European Psychiatry.* 2009; 24: 550–551.
 26. Kreisel T., Frank M.G., Licht T., Reshef R., Ben-Menachem-Zidon O., Baratta M.V., Maier S.F., Yirmiya R. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis. *Mol Psychiatry.* 2014; 19: 699–709.
 27. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112 (11). Выпуск 2. Депрессия: 3–11.
 28. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112 (11). Выпуск 2. Депрессия: 1–3.
 29. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Y., Maximova N.M., Vertogradova O.P. Biochemical profile in patients with anxious depression under the treatment with serotonergic antidepressants with different mechanisms of action. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2006; 21: 109–115.
 30. Kasper S. Depression and Anxiety – Separate or Continuum. *World J Biol Psychiatry.* 2001; 2: 162–163.
 31. Громова Е.А. Функциональная взаимосвязь катехоламинергической и серотонинергической систем в головном мозге – антагонизм или реципрокность? Катехоламинергические нейроны / Турпаев Т.М., Буданцев А.Ю. (редакторы). М.: Наука, 1979: 97–105.
 32. Бохан Н. А., Иванова С. А., Левчук Л. А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и аддиктивного поведения. Томск: Изд-во «Иван Фёдоров», 2013: 102.
 33. Petty F., Davis L.L., Kabel D., Kramer G.L. Serotonin dysfunction disorders: a behavioral neurochemistry perspective. *J Clin Psychiatry.* 1996; 5 (Suppl 8): 11–16.
 34. Paul S.M. Anxiety and depression: a common neurobiological substrate? *J Clin Psychiatry.* 1988; 49: 13–16.
 35. Hoffman K.L. Role of murine models in psychiatric illness drug discovery: a dimensional view. *Expert Opin Discov.* 2013; 8 (7): 865–877.
 36. Лапин И.П. Стресс – Тревога – Депрессия – Алкоголизм – Эпилепсия (Нейрокинурениновые механизмы и новые подходы к лечению). СПб.: ДЕАН; 2004: 211.
 37. Curzon P. Tryptophan pyrrolase – a biochemical factor in depressive illness. *Br J Psychiatry.* 1969; 115: 1367–1374.
 38. Nemeth S. The effect of stress or glucose feeding on hepatic tyrosine aminotransferase activity and liver and plasma tyrosine levels of intact and adrenalectomized rats. *Horm Metabol Res.* 1978; 10: 144–147.
 39. Chen K., Wu H.F., Shih J.C. The deduced amino acid sequences of human platelet and frontal cortex monoamine oxidase are identical. *J Neurochem.* 1993; 61: 187–190.
 40. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001: 380.
 41. Holschneider P., Scremin O. U., Huynh L., Chen K. Lack of protection from ischemic injury of monoamine oxidase B-deficient mice following middle cerebral artery occlusion. *Neuroscience Letters.* 1999; 3: 161–164.
 42. Узбеков М.Г., Алферова В.В., Миссионник Э.Ю., Гехт А.Б. Активация моноаминоксидазы как компенсаторная реакция при ишемическом инсульте. *Нейрохимия.* 2011; 28 (2): 155–157.
 43. Buga A., Dunoiu C., Balseanu A., Popa-Wagner A. Cellular and molecular mechanisms underlying neurorehabilitation after stroke in aged subjects. *Roman Journal of Morphol and Embryol.* 2008; 49 (3): 279–302.
 44. Van der Schyf C. J., Gal S., Geldenhuys W. J. Multifunctional neuroprotective drugs targeting monoamine oxidase inhibition, iron chelation, adenosine receptors, and cholinergic and glutamatergic action for neurodegenerative diseases. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2006; 15(8): 873–886.
 45. Kumar M.J., Andersen J.K. Perspectives on MAO-B in aging and neurological disease. Where do we go from here? *Molecular Neurobiology.* 2004; 30 (1): 50–57.
 46. Алферова В.В., Узбеков М.Г., Миссионник Э.Ю., Лукьянюк Е.В., Гехт А.Б., Шкловский В.М. Патогенетическое значение активности MAO у больных с очаговой неврологической симптоматикой. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2010; 20 (4): 46–50.

Поступила в редакцию 27.02.2018
 Утверждена к печати 2.04.2018

Узбеков Марат Галиевич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории патологии мозга.
 Максимова Наталла Маратовна, к.м.н., с.н.с. отделения расстройств аффективного спектра.
 Бриллиантова Варвара Витальевна, м.н.с. лаборатории патологии мозга.
 Шихов Сергей Николаевич, к.б.н., с.н.с. лаборатории патологии мозга.
 Москвитина Татьяна Александровна, д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории биохимии и химической патологии белков.
 Узбекова Динара Галиевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии.

Горобец Людмила Николаевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения психонейроэндокринологии.
Стрелкова Ирина Михайловна, врач-исследователь отдела патологии речи и нейрореабилитации.
Булатецкий Сергей Владиславович, д.м.н., профессор кафедры патофизиологии.
Смолина Наталья Викторовна, к.б.н., с.н.с. лаборатории патологии мозга.

✉ Узбеков Марат Галиевич, uzbekovmg@gmail.com

УДК 616.8:616.89:615.03

For citation: Uzbekov M.G., Maximova N.M., Brilliantova V.V., Shikhov S.N., Moskvitina T.A., Uzbekova D.G., Gorobets L.N., Strelkova I.M., Bulatetsky S.V., Smolina N.V. On the issue of biological markers of efficiency of therapy of mental and neurologic diseases. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 5–14. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-5-14](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-5-14)

On the issue of biological markers of efficiency of therapy of mental and neurologic diseases

Uzbekov M.G.¹, Maximova N.M.¹, Brilliantova V.V.¹, Shikhov S.N.¹, Moskvitina T.A.², Uzbekova D.G.³, Gorobets L.N.¹, Strelkova I.M.¹, Bulatetsky S.V.³, Smolina N.V.¹

¹ *Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH
Poteshnaya Street 3, 107258, Moscow, Russian Federation*

² *V.N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry
Pogodinskaya Street 10- 8, 119121, Moscow, Russian Federation*

³ *I.P. Pavlov Ryazan Medical University
Vysokovoltynaya Street 9, 390026, Ryazan, Russian Federation*

ABSTRACT

The aim of the study was to summarize our and literature data on the searching biological markers of mental and neurologic diseases. We considered platelet monoamine oxidase (MAO) activity as a potential biomarker. Investigation of the first episode of schizophrenia and anxious depression showed that platelet MAO activity could serve as potential biomarker of the efficiency of pharmacotherapy of these disorders. Increase of MAO activity in the acute period (4–5 days) after ischemic insult was considered as a compensatory reaction directed at the recovery of neurologic functions whereas increase of MAO activity 4–5 months after the insult was connected with pronounced disturbances of neurologic functions. Thus platelet MAO activity could serve as a potential prognostic biomarker of the outcome of the ischemic insult.

Keywords: biomarkers, systems biology, platelet monoamine oxidase, first episode of schizophrenia, anxious depression, ischemic insult, efficiency of pharmacotherapy, prognosis.

REFERENCES

1. Uzbekov M.G., Gurovich I.Ya., Ivanova S.A. Potentsial'nye biomarkery psikhicheskikh zabolevaniy v aspekte sistemnogo podkhoda [Potential biomarkers of mental disorders from the standpoint of systems biology]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixiatriya – Social and Clinical Psychiatry*. 2016; 26 (1): 98–109 (in Russian).
2. Gorkin V.Z. Aminoksidazy i ikh znachenie v meditsine [Amino oxidases and their value in medicine]. M.: Meditsina; 1981: 281 (in Russian).
3. Stahl S.M. Peripheral models for the study of neurotransmitter receptors in man. *Psychopharmacol. Bull.* 1985; 21 (3): 663–71.
4. Boiko A.S., Bokhan N.A. et al. Biologicheskie markery shizofrenii: poisk i klinicheskoe primenenie [Biological markers of schizophrenia: poisk and clinical application]. N.A. Bokhan, S.A. Ivanova, eds. Novosibirsk: Publishing House of SB RAS, 2017: 148 (in Russian).
5. Spivak B., Kosower N., Zipzer Y., Shreiber-Schul N., Apter A., Tyano B., Weizman A. Platelet monoamine oxidase activity in neuroleptic-naïve schizophrenic patients: lack of influence of chronic perphenazine treatment. *Clin Neuropharmacol.* 1994; 17: 83–88.
6. Coron B., Champion D., Thibaut., Dollfus S., Preterre P., Langlois S., Vasse T., Moreau V., Martin C., Charbonnier F., Laurent C., Mallet J., Petit M., Frebourg I. Association study between schizophrenia and monoamine oxidase A and B DNA polymorphisms. *Psychiatry Res.* 1996; 62: 221–226.
7. Ertugrul A., Ucar G., Basar K., Demir B., Yabanoglu S., Ulug B. Influence of clozapine on platelet serotonin, monoamine oxidase and plasma serotonin level. *Psychiatry Res.* 2007; 149: 49–57.
8. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Yu., Shmukler A.B., Gurovich I.Ya., Gryzunov Yu.A., Smolina N.V., Kalinina V.V., Sokolova T.N., Moskvitina T.A., Shevchenko V.A. Narushenie aktivnosti monoaminoksidazy i pokazatelye endogennoy intoksikatsii u bol'nykh s pervym epizodom shizofrenii [Disturbance of monoaminooxidase activity and indices of endogenous intoxication in patients with the first episode of schizophrenia]. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009; 109 (5): 48–52 (in Russian).
9. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Yu., Gurovich I.Y., Shmukler A.B. Aspects of metabolic changes in first-episode drug-naïve schizophrenic patients. *Acta Neuropsychiatrica*. 2013; 25 (5): 268–274.
10. Laruelle M., Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *Psychopharmacol.* 1999; 13: 358–371.
11. Mateos J.J., Lomena F., Parellada E., Font M., Fernandez E., Pavia J., Prats A., Bernardo M. Striatal dopamine transporter density decrease in the first episode schizophrenic patients treated with risperidone. *Rev Esp Med Nucl.* 2006; 25: 159–165.
12. Yoshimura R., Ueda N., Shinkai K., Nakamura J. Plasma levels of homovanillic acid and the response to risperidone in the first episode untreated acute schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003; 18: 107–111.
13. Uzbekov M.G., Pigareva Z.D. Biogennyye aminy v tsentral'noy nervnoy sisteme mlekoopitayushchikh. Katekholaminergicheskie neyrony [Biogenic amines in central nervous system of mam-

- mals. Catecholaminergic neurons]. T.M. Turpaev, A.Yu. Budantsev, eds. M.: Nauka, 1979: 56–66 (in Russian).
14. Uzbekov M.G. Antidepressant action of tianeptine is connected with acceleration of serotonin turnover in the synapse: a hypothesis. *Neuropsychopharmacology Hung.* 2009; 10 (1): 85–89.
 15. Marcinko D., Pivac N., Martinac M., Jakovljevic M., Mihaljevic-Peles A., Muck-Seler D. Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry Res.* 2007; 150: 105–108.
 16. Tan H.Y., Callicott J.H., Weinberger D.R. Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia. *Cereb Cortex.* 2007; 17 (Suppl 1): 171–181.
 17. Gorkin V.Z. Studies on the nature and specific inhibition of monoamine oxidases // *Neuropharmacology '85* / Keleman K., Magyar K., Visi E.S. (eds). Budapest: Akademiai Kiado, 1985; 9–14.
 18. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev.* 1998; 78: 547–581.
 19. Uzbekov M.G. Perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantnye sistemy pri psikhicheskikh zabolevaniyakh [Lipid peroxidation and antioxidant systems in mental disorders. Part I]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya – Social and Clinical Psychiatry.* 2014; 24 (4): 97–103 (in Russian).
 20. Uzbekov M., Brilliantova V., Shikhov S., Shmukler A. First episode of schizophrenia under antipsychotic treatment is followed by recovery of monoamine oxidase activity but not the degree of endogenous intoxication. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* 2017; 267 (Suppl. 1): S4.
 21. Ivanova S.A., Smirnova L.P., Shchigoreva Yu.G., Boiko A.S., Semke A.V., Uzbekov M.G., Bokhan N.A. Aktivnost' glyukoza-6-fosfatdehidrogenazy i katalazy v eritrotsitakh bol'nykh shizofreniy v dinamike farmakoterapii traditsionnymi antipsikhoticheskimi preparatami [Glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase activities in erythrocytes of schizophrenic patients under pharmacotherapy with traditional antipsychotics]. *Neyrokhimiya – Neurochemical Journal.* 2014; 31 (1): 79–83 (in Russian).
 22. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007: 187.
 23. Kessler R.C., Üstün T.B. (Eds.). The WHO World Mental Health Surveys: Global perspectives on the epidemiology of mental disorders. New York: Cambridge University Press; 2008: 154.
 24. Kupfer D. Depression: a major contributor to world-wide disease burden. *International Medical News.* 1999; 99 (2): 1–2.
 25. Spinney L. European Brain Policy Forum: Depression and the European Society. *European Psychiatry.* 2009; 24: 550–551.
 26. Kreisel T., Frank M.G., Licht T., Reshef R., Ben-Menachem-Zidon O., Baratta M.V., Maier S.F., Yirmiya R. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis. *Mol Psychiatry.* 2014; 19: 699–709.
 27. Krasnov V.N. Problemy sovremennoy diagnostiki depressiy [Problems of current diagnosis of depression]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012; 112 (11). Issue 2. Depression: 3–11 (in Russian).
 28. Mosolov S.N. Sovremennye biologicheskie gipotezy rekurrentnoy depressii (obzor) [Current biological hypotheses of recurrent depression (review)]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova – S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012; 112 (11). Issue 2. Depression: 1–3 (in Russian).
 29. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Y., Maximova N.M., Vertogradova O.P. Biochemical profile in patients with anxious depression under the treatment with serotonergic antidepressants with different mechanisms of action. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2006; 21: 109–115.
 30. Kasper S. Depression and Anxiety – Separate or Continuum. *World J Biol Psychiatry.* 2001; 2: 162–163.
 31. Gromova E.A. Funktsional'naya vzaimosvyaz' katekholaminergicheskoy i serotoninergicheskoy sistem v golovnom mozge – antagonizm ili retsiproknost'? Katekholaminergicheskie neyrony [Functional interrelationship of catecholaminergic and serotonergic systems in brain - antagonism or reciprocity? Catecholaminergic neurons]. T.M. Turpaev, A.Yu. Budantsev, eds. M.: Nauka, 1979: 97–105 (in Russian).
 32. Bokhan N.A., Ivanova S.A., Levchuk L.A. Serotoninovaya sistema v modulyatsii depressivnogo i addiktivnogo povedeniya [Serotonin system in modulation of depressive and addictive behavior]. Tomsk: Publishing House "Ivan Fedorov", 2013: 102 (in Russian).
 33. Petty F., Davis L.L., Kabel D., Kramer G.L. Serotonin dysfunction disorders: a behavioral neurochemistry perspective. *J Clin Psychiatry.* 1996; 5 (Suppl 8): 11–16.
 34. Paul S.M. Anxiety and depression: a common neurobiological substrate? *J Clin Psychiatry.* 1988; 49: 13–16.
 35. Hoffman K.L. Role of murine models in psychiatric illness drug discovery: a dimensional view. *Expert Opin Discov.* 2013; 8 (7): 865–877.
 36. Lapin I.P. Stress – Trevoga – Depressiya – Alkogolizm – Epilepsiya (Neyrokynureninovyie mekhanizmy i novye podkhody k lecheniyu) [Stress – Anxiety – Depression – Alcoholism – Epilepsy (Neurokynurenine mechanisms and new approaches to treatment)]. SPb.: DEAN; 2004: 211 (in Russian).
 37. Curzon P. Tryptophan pyrrolase – a biochemical factor in depressive illness. *Br J Psychiatry.* 1969; 115: 1367–1374.
 38. Nemeth S. The effect of stress or glucose feeding on hepatic tyrosine aminotransferase activity and liver and plasma tyrosine levels of intact and adrenalectomized rats. *Horm Metabol Res.* 1978; 10: 144–147.
 39. Chen K., Wu H.F., Shih J.C. The deduced amino acid sequences of human platelet and frontal cortex monoamine oxidase are identical. *J Neurochem.* 1993; 61: 187–190.
 40. Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiya golovnogo mozga [Cerebral ischemia]. M.: Meditsina, 2001: 380 (in Russian).
 41. Holschneider P., Scremin O. U., Huynh L., Chen K. Lack of protection from ischemic injury of monoamine oxidase B-deficient mice following middle cerebral artery occlusion. *Neuroscience Letters.* 1999; 3: 161–164.
 42. Uzbekov M.G., Alferova V.V., Misionzhnik E.Yu., Gekht A.B. Aktivatsiya monoaminoksidazy kak kompensatornaya reaktsiya pri ishemiicheskoy insulte [Activation of monoamine oxidase as a compensatory response during ischemic insult]. *Neyrokhimiya – Neurochemical Journal.* 2011; 28 (2): 155–157 (in Russian).
 43. Buga A., Dunoiu C., Balseanu A., Popa-Wagner A. Cellular and molecular mechanisms underlying neurorehabilitation after stroke in aged subjects. *Roman Journal of Morphol and Embryol.* 2008; 49 (3): 279–302.
 44. Van der Schyf C. J., Gal S., Geldenhuys W. J. Multifunctional neuroprotective drugs targeting monoamine oxidase inhibition, iron chelation, adenosine receptors, and cholinergic and glutamatergic action for neurodegenerative diseases. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2006; 15(8): 873–886.
 45. Kumar M.J., Andersen J.K. Perspectives on MAO-B in aging and neurological disease. Where do we go from here? *Molecular Neurobiology.* 2004; 30 (1): 50–57.
 46. Alferova V.V., Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Yu., Lukiyanuk E.V., Gekht A.B., Shklovsky V.M. Patogeneticheskoe znachenie aktivnosti MAO u bol'nykh s ochagovoy nevrologicheskoy simptomatikoy [Pathogenetic role of MAO-activity in patients with focal neurological symptoms]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya – Social and Clinical Psychiatry.* 2010; 20 (4): 46–50 (in Russian).

Received February 27.2018

Accepted April 2.2018

Uzbekov Marat G., MD, Professor, Head of the Laboratory of Brain Pathology, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH, Moscow, Russian Federation.

Maximova Natella M., PhD, senior researcher of the Department of Affective Spectrum Disorders, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH, Moscow, Russian Federation.

Brilliantova Varvara V., junior researcher of the Laboratory of Brain Pathology, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH, Moscow, Russian Federation.

Shikhov Sergey N., Candidate of Biological Sciences, senior researcher of the Laboratory of Brain Pathology, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH, Moscow, Russian Federation.

Moskvitina Tatiana A., ScD, chief researcher of the Laboratory of Biochemistry and Chemical Pathology of Proteins, V.N.Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russian Federation.

Uzbekova Dinara G., MD, Professor. Head of Pharmacology Department, I.P. Pavlov Ryazan Medical University, Ryazan, Russian Federation.

Gorobets Lyudmila N., MD, Professor, Head of Psychoneuroendocrinology Department, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH, Moscow, Russian Federation.

Strelkova Irina M., physician-researcher of the Department of Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH, Moscow, Russian Federation.

Bulatetsky Sergey V., MD, professor of Pathophysiology Department, I.P. Pavlov Ryazan Medical University, Ryazan, Russian Federation.

Smolina Natalia V., Candidate of Biological Sciences, senior researcher of the Laboratory of Brain Pathology, Moscow Psychiatry Research Institute – Branch of V.P. Serbsky NMRCMH, Moscow, Russian Federation.



Uzbekov Marat G., uzbekovmg@gmail.com