

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 577.112.387-4:535.37:616.15:612.398.131:616.895.4

Для цитирования: Узбеков М.Г., Сырейщикова Т.И., Смолина Н.В., Шихов С.Н., Бриллиантова В.В., Крюков В.В., Добрецов Г.Е. Разрешенная во времени флуоресценция триптофана как подход для выявления конформационных нарушений молекулы альбумина сыворотки крови при меланхолической депрессии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 3 (120). С. 5-11. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-3\(120\)-5-11](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-3(120)-5-11)

Разрешенная во времени флуоресценция триптофана как подход для выявления конформационных нарушений молекулы альбумина сыворотки крови при меланхолической депрессии

Узбеков М.Г.¹, Сырейщикова Т.И.², Смолина Н.В.¹, Шихов С.Н.¹, Бриллиантова В.В.¹, Крюков В.В.¹, Добрецов Г.Е.¹

¹ Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, 107258, Москва, Потешная ул., 3

² ФГБУН «Физический институт им. П.Н. Лебедева» Российской академии наук Россия, 119991, Москва, Ленинский пр., 53

РЕЗЮМЕ

Введение. Подходы к терапии, предикция динамики и оценка эффективности психофармакотерапии аффективных расстройств является чрезвычайно важной проблемой биологической психиатрии. Флуоресценция триптофанового остатка весьма чувствительна к изменению структуры его окружения в белке. В альбумине сыворотки человека (АСЧ) излучение при длинах волн от 295 до 305 нм поглощает главным образом триптофан (Trp214), который как внутренний зонд молекул альбумина позволяет селективно наблюдать за состоянием молекулы альбумина и его возможными конформационными изменениями. **Цель:** исследование кинетики затухания флуоресценции триптофана АСЧ у больных меланхолической депрессией с использованием субнаносекундной флуоресцентной спектроскопии. **Материал.** Обследовано 14 пациентов (основная группа) с диагностированной по МКБ-10 меланхолической депрессией (МД), их психопатологическое состояние оценивалось как депрессивный эпизод в рамках биполярного аффективного расстройства (F31.3) или рекуррентного депрессивного расстройства (F33.1). Контрольная группа сформирована из 14 добровольцев с отсутствием болезненных изменений по результатам экспресс-диагностики клинико-психопатологического и клинико-биохимического исследования. По возрастным и половым показателям обследованные обеих групп не имели статистически значимых различий. **Методы.** Психометрическая количественная оценка степени тяжести депрессивных проявлений оценивалась при помощи шкал Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D-21, HDRS-21) и оценки тревоги (HARS). Обследование проводилось в первый день поступления пациента в стационар до начала активного психофармакологического лечения. Измерения кинетики затухания флуоресценции триптофана были выполнены на установке Laser Emission Diode с пульсирующим источником света. Длина волны возбуждения составляла 290±10 нм. **Результаты.** Анализ всех параметров затухания флуоресценции триптофана в пробах сыворотки крови обследованных обеих групп до начала терапии показал, что средние величины амплитуд A1 и A3 в сыворотке пациентов с МД основной группы были статистически значимо ($p=0,01$) более низкими, чем в контрольной группе добровольцев (для A1 – 378 против 440, для A3 – 285 против 327 соответственно). **Заключение.** По итогам проведенного исследования продемонстрировано, что конформационные изменения молекулы альбумина у пациентов с психической патологией (меланхолическая депрессия) могут быть выявлены при помощи субнаносекундной флуоресцентной спектроскопии флуоресцирующих остатков триптофана, что подтверждает научную новизну, практическую значимость работы и необходимость продолжения данного направления.

Ключевые слова: триптофан, субнаносекундная флуоресцентная спектроскопия, лазер, затухание флуоресценции, альбумин сыворотки человека, конформация, меланхолическая депрессия.

ВВЕДЕНИЕ

Депрессия является одной из наиболее распространенных болезней в контексте современности и входит в реестр основных причин потери трудоспособности в мире. Согласно оценкам The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) [1], депрессию испытывает от 3,8% до 5% населения, в том числе 5,7% людей в возрасте старше 60 лет, так же более 10% беременных или родивших женщин в первые месяцы послеродового периода переживают депрессивное состояние [2].

По прогнозу экспертов ВОЗ, в период 2012-2030 гг. депрессия продолжает оставаться ведущей причиной инвалидизации в мире [3, 4]. Это заболевание представляет собой самую главную клиническую, психоэмоциональную и социально-экономическую нагрузку на мировое сообщество. Депрессия является серьезным фактором риска, сопряженным с развитием и прогрессированием многих тяжелых соматических заболеваний [5]. Коморбидные депрессивные расстройства усугубляют течение соматической патологии и значительно повышают риск развития осложнений, инвалидности и преждевременной смерти.

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 передний план [6, 7]. Предикция и оценка эффективности фармакотерапии расстройств депрессивного спектра являются первоочередной проблемой. Всё это требует разработки объективных методов для индивидуальной оценки эффективности терапии на ранних стадиях антидепрессивной терапии.

Полученные нами ранее данные обнаружили, что при стрессе, расстройстве адаптации, шизофрении и ряде других патологических состояний изменяется конформация, соответственно деформируются физико-химические свойства транспортного белка крови – альбумина [8], представляющего собой главный (до 50% по массе) белок плазмы крови, выполняющий в организме важные функции. Альбумин, благодаря своим уникальным свойствам, сопрягает в организме множество метаболических процессов [9].

В молекуле альбумина сыворотки крови человека (АСЧ) имеется три флуоресцирующих аминокислотных остатка: триптофан, тирозин и фенилаланин. В качестве внутреннего флуоресцентного зонда белков наиболее часто используются аминокислотные остатки тирозина и триптофана. Флуоресценция триптофанового остатка особенно чувствительна к изменению структуры его окружения в белке. По этой причине триптофан используется как репортер структурных изменений

белков, в частности альбумина. В ряде работ представлено, что в АСЧ есть в наличии только один остаток триптофана в положении 214 полипептидной цепи (Trp214) [10, 11].

Trp214 поглощает излучение при длинах волн от 295 до 305 нм, поэтому возбуждение в данной области позволяет селективно наблюдать не только за состоянием окружения Trp214, но также и за состоянием молекулы альбумина и его возможными конформационными изменениями.

Ранее нами с использованием специфического флуоресцентного зонда CAPIDAN (dimethylamino naphthalic acid N-carboxyphenylimide) и субнаносекундной флуоресцентной спектроскопии были выявлены конформационные изменения в альбумине сыворотки крови у больных с разнообразной психической патологией [12, 13]. В процессе реализации дальнейших исследований в этом направлении представлял интерес вопрос, может ли применение триптофановой флуоресценции определить конформационные изменения в молекуле альбумина сыворотки крови у больных меланхолической депрессией.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование кинетики затухания флуоресценции триптофана АСЧ у больных меланхолической депрессией с использованием субнаносекундной флуоресцентной спектроскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основную группу исследования в соответствии с диагностическими критериями (The Criteria for Melancholic Features Specifiers, The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition/Test Revision, DSM-IV-TR) включено 14 пациентов с меланхолической депрессией (МД). Актуальное психическое состояние больных согласно рубрикам МКБ-10 и ICD-10-СМ оценивалось как депрессивный эпизод в рамках биполярного депрессивного расстройства (F31.3) или рекуррентного депрессивного расстройства (F33.1). Тяжесть заболевания оценивалась при помощи шкалы Гамильтона для депрессии (HAM-D-21) [14]. В контрольную группу вошло 14 добровольцев, у которых не было выявлено болезненных изменений по результатам экспресс-диагностики клинико-психопатологического и клинико-биохимического исследования. По возрастным и половым показателям обследованные обеих (основной и контрольной) групп не имели статистически значимых различий

Количественная оценка аффективных нарушений проводилась с помощью психометрических шкал Гамильтона для оценки депрессии (HDRS-21) [14] и тревоги (HARS) [15]. Обследование проводилось в первый день госпитализации пациента в стационар до начала активного психофармакологического лечения.

Критериями исключения являлись расстройства психоза психического спектра, психотические включения в структуре депрессивного синдрома, актуальные суицидальные мысли и намерения, аддиктивные состояния, эпилепсия и эпилептиформные состояния в анамнезе, наличие деменции или обострения соматического или неврологического заболевания.

Все пациенты на момент госпитализации в отделение расстройств аффективного спектра Московского НИИ психиатрии по крайней мере на протяжении двух предыдущих недель не принимали препаратов с антидепрессивным и противотревожным действием.

Все включенные в исследовательскую выборку больные дали информированное согласие на участие в исследовании.

Процедура проведения. Из сывороток крови пациентов основной группы и добровольцев контрольной группы выделяли альбуминовую фракцию при помощи двухфазной системы – полиэтиленгликоль 3000/фосфатно-солевой буфер (рН 6,4). Во всех фракциях были измерены концентрации альбумина с помощью метода бромкрезоловых красителей [16]. Среднеквадратическая ошибка среднего значения концентрации альбумина составляла 10%.

Альбуминовые фракции сывороток крови пациентов и добровольцев разбавляли в 10 раз фосфатно-солевым буфером (Sigma-Aldrich, США), содержащим 0,137 М NaCl и 0,01 М фосфата натрия, рН 7,4.

Измерения кинетики затухания флуоресценции были выполнены на установке с пульсирующим источником света (LED – Laser Emission Diode) фирмы Pico-Quant (Германия) [12]. Флуоресценцию Trp214 возбуждали быстрой вспышкой источником света (лазер) длительностью 7×10^{-10} сек. Длина волны возбуждения источником света в пике составляла 290 ± 10 нм. На базе персонального компьютера с процессором AMD Sempron были автоматизированы как процесс измерения, так и обработка экспериментальных данных (программы TimeHarp и FluoFit фирмы Pico-Quant).

Обработка экспериментальных данных проводилась с помощью программы TimeHarp и FluoFit фирмы Pico-Quant (Германия). Статистическая значимость различий оценивалась с использованием критерия Вилкоксона (для связанных выборок). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Статистика 6.0 и Excel for Windows 2003.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Кинетика затухания флуоресценции триптофана описывается с использованием суммарной величины не менее трех экспонент:

$$F(t) = A_1 \exp(-t/\tau_1) + A_2 \exp(-t/\tau_2) + A_3 \exp(-t/\tau_3) + \dots,$$

где t – время, τ_i – постоянные времени затухания, A_i – величины амплитуд, пропорциональные количеству молекул Trp214 с данным временем затухания [17, 18].

Следует отметить, что если значения каждой из амплитуд A_i в формуле изменялись при различных условиях эксперимента, например, из-за заметных изменений ионной силы в исследуемом растворе, то значения времен затухания (τ) каждой компоненты оставались постоянными и находились в области (τ_1 6,5; τ_2 2,8 и τ_3 1,0 нс соответственно) и определялись значениями трех амплитуд (A_1 , A_2 и A_3).

Перед измерением затухания флуоресценции Trp214 в каждой альбуминовой фракции проводили измерение кинетики затухания флуоресценции калибровочного раствора – раствора изомера L-триптофана в фосфатно-солевом буфере и этанола. Это позволяло сопоставлять значения интенсивности флуоресценции, измеренные в разные дни [17, 19].

Анализ всех параметров затухания флуоресценции Trp214 в пробах сыворотки крови обследованных обеих групп до начала терапии обнаружил, что средние величины амплитуд A_1 и A_3 в полученных образцах сыворотки крови пациентов с МД оказались статистически значимо ($p=0,01$) более низкими, чем у добровольцев контрольной группы. Использование теста Вилкоксона для независимых выборок контрольной группы и пациентов с МД показало статистически значимые ($p=0,01$) различия между этими группами: для A_1 – 440 ± 12 против 378 ± 5 и для A_3 – 327 ± 15 против 285 ± 7 соответственно. В то время как для величин амплитуд A_2 не выявлено статистически значимых ($p=0,1$) различий между контрольной группой и пациентами с МД (585 ± 16 и 576 ± 18 соответственно). Дальнейший анализ обнаружил статистически значимые ($p=0,01$) различия в отношениях величин амплитуд A_1/A_3 ($1,54 \pm 0,04$ v $1,16 \pm 0,05$) и A_1/A_2 ($0,75 \pm 0,01$ v $0,64 \pm 0,01$ соответственно) между показателями добровольцев и пациентов с МД.

Что касается амплитуд A_i , то часть погрешности при их измерении могла быть обусловлена временной разницей хранения сывороток крови и условиями их измерения в разные дни. Доля погрешности могла быть значительно уменьшена, если оперировать не интенсивностью флуоресценции, а формой кривой затухания (в настоящей работе эти данные не приводятся). Форма кривой может характеризоваться соотношением амплитуд различных компонентов затухания, например величиной A_1/A_3 . Эти данные получены во фракции альбумина, выделенной из образцов сыворотки крови обследованных обеих групп.

Выявленные незначительные изменения величин амплитуд могут трактоваться как следствие небольших колебаний концентрации альбумина во фракциях непосредственно при проведении процедуры выделения. Чтобы исключить этот концентрационный фактор, нами были использованы две процедуры.

Во-первых, во всех фракциях были измерены концентрации альбумина с помощью метода бромкрезоловых красителей. Составлялось отношение измеренной концентрации альбумина пробы к концентрации средней, нормальной сыворотки крови (45 г/л или 34 мкМ в кювете для измерения). Для подтверждения предположения линейной зависимости интенсивности флуоресценции от концентрации альбумина амплитуды каждой пробы приводились к средней интенсивности с учетом рассчитанных коэффициентов отношений. По этим данным выравнивали концентрации АСЧ в полученных пробах.

Во-вторых, было использовано соотношение величин амплитуд А1/А3 и А1/А2, которое практически не зависит от концентрации АСЧ. Как видно, соотношение амплитуд оказалось весьма чувствительным показателем эндогенной депрессии. Среднее значение показателя А1/А3 характеризуется статистически значимыми ($p=0,01$) различиями. Но что еще более важно – область перекрытия значений отношения добровольцев контрольной группы и пациентов с МД мала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в литературе было показано, что конформационные изменения молекулы альбумина при психической патологии (меланхолическая депрессия) могут быть выявлены при помощи субнаносекундной флуоресцентной спектроскопии флуоресцирующих остатков триптофана. Были получены статистически значимые ($p=0,01$) различия для амплитуд (А1, А3) и отношений А1/А3 и А1/А2. При этом величины амплитуд затухания флуоресценции у больных были ниже величин амплитуд для альбуминовых фракций у добровольцев контрольной группы. Полученные результаты исследования подтверждают, что флуоресценция Trp214 имеет связь с изменениями в структуре молекулы альбумина при психических заболеваниях.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в ФГБУ МНИИ психиатрии – филиале «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России в рамках научной темы госзадания «Разработка стационарных и динамических прогностических маркеров расстройств аффективно-

го спектра и шизоаффективного расстройства на основе клинико-патогенетических, нейробиологических и психопатологических исследований» 2021–2023 гг. (рег. номер 121041300179-3).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование соответствует нормам современных этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА о медицинских исследованиях с участием людей, и одобрено этическим комитетом Московского НИИ психиатрии (протоколы № 16 от 13.03.2017 и № 41/2 от 24.04.2023).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx) [Электронный ресурс]. URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
2. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, Whiteford HA, Harris MG. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord.* 2017 Sep;219:86-92. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.003. Epub 2017 May 8. PMID: 28531848.
3. Goodwin FK, Jamison KR. Manic Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. New York: Oxford University Press, 2007:159.
4. World Health Assembly. Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country level: report by the Secretariat. World Health Organization. 65. (2012). [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78898>.
5. Винокуров Е.В., Собенников В.С. Депрессия и кардиологические заболевания (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica.* 2017. Т. 2, № 4 (116). С. 63-67. Vinokurov EV., Sobennikov VS. Depression and cardiac diseases (literature review). *Acta Biomedica Scientifica.* 2017;2,4(116):63-67. DOI: 10.12737/article_59fad516bdb3e0.52521063 (in Russian).
6. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012. Т. 112, № 11-2. С. 3-10. Krasnov VN. Problems of current diagnosis of depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012; 112(11-2):3-10 (in Russian).
7. Иванова С.А., Лосенков И.С., Левчук Л.А., Бойко А.С., Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Бохан Н.А. Депрессивные расстройства: гипотезы патогенеза и потенциальные биологические маркеры. Новосибирск: Новосибирское отделение издательства «Наука», 2018. 199 с. Ivanova SA, Losenkov IS, Levchuk LA, Boiko AS, Vyalova NM, Simutkin GG, Bokhan NA. Depressive disorders: hypotheses of pathogenesis and potential biological markers. Novosibirsk: Novosibirsk Branch of the Publishing House "Nauka", 2018:199 (in Russian).

8. Смолина Н.В., Сырейщикова Т.И., Узбеков М.Г., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды как источник клинически значимой информации. В книге: *Фундаментальные науки – медицине. Биофизические медицинские технологии*. Под ред. А.И. Григорьева, Ю.А. Владимировой. М.: «МАКС ПРЕСС», 2015. Т. 2. С. 293-327. Smolina NV, Syreyshchikova TI, Uzbekov MG, Dobretsov GE. Fluorescent probes as a source of important clinical information. In: *Basic sciences to medicine. Biophysical medical technologies*. AI Grigoriev, YuA Vladimirov, eds. Moscow: MAX PRESS Publishing House, 2015;2:293-327 (in Russian).
9. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. (редакторы) *Альбумин сыворотки крови в клинической медицине*. М.: Изд-во Ириус, 1994. 226 с. Gryzunov YuA, Dobretsov GE, eds. *Serum albumin in clinical medicine*. Moscow: Irius Publishing House, 1994:226 (in Russian).
10. Lakowicz JR. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 3rd ed. Springer Science, New York, 2006.
11. Kragh-Hansen U, Chuang VT, Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. *Biol Pharm Bull*. 2002 Jun;25(6):695-704. doi: 10.1248/bpb.25.695. PMID: 12081132.
12. Syrejshchikova TI, Smolina NV, Komar AA, Gryzunov JuA, Uzbekov MG, Misionzhnik EJ, Maksimova NM. Subnanosecond fluorescence spectroscopy of human serum albumin as a method to estimate the efficiency of the depression therapy. *Laser Physics*. 2010;20(5):1074-1078.
13. Uzbekov MG. pathogenetic mechanisms of mental disorders: endogenous intoxication. *Biochemistry (Mosc)*. 2023 Apr;88(4):491-501. doi: 10.1134/S0006297923040053. PMID: 37080935.
14. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23(1):56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56. PMID: 14399272; PMCID: PMC495331.
15. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x. PMID: 13638508.
16. Doumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin Chim Acta*. 1971 Jan;31(1):87-96. doi: 10.1016/0009-8981(71)90365-2. PMID: 5544065.
17. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., Закс И.О., Комарова М.Н. Альбумин крови: свойства, функции и их оценка при неотложных состояниях. *Анестезиология и реаниматология*. 2004. № 6. С. 68-74. Gryzunov YuA, Dobretsov GE, Zaks IO, Komarova MN. Blood albumin: properties, functions and their assessment in emergency conditions. *Anesthesiology and Resuscitation*. 2004; 6:68-74 (in Russian).
18. Dobretsov GE, Syrejshchikova TI, Gryzunov YA, Yakimenko MN. Quantification of fluorescent molecules in heterogeneous media by use of the fluorescence decay amplitude analysis. *J. Fluoresc*. 1998; 8(1):27-34. <https://doi.org/10.1007/BF02758233>
19. Gryzunov YA, Syreytschikova TI, Komarova MN, Misionzhnik EY, Uzbekov MG, Molodetsky AV, Dobretsov GE, Yakimenko MN. Serum albumin binding sites properties in donors and in schizophrenia patients: the study of fluorescence decay of the probe K-35 using S-60 synchrotron pulse excitation. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 448(1-2), 478-482. [https://doi.org/10.1016/s0168-9002\(99\)00720-2](https://doi.org/10.1016/s0168-9002(99)00720-2).

Поступила в редакцию 15.06.2023

Утверждена к печати 28.08.2023

Узбеков Марат Галиевич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. ORCID iD 0000-0002-1460-9146. SPIN-код 4527-6800. AuthorID 80713. Scopus Author ID 7003902460. ResearcherID A-9555-2013.

Смолина Наталья Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. ResearcherID N-1127-2015. esmolina@mail.ru

Шихов Сергей Николаевич, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. ORCID iD 0000-0003-1246-2029. SPIN-код 3251-4066. AuthorID 482117. Scopus Author ID 58557541700. shelst@mail.ru

Бриллиантова Варвара Витальевна, младший научный сотрудник лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. ORCID iD 0000-0003-0079-7761. ResearcherID ABI-5416-2020. varvara-bf@list.ru

Крюков Вадим Викторович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения расстройств аффективного спектра Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. ORCID iD 0000-0002-9099-0989. SPIN-код 8688-4159. AuthorID 641973. ResearcherID HMP-7285-2023. vkryukov@yandex.ru

✉ Узбеков Марат Галиевич, uzbekovmg@gmail.com

UDC 577.112.387-4:535.37:616.15:612.398.131:616.895.4

For citation: Uzbekov M.G., Syreyshchikova T.I., Smolina N.V., Shikhov S.N., Brilliantova V.V., Kryukov V.V., Dobretsov G.E. Time-resolved tryptophan fluorescence as an approach to detect conformational abnormalities of the serum albumin molecule in melancholic depression. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2023; 3 (120): 5-11. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-3\(120\)-5-11](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-3(120)-5-11)

Time-resolved tryptophan fluorescence as an approach to detect conformational abnormalities of the serum albumin molecule in melancholic depression

Uzbekov M.G.¹, Syreyshchikova T.I.², Smolina N.V.¹, Shikhov S.N.¹, Brilliantova V.V.¹, Kryukov V.V.¹, Dobretsov G.E.¹

¹ *Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation Poteshnaya Street 3, 107258, Moscow, Russian Federation*

² *P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences Leninsky Avenue 53, 119991, Moscow, Russian Federation*

ABSTRACT

Introduction. Approaches to therapy, predicting the dynamics and evaluating the effectiveness of psychopharmacotherapy of mood disorders is an extremely important problem in biological psychiatry. The fluorescence of a tryptophan residue is very sensitive to changes in the structure of its environment in the protein. In human serum albumin (HSA), radiation at wavelengths from 295 to 305 nm absorbs mainly tryptophan (Trp214), which, as an internal probe of albumin molecules, makes it possible to selectively observe the state of the albumin molecule and its possible conformational changes. **Objective:** to study the kinetics of fluorescence decay of HSA tryptophan in patients with melancholic depression using subnanosecond fluorescence spectroscopy. **Material.** We examined 14 patients (the main group) diagnosed with ICD-10 melancholic depression (MD), their psychopathological state was assessed as a depressive episode within the framework of bipolar affective disorder (F31.3) or recurrent depressive disorder (F33.1). The control group consisted of 14 volunteers without morbid changes according to the results of express diagnostics of clinical-psychopathological and clinical-biochemical studies. There were no statistically significant differences between the examined groups in terms of age and sex parameters. **Methods.** Psychometric quantification of the severity of depressive symptoms was assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-21, HDRS-21) and Anxiety Rating Scale (HARS). The examination was carried out on the first day of the patient's admission to the hospital before the start of active psychopharmacological treatment. Tryptophan fluorescence decay kinetics were measured on a Laser Emission Diode setup with a pulsed light source. The excitation wavelength was 290 ± 10 nm. **Results.** Analysis of all parameters of tryptophan fluorescence decay in blood serum samples of the examined groups before the start of therapy showed that the average values of the A1 and A3 amplitudes in the serum of patients with MD of the main group were statistically significantly ($p=0.01$) lower than in the control group of volunteers (for A1 – 378 versus 440, for A3 – 285 versus 327, respectively). **Conclusion.** Based on the results of the study, it was demonstrated that conformational changes in the albumin molecule in patients with mental pathology (melancholic depression) can be detected using subnanosecond fluorescence spectroscopy of fluorescent tryptophan residues, which confirms the scientific novelty, practical significance of the work and the need to continue this direction.

Keywords: tryptophan, subnanosecond fluorescence spectroscopy, laser, fluorescence decay, human serum albumin, conformation, melancholic depression.

Received June 15, 2023

Accepted August 28, 2023

Uzbekov Marat G., D.Sc. (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Brain Pathology, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1460-9146. SPIN-code 4527-6800. AuthorID 80713. Scopus Author ID 7003902460. ResearcherID A-9555-2013.

Smolina Natalya V., Cand.Sc. (Medicine), senior researcher of the Laboratory of Brain Pathology, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ResearcherID N-1127-2015. esmoline@mail.ru

Shikhov Sergey N., Cand.Sc. (Biology), senior researcher of the Laboratory of Brain Pathology, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1246-2029. SPIN-code 3251-4066. AuthorID 482117. Scopus Author ID 58557541700. shelst@mail.ru

Brilliantova Varvara V., junior researcher of the Laboratory of Brain Pathology, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0079-7761. ResearcherID ABI-5416-2020. varvara-bf@list.ru

Kryukov Vadim V., Cand.Sc. (Medicine), senior researcher of the Department of Affective Spectrum Disorders, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9099-0989. SPIN-code 8688-4159. AuthorID: 641973. ResearcherID HMP-7285-2023. vkrjukov@yandex.ru

✉ Uzbekov Marat G., uzbekovmg@gmail.com