

УДК 616.895.8:615.07:578.52:543.51(048.83)

Для цитирования: Языкова А.Б., Новоселова А.Э., Царьков И.Е., Жилиева Т.В. Идентификация биомаркеров шизофрении с помощью методов масс-спектрометрии (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 71-81 [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-71-81](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-71-81)

Идентификация биомаркеров шизофрении с помощью методов масс-спектрометрии (обзор литературы)

Языкова А.Б.¹, Новоселова А.Э.¹, Царьков И.Е.¹, Жилиева Т.В.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

РЕЗЮМЕ

Цель: анализ результатов современных отечественных и зарубежных исследований биологических маркеров шизофрении с помощью методов масс-спектрометрии, выделение основных перспективных направлений исследований в области метаболомики и протеомики при шизофрении, обсуждение принципов работы и современных возможностей различных модификаций масс-спектрометров при анализе протеомного и метаболомного составов биологических жидкостей пациентов, страдающих шизофренией. В результате анализа данных литературы с обобщением имеющихся в настоящее время результатов оригинальных исследований, систематических обзоров и метаанализов представлены сведения об основных группах биомаркеров и ведущих механизмах патогенеза, наиболее активно изучаемых в настоящее время при шизофрении методами масс-спектрометрии, а также об ограничениях метаболомики при изучении этого заболевания.

Ключевые слова: шизофрения, биологические маркеры, метаболомика, протеомика, масс-спектрометрия.

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость поиска биологических маркеров шизофрении продиктована дефицитом сведений об этиопатогенезе этого заболевания. В клинической практике используется терапевтический подход, основанный на представлениях о нарушении обмена нейромедиаторов, однако опубликованные исследования свидетельствуют о вовлечении в патогенез иммунного воспаления, дисонтогенеза и других нарушений [1].

Актуальной остается проблема резистентности при лечении шизофрении: от 5 до 60% пациентов резистентны к применению антипсихотиков (АП) [2]. Обсуждается, что в формировании резистентности могут играть роль факторы воспаления и выраженные нарушения в работе основных сигнальных путей [3]. Кроме того, АП не способны полностью купировать негативные и когнитивные кластеры симптомов [4].

До сих пор отсутствуют знания об измеряемых предикторах ответа на конкретные психотропные препараты. Поэтому в процессе подбора препарата пациент долгое время может оставаться в состоянии психоза, что повышает риск резистентности вследствие «киндлинг»-механизмов [2].

К настоящему времени получены четкие доказательства полигенности шизофрении, но окончательного понимания картины этиопатогенеза этого состояния с точки зрения генетики пока не су-

ществует [5]. Шизофрения представляет собой сложный фенотип с разнообразными симптомами у разных пациентов. Многообразие выявленных к настоящему времени биомаркеров шизофрении и их разнообразная представленность у разных пациентов привели к предположениям о том, что в патофизиологическом понимании шизофрения является не болезнью, а группой болезней: один фенотип при множестве генотипов (биотипов). Однако и такой подход начинает приводить к разочарованию, поскольку количество предполагаемых биотипов шизофрении порождает понимание уникальности этиопатогенеза у каждого пациента. В связи с этим методология научных исследований шизофрении должна сместиться от исследований «случай-контроль» к персонифицированному изучению механизмов, что представляет собой сложную задачу. Следующим этапом в понимании этиопатогенеза шизофрении могут стать исследования молекулярных механизмов, ассоциированных с конкретными генетическими маркерами, в том числе с помощью метаболомики и протеомики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов современных отечественных и зарубежных исследований биологических маркеров шизофрении с помощью методов масс-спектрометрии, выделение основных перспективных направлений исследований в области мета-

боломики и протеомики при шизофрении, обсуждение принципов работы и современных возможностей различных модификаций масс-спектрометров при анализе протеомного и метаболомного составов биологических жидкостей пациентов, страдающих шизофренией.

Понятие метабономики и протеомики

Метабономика изучает совокупность всех метаболитов, являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме и предоставляет общий основополагающий взгляд на все физиологические особенности организма [6]. Поскольку эндогенные метаболиты – это конечные продукты экспрессии генов, их изменения более адекватно описывают фенотипические нарушения [7]. Известно, что концентрация эндогенных низкомолекулярных метаболитов изменяется в процессе патогенеза нейropsychиатрических заболеваний [8].

Протеомика – область молекулярной биологии, занимающаяся идентификацией и количественным анализом протеома, т.е. совокупности всех белков организма. По мнению ряда авторов, протеомика – валидный измерительный инструмент получения данных, предназначенных для исследования больших количеств белков с учетом их экспрессии, межбелковых и межмолекулярных взаимодействий и посттрансляционных модификаций [9]. Целью протеомики является не только исчерпывающая идентификация белковых молекул в биобразцах, но и составление развернутого представления о функциях этих белков [10]. Понимание протеомных процессов на уровне клетки необходимо для раскрытия патогенеза и поиска новых методов диагностики социально значимых заболеваний, а также анализа перспективных мишеней для терапии [11]. Для анализа комплексных белковых образцов и исключения основных затруднений, связанных с низкой встречаемостью многих белков, в связи с необходимостью высокопродуктивного и высоко разрешающего чувствительного метода анализа предложен метод масс-спектрометрии (далее – MS) [12]. Суть метода MS заключается в определении не просто молекулярной массы исследуемых соединений (белков), но и в определении возможной первичной структуры белка согласно полученному при ионизации белковой молекулы соотношению массы молекулы к её заряду [13]. В начале XXI века были изобретены и внедрены технологии, позволяющие применять MS к биобразцам: ионизация при атмосферном давлении (электроспрей, ЭС), химическая и фотоионизация при атмосферном давлении, опосредованная матрицей лазерная десорбция-ионизация (МАЛДИ, Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization, MALDI) [14], совмещенные с MS детектором (времяпролётным, Time-of-Flight, TOF) [15].

Из-за особенностей изотопного разделения пики в спектрах больших белков сложно анализировать. Поэтому перед исследованием их разрушают на пептиды массой 500–2500 Да с помощью трипсина, затем по данным о пептидах восстанавливают информацию об исходном белке из коротких прочтений («протеомика снизу вверх», bottom-up). Процесс сборки может приводить к потерям информации, поэтому в некоторых случаях исследуются целые белки без расщепления с помощью мощных детекторов сверхвысокого разрешения («протеомика сверху вниз», top-down) [16]. Фрагментация белков может осуществляться также при помощи столкновения с молекулами инертных газов. При этом каждый пептид характеризуется массой иона-предшественника и набором масс ионов-фрагментов. Массы фрагментов измеряются исходя из последовательности пептидов, и по ним восстанавливается информация об исходном белке (тандемная MS, MS-MS).

В качестве альтернативы MALDI ионизацию пептидов перед MS осуществляют методом электрораспыления (Electrospray Ionization, ESI). При совмещении ионизации электроспреем с высокоэффективной жидкостной хроматографией поток хроматографической фазы с колонки направляется в капилляр для электрораспыления. Таким образом MS будет определять массы разделяемых в аналитической колонке молекул (метод LC-MS, Liquid Chromatography-Mass Spectrometry). Идентификация белков в сложном растворе при помощи комбинации MS и высокоэффективной жидкостной хроматографии называется «скорострельной» протеомикой (Shotgun Proteomics). Для направленного обнаружения и количественного определения искомым белкам применяются методы таргетной MS [17] с детектором типа тройного квадруполя – три одинаковых масс-спектрометра, последовательно передающие друг другу ионы: метод мониторинга множественных/выбранных реакций (англ. Multiple/Selected Reaction Monitoring, MRM/SRM). Помимо протеомики, методы MS могут применяться и в метаболомике для обнаружения небелковых (малых) молекул (или групп молекул), участвующих в предполагаемом патогенезе изучаемого заболевания [18].

Изучение механизмов патогенеза шизофрении методами MS

В России проведен ряд исследований по изучению биомаркеров шизофрении методами MS. По результатам сравнительного анализа протеомных профилей выявлено 27 белков, специфичных для шизофрении, которые в основном оказались связаны с иммунным ответом, клеточной коммуникацией, ростом и поддержанием клеток, регуляцией метаболизма белков и метаболизма нуклеиновых кислот [19].

У больных шизофренией установлено повышение концентрации белка 12 (ANKRD12), содержащего домен анкириновых повторов и кадгерина, причем концентрация кадгерина 5 статистически значимо различалась в зависимости от ведущей клинической симптоматики (позитивной или негативной) [19]. Отличия в спектре распределения белков выявлены в группах больных шизофренией и здоровых лиц в 13 областях молекулярных масс: 206, 180, 128, 97, 94, 88, 40, 32, 30, 28, 20, 15 и 12 кДа [20]. Согласно результатам MS-анализа, в сыворотке больных шизофренией обнаруживаются белки, отсутствующие у здоровых из группы сравнения: тирозинкиназа (активность которой повышается при окислительном стрессе при активации ряда сигнальных путей), белок LANCL1 с неизвестной функцией, ядерный клеточно-специфичный эпителиальный гаплоидный белок, цинк-связывающий белок (747-20597 Да) и гипотетический белок DP1 участка *Polyposis coli* (21135 Да) [21]. В недавнем исследовании методами масс-спектрометрии идентифицировали белки сыворотки крови при разных формах шизофрении: для параноидной шизофрении характерны белки, отвечающие за трансляцию и транскрипцию, в то время как значительная часть белков, характерных для простой шизофрении, регулирует основные метаболические и транспортные процессы клетки; это белки рецепторной системы, везикулярного транспорта и внеклеточного матрикса, осуществляющие преимущественно катаболические процессы [22].

Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения роли обнаруженных белков в этиопатогенезе шизофрении.

С помощью метаболомики и протеомики в ряде исследований показано нарушение баланса путей основного энергетического обмена при шизофрении в мозге и периферических тканях [23, 24]. Обнаружено, что одним из главных нарушенных механизмов является гликолиз, что согласуется с данными о нарушениях метаболизма глюкозы при шизофрении. Другие MS-исследования обнаруживают маркеры окислительного стресса (ОС) при шизофрении, что подтверждает роль редокс-дисбаланса в патогенезе за счет окислительного повреждения липидов, белков и ДНК [25, 26]. Показано, что при первом эпизоде психоза нарушен ответ на ОС, в связи с чем авторы предлагают метаболомную сигнатуру реактивности на ОС рассматривать в качестве надежного раннего маркера психоза [27]. На моделях шизофрении у лабораторных животных обнаружены нарушения функции митохондрий, их выделение позволило сформулировать гипотезу о дисфункции биоэнергетических систем при шизофрении, что требует дальнейшего изучения [28].

Данные MS-исследований указывают на каузальную роль митохондриальной дисфункции при шизофрении, причем механизмы участия митохондрий в патогенезе могут выходить за рамки продукции энергии и участия в ОС и обуславливать нарушения в сигнальных каскадах, регулирующих внутриклеточный метаболизм и межнейронное взаимодействие [29].

Протеомика и метаболомика позволили выявить маркеры патологии иммунитета в мозге и периферических тканях пациентов с шизофренией [30], в частности дисфункцию системы комплемента [31]. У больных шизофренией изменены концентрации сывороточных цитокинов и других медиаторов воспаления. Исследования *postmortem* позволили предположить, что изменения функций иммунной системы носят системный характер [32]. В тканях больных с первично диагностированной шизофренией обнаружены прочные периферические молекулярные агрегации, связанные с нарушенной функцией иммунной системы, что позволяет предположить возможность воздействия иммунной системы на профили биомаркеров. Омиксные технологии и биоинформационный подход (анализ сигнальных путей основных белков, формирующих биохимический профиль при шизофрении) выявили значимость системы комплемента в патогенезе заболевания – данные и расчеты свидетельствуют о подавлении альтернативных путей комплемента и его дисрегуляции. Среди меняющихся функционирование белков иммунной системы выделены альфа-дефензины, которые предполагаются в качестве ранних маркеров болезни [33]. Метаболомный анализ сыворотки и плазмы субъектов с шизофренией выявил различия по сравнению со здоровым контролем по наличию соединений микробного происхождения [34, 35].

Практически вновь зарождающимся направлением исследований методами MS в психиатрии является изучение посттрансляционной модификации белков (ПТМ): метилирование, фосфорилирование, ацетилирование, образование дисульфидных мостиков, гликозилирование и др., за счет которых один и тот же белок может выполнять разные функции, возможно переключение пептида внутри клетки с одного на другой вид активности [36]. Наиболее распространённым примером является переключение активация/инактивация. Встречаются данные об изменениях в сигнальных путях клеток за счет различных вариантов ПТМ белков [37]. Поскольку карбонильный стресс коррелирует с тяжестью заболевания, считается, что гликирование возрастает за счет снижения активности молекулярных рецепторов, способствующих захвату гликированных продуктов, что усугубляет стресс [38].

Обсуждается, что пальмитоилирование участвует в регуляции работы дофаминовых транспортеров, в частности показано снижение пальмитоилирования белка S [39]. Получены данные о дисрегуляции ацетилюрования гистонов и возможно связанном с этим шизофреноподобном расстройстве у экспериментальных животных [40]. В исследовании образцов мозга post mortem при шизофрении описаны нарушения в убиквитиновых протеосомных системах (системах деградации белка) [41]. Авторы полагают, что этот механизм может лежать в основе патогенеза из-за накопления aberrантных белков старения в клетках и потенциального перенаправления деградации белков в сторону лизосомального компартмента. Метилирование ДНК как эпигенетическая модификация у мужчин изучается как потенциальный гендер-специфичный маркер шизофрении [42].

Изучение баланса между синтезом и деградацией белка («оборота») является еще одним перспективным направлением исследований с помощью MS. Агрегаты из белков, образующиеся в результате нарушений синтеза и деградации белка, характерны для тяжелых психических расстройств, в частности шизофрении. Изменения в протеостатических механизмах, регулирующих обмен белка, такие как система убиквитин-протеасомы, отмечаются при тревожном расстройстве и шизофрении [43].

Недавно методы MS начали использоваться для выявления биомаркеров прогноза шизофрении как в доклинических моделях, так и у пациентов [44]. Обнаружено, что более высокий уровень пролактина сыворотки изначально до назначения АП может являться маркером лучшего прогноза после 5 лет лечения АП [45]. В одном из исследований с использованием мультиплексной оценки иммунного профиля сыворотки было обнаружено, что уровни 7 белков могут являться предикторами улучшения продуктивных симптомов (IL-16, связывающий жирные кислоты белок, ферритин, С-реактивный белок, миоглобин, пролактин и фактор комплемента Н), а уровни 2 белков (матриксная металлопротеиназа-2 и инсулин) могут быть предикторами улучшения негативных симптомов у пациентов с ПЭП [44]. В том же исследовании было обнаружено, что сниженные уровни инсулина и лептина и повышенные уровни TGF- β являются индикаторами приближающегося обострения у пациентов, получающих АП [44]. Перспективными являются направления исследований сывороточных биомаркеров – предикторов ответа на специфическое лечение АП или на таргетное воздействие по отношению к другим механизмам патогенеза (не нейрохимическим, а например, нейровоспалительным или метаболическим).

MS является оптимальным методом для оценки метаболических трансформаций АП [46] и их влияния на определенные органы и ткани [47], определения концентрации АП в плазме крови [48] не только для клинической практики, но и в отношении случаев токсикологического анализа post mortem [49].

Поиск диагностических биомаркеров шизофрении и риска её развития методами MS

Определенные метаболомные «сигнатуры» были получены с помощью MS в плазме, сыворотке и периферических мононуклеарных клетках крови пациентов, страдающих шизофренией, в сравнении с контролем [50]. В связи с этим закономерный интерес представляют попытки выделения метаболомных «сигнатур» на доминирующем этапе шизофрении (проспективные наблюдательные исследования субъектов ультравысокого риска по развитию психоза) [51].

В недавнем обзоре литературы российские авторы приводят данные об отклонениях концентраций огромного количества низкомолекулярных соединений, с различной степенью специфичности обнаруживающихся среди больных шизофренией по сравнению с контролем методами MS (аминокислоты, продукты обмена глюкозы и энергетического метаболизма, продукты обмена липидов, эндогенные каннабиноиды, нейротрансмиттеры и их метаболиты, маркеры окислительного стресса, стероидные гормоны и их метаболиты) [52]. Выделено 5 значимых метаболитов: глицерат, эйкозеновая кислота, бета-гидроксипутират (все три – обмен жирных кислот), пируват (обмен углеводов) и цистин (обмен аминокислот); на их основе авторам с высокой точностью удалось разделить выборку на пациентов с шизофренией и здоровых [53]. В недавних исследованиях установлены нарушения в концентрации и обмене ряда аминокислот и ацилкарнитин [54, 55]. Снижение уровня длинноцепочечных ацилкарнитин [54, 55]. Снижение уровня длинноцепочечных ацилкарнитин при шизофрении может быть обусловлено снижением экспрессии или активности разных транспортеров в плазматической мембране и связано с активностью карнитин-пальмитоилтрансферазы I [54]. При сопутствующем метаболическом синдроме (МС) у больных шизофренией дополнительно выявлены более высокие уровни валерилкарнитина (C5), лейцина/изолейцина и аланина, чем у больных без МС, что указывает на возможное участие этих соединений в патогенезе метаболических нарушений при шизофрении [55]. В других исследованиях были получены аналогичные данные, но с другими метаболитами [56, 57], что позволяет констатировать несоответствие между биомаркерами или паттернами биомаркеров, выявленными разными группами исследователей [51].

Подобное расхождение может быть связано с различиями в процедурах экстракции метаболитов и/или неточной идентификацией метаболитов, например, идентификация только путем сравнения экспериментальных и библиотечных масс-спектров.

Стратификация пациентов с шизофренией с помощью методов MS

Проблема изучения биомаркеров шизофрении ассоциирована с тем, что границы психических болезней не до конца проработаны (есть перекрывающиеся биомаркеры, характерные для ряда психических расстройств) и что симптоматика у пациентов одной нозологической группы гетерогенна. Кроме того, сложность понимания механизмов развития шизофрении заключается в том, что чаще всего фундаментом патогенеза служит целый комплекс небольших количественных отклонений протеомного и метаболомного составов клетки, нежели какие-либо единичные маркеры, заметно выходящие за пределы нормы. В связи с этим методы MS являются незаменимыми в плане развития представлений о патогенезе шизофрении, поскольку позволяют вне связи с отдельными гипотезами получать сведения об обширном количестве (сотнях и тысячах) молекул в «омиксных профилях». Вследствие большого объема, гетерогенности и неоднородности получаемых данных и затруднительности оперирования ими совместно с протеомикой используется ряд -омных технологий, например, трансляционная биоинформатика – для вычислительной обработки сыровоточных протеомных профилей [58], интегрированный -омный подход – для построения моделей формирующихся отклонений в головном мозге по принципу «мутация-изменение» белковых профилей [59], новейшие математические методы – для поиска фенотип-связанных биомаркеров [60].

Для синтеза масштабного объема данных, полученных в области протеомики и метаболомики, проводятся исследования «сетей» взаимодействия белков, транслирующихся с участием известных генетических маркеров шизофрении [61]. При этом внимание уделяется взаимоотношению известных молекулярных механизмов, в том числе белок-белковому взаимодействию [62]. С помощью сетевого анализа идентифицированы механизмы, ассоциированные с генетическими маркерами, наиболее часто выявляемыми при шизофрении в GWAS: относящиеся к синаптической пластичности, нейрональному развитию и нейротрансмиссии, такие как долговременная потенциация, нейротрофиновый сигнальный путь и сигнальный путь ERBB (семейство из четырех рецепторов тирозинкиназы, родственных рецептору эпидермального фактора роста) [61]. Продемон-

стрированы межбелковые взаимодействия между различными SNP и редкими мутациями *de novo*. В результате установлено, что «интерактом» рецептора NMDA может играть лидирующую роль в патологии шизофрении.

Стратификация биологически разных подтипов внутри шизофрении (с преимущественным вовлечением аутоиммунных, нейровоспалительных механизмов патогенеза, оксидативного стресса, нарушений одноуглеродного обмена) в дальнейшем может иметь широкое клиническое применение с точки зрения возможности коррекции ряда известных биомаркеров (применение антиоксидантов, фолатов, противовоспалительных средств, полиненасыщенных жирных кислот).

Ограничения в использовании методов MS при изучении шизофрении

Ограничения протеомики/метаболомики заключаются в том, что изменения количественных соотношений белка не всегда предоставляют информацию об активности того или иного пути синтеза, поэтому такие исследования в идеале должны сопровождаться измерением активности соответствующих путей и сигнальных каскадов. Кроме того, при получении метаболомных данных не всегда можно судить о каузальности. Вероятно, эту проблему можно решать в исследованиях с проспективным дизайном, с оценкой экспериментальных вмешательств, влияющих на конкретные составляющие метаболомного профиля, с оценкой клиничко-психопатологического состояния пациентов. Таким образом, оптимальным подходом можно считать сочетание метаболомного исследования с таргетным изучением отдельных механизмов с проспективными вмешательствами.

Другой проблемой является воспроизводимость MS-исследований, связанная как с инструментальными, так и с другими техническими вариациями процедур исследования (забор и приготовление биообразцов), а также с особенностями представленности метаболомных профилей в различных тканях организма (сыrovотка крови и мозг). В связи с разнообразными типами варибельности каждое исследование в области метаболомики должно отвечать на вопрос: относятся ли выявленные особенности метаболома к патогенезу заболевания, или это варибельность другого рода. Важно принимать во внимание тот факт, что уровень метаболитов высоко чувствителен к внешним условиям.

Первоначальный энтузиазм в области «омиксных» исследований сменился некоторым разочарованием, касающимся относительно малых возможностей практического внедрения получаемых результатов.

Несмотря на большое число полученных с помощью MS новых данных, имеются затруднения с валидизацией в связи с дефицитом альтернативных методов, способных подтвердить их достоверность. Для реализации и клинического внедрения данных метаболомики важны междисциплинарный подход и создание объединений (консорциумов) специалистов различного профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, методы MS в сочетании с биоинформационным подходом и клинической оценкой симптомов предоставляют современным исследователям колоссальные возможности для дальнейшего изучения механизмов развития шизофрении. С учетом современного понимания этиопатогенеза этого психического расстройства особая важность возлагается на прикладную идею – деление больных на биотипы на основе данных MS («стратификация»). Скрининг на отдельные биомаркеры каждого пациента является очень дорогим и малодоступным методом, даже в контексте исследовательских задач, однако на основе полученных методами MS сигнатур («отпечатков») можно выделить основные направления для изучения конкретных молекулярных механизмов шизофрении и коррекции метаболитных нарушений, что имеет высокую актуальность в настоящее время в связи с отсутствием патогенетической терапии шизофрении.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено по бюджетному финансированию в соответствии с планом основных научных направлений ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Perkovic MN, Erjavec GN, Strac DS, Uzun S, Kozumplik O, Pivac N. Theranostic Biomarkers for Schizophrenia. *Int J Mol Sci.* 2017 Mar 30;18(4):733. doi: 10.3390/ijms18040733. PMID: 28358316; PMCID: PMC5412319.
- Lally J, MacCabe JH. Chapter 4. Epidemiology, impact, and predictors of treatment-resistant schizophrenia. In book: *Treatment Response and Resistance in Schizophrenia.* Oxford, 2018:35-49.
- Guest PC, Martins-de-Souza D, Schwarz E, Rahmoune H, Alsaif M, Tomasik J, Turck CW, Bahn S. Proteomic profiling in schizophrenia: enabling stratification for more effective treatment. *Genome Med.* 2013 Mar 26;5(3):25. doi: 10.1186/gm429. PMID: 23531373; PMCID: PMC3706977.
- Li P, Snyder GL, Vanover KE. Dopamine Targeting Drugs for the Treatment of Schizophrenia: Past, Present and Future. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(29):3385-3403. doi: 10.2174/1568026616666160608084834. PMID: 27291902; PMCID: PMC5112764.
- Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet.* 2012 Jul 10;13(8):537-51. doi: 10.1038/nrg3240. PMID: 22777127; PMCID: PMC4110909.
- Cao B, Jin M, Brietzke E, McIntyre RS, Wang D, Rosenblat JD, Raguett RM, Zhang C, Sun X, Rong C, Wang J. Serum metabolic profiling using small molecular water-soluble metabolites in individuals with schizophrenia: A longitudinal study using a pre-post-treatment design. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 Mar;73(3):100-108. doi: 10.1111/pcn.12779. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30156046.
- Cao B, Wang D, Brietzke E, McIntyre RS, Pan Z, Cha D, Rosenblat JD, Zuckerman H, Liu Y, Xie Q, Wang J. Characterizing amino-acid biosignatures amongst individuals with schizophrenia: a case-control study. *Amino Acids.* 2018 Aug;50(8):1013-1023. doi: 10.1007/s00726-018-2579-6. Epub 2018 May 23. PMID: 29796929.
- Li C, Wang A, Wang C, Ramamurthy J, Zhang E, Guadagno E, Trakadis Y. Metabolomics in patients with psychosis: A systematic review. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018 Sep;177(6):580-588. doi: 10.1002/ajmg.b.32662. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30076730.
- Chen Y, Liu L. Targeted Proteomics. *Methods Mol Biol.* 2019;1871:265-277. doi: 10.1007/978-1-4939-8814-3_17. PMID: 30276745.
- Aebersold R, Mann M. Mass-spectrometric exploration of proteome structure and function. *Nature.* 2016 Sep 15;537(7620):347-55. doi: 10.1038/nature19949. PMID: 27629641.
- Смирнова Л.П., Иванова С.А., Семке А.В., Бохан Н.А. Пилотные результаты протеомного анализа сыворотки крови больных шизофренией. В книге: *Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение / под ред. Н.А. Бохана, С.А. Ивановой.* Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2017. С. 131-145. Smirnova LP, Ivanova SA, Semke AV, Bokhan NA. Pilot results of proteomic analysis of blood serum of patients with schizophrenia. In: *Biological markers of schizophrenia: search and clinical application / N.A. Bokhan, S.A. Ivanova, eds.* Novosibirsk: Publishing House of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2017:131-145 (in Russian).
- Li X, Wang W, Chen J. Recent progress in mass spectrometry proteomics for biomedical research. *Sci China Life Sci.* 2017 Oct;60(10):1093-1113. doi: 10.1007/s11427-017-9175-2. PMID: 29039124.
- Di Girolamo F, Lante I, Muraca M, Putignani L. The Role of Mass Spectrometry in the "Omics" Era. *Curr Org Chem.* 2013 Dec;17(23):2891-2905. doi: 10.2174/1385272817888131118162725. PMID: 24376367; PMCID: PMC3873040.

14. Ryan DJ, Spraggins JM, Caprioli RM. Protein identification strategies in MALDI imaging mass spectrometry: a brief review. *Curr Opin Chem Biol.* 2019 Feb;48:64-72. doi: 10.1016/j.cbpa.2018.10.023. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30476689; PMCID: PMC6382520.
15. Oviaño M, Bou G. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for the Rapid Detection of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Beyond. *Clin Microbiol Rev.* 2018 Nov 28;32(1):e00037-18. doi: 10.1128/CMR.00037-18. PMID: 30487165; PMCID: PMC6302359.
16. Iavarone F, Melis M, Platania G, Cabras T, Manconi B, Petruzzelli R, Cordaro M, Siracusano A, Faa G, Messina I, Zanasi M, Castagnola M. Characterization of salivary proteins of schizophrenic and bipolar disorder patients by top-down proteomics. *J Proteomics.* 2014 May 30;103:15-22. doi: 10.1016/j.jprot.2014.03.020. Epub 2014 Mar 30. PMID: 24690516.
17. Fiehn O. Metabolomics by gas chromatography-mass spectrometry: combined targeted and untargeted profiling. *Curr Protoc Mol Biol.* 2016 Apr 1;114:30.4.1-30.4.32. doi: 10.1002/0471142727.mb3004s114. PMID: 27038389; PMCID: PMC4829120.
18. Olesti E, Rodríguez-Morató J, Gomez-Gomez A, Ramaekers JG, de la Torre R, Pozo OJ. Quantification of endogenous neurotransmitters and related compounds by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Talanta.* 2019 Jan 15;192:93-102. doi: 10.1016/j.talanta.2018.09.034. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30348434.
19. Smirnova L, Seregin A, Boksha I, Dmitrieva E, Simutkin G, Kornetova E, Savushkina O, Letova A, Bokhan N, Ivanova S, Zgoda V. The difference in serum proteomes in schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Genomics.* 2019 Jul 11;20(Suppl 7):535. doi: 10.1186/s12864-019-5848-1. PMID: 31291891; PMCID: PMC6620192.
20. Дмитриева Е.М., Смирнова Л.П., Логинова Л.В., Серегин А.А., Дмитриева Е.Г., Иванова С.А. Анализ различий в электрофоретическом распределении белков сыворотки крови больных шизофренией и здоровых лиц. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2014. № 3 (49). С. 209-210. Dmitrieva EM, Smirnova LP, Loginova LV, Seregin AA, Dmitrieva EG, Ivanova SA. Analysis of differences in the electrophoretic distribution of blood serum proteins in patients with schizophrenia and healthy individuals. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science.* 2014;3(49):209-210 (in Russian).
21. Логинова Л.В., Смирнова Л.П., Коваль В.В., Федорова О.С., Семке А.В., Иванова С.А. Масс-спектрометрический анализ белков сыворотки крови больных шизофренией. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2011. Т. 31, № 6. С. 63-68. Loginova LV, Smirnova LP, Koval VV, Fedorova OS, Semke AV, Ivanova SA. Mass-spectrometric analysis of blood serum proteins in patients with schizophrenia. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2011;31(6):63-68 (in Russian).
22. Dmitrieva E, Smirnova L, Seregin A, Zgoda V, Semke A, Ivanova S. Proteomic profile of serum from patients with schizophrenia spectrum disorders. *PeerJ.* 2022 Aug 30;10:e13907. doi: 10.7717/peerj.13907. PMID: 36061748; PMCID: PMC9438766.
23. Sullivan CR, Koene RH, Hasselfeld K, O'Donovan SM, Ramsey A, McCullumsmith RE. Neuron-specific deficits of bioenergetic processes in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2019 Sep;24(9):1319-1328. doi: 10.1038/s41380-018-0035-3. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29497148; PMCID: PMC6119539.
24. Sullivan CR, O'Donovan SM, McCullumsmith RE, Ramsey A. Defects in Bioenergetic Coupling in Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2018 May 1;83(9):739-750. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.10.014. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29217297; PMCID: PMC5891385.
25. Cui G, Qing Y, Hu X, Wang P, Sun L, Yang X, Jiang J, Zhang J, Wang H, Feng L, Shen Y, Qin S, Wan C. serum metabolomic profiling based on fourier transform-ion cyclotron resonance-mass spectrometry: do the dysfunctions of metabolic pathways reveal a universal risk of oxidative stress in schizophrenia? *Antioxid Redox Signal.* 2020 Oct 1;33(10):679-688. doi: 10.1089/ars.2020.8141. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32578452.
26. Cai HL, Li HD, Yan XZ, Sun B, Zhang Q, Yan M, Zhang WY, Jiang P, Zhu RH, Liu YP, Fang PF, Xu P, Yuan HY, Zhang XH, Hu L, Yang W, Ye HS. Metabolomic analysis of biochemical changes in the plasma and urine of first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia patients after treatment with risperidone. *J Proteome Res.* 2012 Aug 3;11(8):4338-50. doi: 10.1021/pr300459d. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22800120.
27. Fournier M, Ferrari C, Baumann PS, Polari A, Monin A, Bellier-Teichmann T, Wulff J, Pappan KL, Cuenod M, Conus P, Do KQ. Impaired metabolic reactivity to oxidative stress in early psychosis patients. *Schizophr Bull.* 2014 Sep;40(5):973-83. doi: 10.1093/schbul/sbu053. Epub 2014 Mar 31. PMID: 24687046; PMCID: PMC4133680.
28. van Rensburg DJ, Lindeque Z, Harvey BH, Steyn SF. Reviewing the mitochondrial dysfunction paradigm in rodent models as platforms for neuropsychiatric disease research. *Mitochondrion.* 2022 May;64:82-102. doi: 10.1016/j.mito.2022.03.002. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35307580.
29. Cuperfain AB, Zhang ZL, Kennedy JL, Gonçalves VF. The complex interaction of mitochondrial genetics and mitochondrial pathways in psychiatric disease. *Mol Neuropsychiatry.* 2018 Jun;4(1):52-69. doi: 10.1159/000488031. Epub 2018 May 30. PMID: 29998118; PMCID: PMC6032034.

30. Herberth M, Rahmoune H, Schwarz E, Koethe D, Harris LW, Kranaster L, Witt SH, Spain M, Barnes A, Schmolz M, Leweke MF, Guest PC, Bahn S. Identification of a molecular profile associated with immune status in first-onset schizophrenia patients. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2014 Jan;7(4):207-15. doi: 10.3371/CSRP.HERA.020113. PMID: 23395839.
31. Li Y, Zhou K, Zhang Z, Sun L, Yang J, Zhang M, Ji B, Tang K, Wei Z, He G, Gao L, Yang L, Wang P, Yang P, Feng G, He L, Wan C. Label-free quantitative proteomic analysis reveals dysfunction of complement pathway in peripheral blood of schizophrenia patients: evidence for the immune hypothesis of schizophrenia. *Mol Biosyst*. 2012 Oct; 8(10):2664-71. doi: 10.1039/c2mb25158b. PMID: 22797129.
32. Guest PC, Chan MK, Gottschalk MG, Bahn S. The use of proteomic biomarkers for improved diagnosis and stratification of schizophrenia patients. *Biomark Med*. 2014;8(1):15-27. doi: 10.2217/bmm.13.83. PMID: 24325222.
33. Delaney S, Fallon B, Alaedini A, Yolken R, Indart A, Feng T, Wang Y, Javitt D. Inflammatory biomarkers in psychosis and clinical high risk populations. *Schizophr Res*. 2019 Apr;206:440-443. doi: 10.1016/j.schres.2018.10.017. PMID: 30414721.
34. Zheng P, Zeng B, Liu M, Chen J, Pan J, Han Y, Liu Y, Cheng K, Zhou C, Wang H, Zhou X, Gui S, Perry SW, Wong ML, Licinio J, Wei H, Xie P. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Sci Adv*. 2019 Feb 6;5(2):eaau8317. doi: 10.1126/sciadv.aau 8317. Erratum in: *Sci Adv*. 2019 Jun 21;5(6):eaay2759. PMID: 30775438; PMCID: PMC6365110.
35. Davison J, O'Gorman A, Brennan L, Cotter DR. A systematic review of metabolite biomarkers of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018 May;195:32-50. doi: 10.1016/j.schres.2017.09.021. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28947341.
36. Olsen JV, Mann M. Status of large-scale analysis of post-translational modifications by mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics*. 2013 Dec; 12(12):3444-52. doi: 10.1074/mcp.O113.034181. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24187339; PMCID: PMC3861698.
37. Chen X, Ku L, Mei R, Liu G, Xu C, Wen Z, Zhao X, Wang F, Xiao L, Feng Y. Novel schizophrenia risk factor pathways regulate FEZ1 to advance oligodendroglia development. *Transl Psychiatry*. 2017 Dec 18;7(12):1293. doi: 10.1038/s41398-017-0028-z. PMID: 29249816; PMCID: PMC5802537.
38. Ishida YI, Kayama T, Kibune Y, Nishimoto S, Koike S, Suzuki T, Horiuchi Y, Miyashita M, Ito-kawa M, Arai M, Ogasawara Y. Identification of an argpyrimidine-modified protein in human red blood cells from schizophrenic patients: A possible biomarker for diseases involving carbonyl stress. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Nov 4;493(1):573-577. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.150. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28867194.
39. Pinner AL, Tucholski J, Haroutunian V, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. Decreased protein S-palmitoylation in dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016 Nov;177(1-3):78-87. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.054. PMID: 26876311; PMCID: PMC4981568.
40. Večeřa J, Bártová E, Krejčí J, Legartová S, Komůrková D, Rudá-Kučerová J, Štark T, Dražanová E, Kašpárek T, Šulcová A, Dekker FJ, Szymanski W, Seiser C, Weitzer G, Mechoulam R, Micale V, Kozubek S. HDAC1 and HDAC3 underlie dynamic H3K9 acetylation during embryonic neurogenesis and in schizophrenia-like animals. *J Cell Physiol*. 2018 Jan;233(1):530-548. doi: 10.1002/jcp.25914. Epub 2017 May 3. PMID: 28300292.
41. Rubio MD, Wood K, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH. Dysfunction of the ubiquitin proteasome and ubiquitin-like systems in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Sep;38(10):1910-20. doi: 10.1038/npp.2013.84. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23571678; PMCID: PMC3746696.
42. Gao S, Cheng J, Li G, Sun T, Xu Y, Wang Y, Du X, Xu G, Duan S. Catechol-O-methyltransferase gene promoter methylation as a peripheral biomarker in male schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2017 Jul;44:39-46. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.03.002. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28545007.
43. Scott MR, Rubio MD, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH. Protein Expression of Proteasome Subunits in Elderly Patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2016 Feb;41(3):896-905. doi: 10.1038/npp.2015.219. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26202105; PMCID: PMC4707836.
44. Schwarz E, Guest PC, Steiner J, Bogerts B, Bahn S. Identification of blood-based molecular signatures for prediction of response and relapse in schizophrenia patients. *Transl Psychiatry*. 2012 Feb 21;2(2):e82. doi: 10.1038/tp.2012.3. PMID: 22832819; PMCID: PMC3309553.
45. Shrivastava A, Johnston M, Bureau Y, Shah N. Baseline serum prolactin in drug-naive, first-episode schizophrenia and outcome at five years: is it a predictive factor? *Innov Clin Neurosci*. 2012 Apr;9(4):17-21. PMID: 22666637; PMCID: PMC3366455.
46. Khaleel NDH, Mahmoud WMM, Olsson O, Kümmerer K. Studying the fate of the drug Chlorprothixene and its photo transformation products in the aquatic environment: Identification, assessment and priority setting by application of a combination of experiments and various in silico assessments. *Water Res*. 2019 Feb 1;149:467-476. doi: 10.1016/j.watres.2018.10.075. PMID: 30472549.
47. Čarapić M, Nikolic K, Marković B, Petković M, Pavlovic M, Agbaba D. Ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for the rapid, simultaneous analysis of ziprasidone and its impurities. *Biomed Chromatogr*. 2019 Feb;33(2):e4384. doi: 10.1002/bmc.4384. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30215855.

48. Khelfi A, Azzouz M, Abtroun R, Reggabi M, Alamir B. Determination of Chlorpromazine, Haloperidol, Levomepromazine, Olanzapine, Risperidone, and Sulpiride in Human Plasma by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS). *Int J Anal Chem.* 2018 Sep 2;2018:5807218. doi: 10.1155/2018/5807218. PMID: 30245722; PMCID: PMC6139205.
49. Boumba VA, Rallis G, Petrikis P, Vougiouklakis T, Mavreas V. Determination of clozapine, and five antidepressants in human plasma, serum and whole blood by gas chromatography-mass spectrometry: A simple tool for clinical and postmortem toxicological analysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2016 Dec 1;1038:43-48. doi: 10.1016/j.jchromb.2016.10.023. PMID: 27788407.
50. He Y, Yu Z, Giegling I, Xie L, Hartmann AM, Prehn C, Adamski J, Kahn R, Li Y, Illig T, Wang-Sattler R, Rujescu D. Schizophrenia shows a unique metabolomics signature in plasma. *Transl Psychiatry.* 2012 Aug 14;2(8):e149. doi: 10.1038/tp.2012.76. PMID: 22892715; PMCID: PMC3432190.
51. Perkins DO, Jeffries CD, Addington J, Bearden CE, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Mathalon DH, McGlashan TH, Seidman LJ, Tsuang MT, Walker EF, Woods SW, Heinssen R. Towards a psychosis risk blood diagnostic for persons experiencing high-risk symptoms: preliminary results from the NAPLS project. *Schizophr Bull.* 2015 Mar; 41(2):419-28. doi: 10.1093/schbul/sbu099. PMID: 25103207; PMCID: PMC4332942.
52. Porozova N, Danilova E, Senshinov I, Tsakalof A, Nosyrev A. Experiences and perspectives of GC-MS application for the search of low molecular weight discriminants of schizophrenia. *Molecules.* 2022 Dec 31;28(1):324. doi: 10.3390/molecules28010324. PMID: 36615518; PMCID: PMC9822242.
53. Yang J, Chen T, Sun L, Zhao Z, Qi X, Zhou K, Cao Y, Wang X, Qiu Y, Su M, Zhao A, Wang P, Yang P, Wu J, Feng G, He L, Jia W, Wan C. Potential metabolite markers of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2013 Jan;18(1):67-78. doi: 10.1038/mp.2011.131. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22024767; PMCID: PMC3526727.
54. Mednova IA, Chernonosov AA, Kasakin MF, Kornetova EG, Semke AV, Bokhan NA, Koval VV, Ivanova SA. Amino acid and acylcarnitine levels in chronic patients with schizophrenia: a preliminary study. *Metabolites.* 2021 Jan 5;11(1):34. doi: 10.3390/metabo11010034. PMID: 33466490; PMCID: PMC7824812.
55. Mednova IA, Chernonosov AA, Kornetova EG, Semke AV, Bokhan NA, Koval VV, Ivanova SA. Levels of acylcarnitines and branched-chain amino acids in antipsychotic-treated patients with paranoid schizophrenia with metabolic syndrome. *Metabolites.* 2022 Sep 9;12(9):850. doi: 10.3390/metabo12090850. PMID: 36144254; PMCID: PMC9504797.
56. Al Awam K, Haußleiter IS, Dudley E, Donev R, Brüne M, Juckel G, Thome J. Multiplatform metabolome and proteome profiling identifies serum metabolite and protein signatures as prospective biomarkers for schizophrenia. *J Neural Transm (Vienna).* 2015 Aug;122 Suppl 1:S111-22. doi: 10.1007/s00702-014-1224-0. Epub 2014 May 1. PMID: 24789758.
57. Chen X, Xu J, Tang J, Dai X, Huang H, Cao R, Hu J. Dysregulation of amino acids and lipids metabolism in schizophrenia with violence. *BMC Psychiatry.* 2020 Mar 4;20(1):97. doi: 10.1186/s12888-020-02499-y. PMID: 32131778; PMCID: PMC7055102.
58. Tenenbaum JD, Bhuvaneshwar K, Gagliardi JP, Fultz Hollis K, Jia P, Ma L, Nagarajan R, Rakesh G, Subbian V, Visweswaran S, Zhao Z, Rozenblit L. Translational bioinformatics in mental health: open access data sources and computational biomarker discovery. *Brief Bioinform.* 2019 May 21;20(3):842-856. doi: 10.1093/bib/bbx157. PMID: 29186302; PMCID: PMC6585382.
59. Karathanasis N, Tsamardinos I, Lagani V. omicsNPC: applying the non-parametric combination methodology to the integrative analysis of heterogeneous omics data. *PLoS One.* 2016 Nov 3;11(11):e0165545. doi: 10.1371/journal.pone.0165545. PMID: 27812137; PMCID: PMC5094732.
60. Li H, Yuan Z, Ji J, Xu J, Zhang T, Zhang X, Xue F. A novel Markov Blanket-based repeated-fishing strategy for capturing phenotype-related biomarkers in big omics data. *BMC Genet.* 2016 Mar 9;17:51. doi: 10.1186/s12863-016-0358-5. PMID: 26957081; PMCID: PMC4784463.
61. Chang X, Lima LA, Liu Y, Li J, Li Q, Sleiman PMA, Hakonarson H. Common and rare genetic risk factors converge in protein interaction networks underlying schizophrenia. *Front Genet.* 2018 Sep 28;9:434. doi: 10.3389/fgene.2018.00434. PMID: 30323833; PMCID: PMC6172705.
62. Luo X, Huang L, Jia P, Li M, Su B, Zhao Z, Gan L. Protein-protein interaction and pathway analyses of top schizophrenia genes reveal schizophrenia susceptibility genes converge on common molecular networks and enrichment of nucleosome (chromatin) assembly genes in schizophrenia susceptibility loci. *Schizophr Bull.* 2014 Jan;40(1):39-49. doi: 10.1093/schbul/sbt066. Epub 2013 May 12. PMID: 23671194; PMCID: PMC3885298.

Поступила в редакцию 16.01.2023
Утверждена к печати 24.02.2023

Языкова Анна Борисовна, старший преподаватель кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород). SPIN-код РИНЦ 5581-2668. ResearcherID HOF-1081-2023. Author ID Scopus 56641762100. ORCID iD 0000-0002-3582-7687. poet509@yandex.ru

Новоселова Анастасия Эдуардовна, студентка 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород). SPIN-код РИНЦ 2524-6140. ResearcherID HOF-3394-2023. nasnov13@mail.ru

Царьков Иван Евгеньевич, студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород). ResearcherID HOF-3413-2023. bga456@icloud.com

Жиляева Татьяна Владимировна, доцент кафедры психиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород), ведущий научный сотрудник отделения трансляционной психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург). SPIN-код РИНЦ 7477-9182. ResearcherID J-4345-2012. Author ID Scopus 57034201100. ORCID iD 0000-0001-6155-1007.

✉ Жиляева Татьяна Владимировна, bizet@inbox.ru

UDC 616.895.8:615.07:578.52:543.51(048.83)

For citation: Yazykova A.B., Novoselova A.E., Tsarkov I.E., Zhilyaeva T.V. Identification of biomarkers of schizophrenia using mass spectrometry methods (literature review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2023; 1 (118): 71-81. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-71-81](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-71-81)

Identification of biomarkers of schizophrenia using mass spectrometry methods (literature review)

Yazykova A.B.¹, Novoselova A.E.¹, Tsarkov I.E.¹, Zhilyaeva T.V.^{1,2}

¹ *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” Minin and Pozharsky Square 10/1, 603005, Nizhny Novgorod, Russian Federation*

² *Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of Russia Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

Objective: to analyze the results of modern domestic and foreign studies of biological markers of schizophrenia using mass spectrometry methods, highlight the main promising areas of research in the field of metabolomics and proteomics in schizophrenia, discuss the principles of operation and modern capabilities of various modifications of mass spectrometers in the analysis of proteomic and metabolomic composition of biological fluids of patients with schizophrenia. As a result of the analysis of literature data with a generalization of the currently available results of original studies, systematic reviews and meta-analyses, information is presented on the main groups of biomarkers and the leading mechanisms of pathogenesis, which are currently most actively studied in schizophrenia by mass spectrometry, as well as on the limitations of metabolomics in the study of this disease.

Keywords: schizophrenia, biological markers, metabolomics, proteomics, mass spectrometry.

Received January 16.2023

Accepted February 24.2023

Yazykova Anna B., senior lecturer, Department of Biochemistry named after G.Ya. Gorodisskaya, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University”, Nizhny Novgorod, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5581-2668. ResearcherID HOF-1081-2023. Author ID Scopus 56641762100. ORCID iD 0000-0002-3582-7687. poet509@yandex.ru

Novoselova Anastasia E., student of the 5th year of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University”, Nizhny Novgorod, Russian Federation. SPIN-code RSCI 2524-6140. ResearcherID HOF-3394-2023. nasnov13@mail.ru

Tsarkov Ivan E., student of the 5th year of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University”, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ResearcherID HOF-3413-2023. bga456@icloud.com

Zhilyaeva Tatyana V., associate professor, Department of Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University”, Nizhny Novgorod, Russian Federation; lead researcher, Department of Translational Psychiatry, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. SPIN-code RSCI 7477-9182. ResearcherID J-4345-2012. Author ID Scopus 57034201100. ORCID iD 0000-0001-6155-1007.

✉ Zhilyaeva Tatyana V, bizet@inbox.ru