

УДК 616.895.8-07+612.616.31-092+616-008.6+616.89

МОНОАМИНОКСИДАЗА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Обзор

© 2021 М.Г. Узбекиков

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России, 107258 Москва, Россия; электронная почта: uzbekovmg@gmail.com

Поступила в редакцию 05.03.2021

После доработки 05.05.2021

Принята к публикации 07.05.2021

В обзоре обобщены результаты собственных исследований и литературные данные по поиску биологических маркеров психических заболеваний. Активность моноаминоксидазы тромбоцитов рассматривается в качестве потенциального биомаркера этих заболеваний. Исследование пациентов с тревожной депрессией и первым эпизодом шизофрении в процессе фармакотерапии показало, что активность моноаминоксидазы тромбоцитов может служить потенциальным биомаркером эффективности терапии этих расстройств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: моноаминоксидаза тромбоцитов, биомаркер, системный подход, тревожная депрессия, первый эпизод шизофрении, фармакотерапия.

DOI: 10.31857/S0320972521060142

ВВЕДЕНИЕ

Биологические маркеры – это биохимические, физиологические или анатомические параметры, специфичные для определенного состояния или болезни. Важнейшей целью биомаркеров является обнаружение коррелятов заболевания, которые могут быть использованы в качестве диагностических инструментов.

Понимание молекулярных процессов при психической патологии является фундаментальным требованием для разработки диагностических, дифференциально-диагностических и прогностических методов, а также эффективной терапии высокого уровня. 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. Кроме того, биомаркеры дают возможность обнаружения мишеней фармакологических препаратов, что является важным не только при создании лекарственных средств с заданными свойствами, но

также может быть использовано при разработке новых терапевтических подходов. Идентификация биологических маркеров способствует углубленному пониманию патогенеза заболевания и его патофизиологических механизмов [1, 2].

Согласно данным литературы, существует несколько классификаций биомаркеров. Одна из наиболее удобных, по нашему мнению, разработана Lopresti et al. [3]. Авторы предлагают следующую классификацию:

– диагностические биомаркеры, которые используются для подтверждения наличия или отсутствия заболевания;

– терапевтические биомаркеры, способствующие выбору оптимального лечения для конкретного больного;

– биомаркеры эффективности проводимой терапии;

– прогностические биомаркеры, прогнозирующие течение заболевания.

Для определения патофизиологических механизмов психических заболеваний, выявления нарушений метаболических процессов, а также для базирующейся на этих данных разработки фармакологических препаратов с новыми свойствами и мишенями необходима информация о подлежащих нейробиохимических процессах. С целью ее получения проводят биохимические исследования (имеется в виду биохимия самого широко-

Принятые сокращения: MAO – моноаминоксидаза; ПЭШ – первый эпизод шизофрении; R1 – фактор, ингибирующий транскрипцию гена MAOB; Sp1 – транскрипционный фактор Sp1 (simian virus 40 promoter factor 1).

го плана). В понимание патогенетических механизмов этих заболеваний в последние годы значительный вклад вносят генетические исследования, которые могут выявить конкретные нарушения на геномном, хромосомном и генном уровне.

Таким образом, патогенетические и патофизиологические механизмы психических заболеваний возможно в значительной степени изучить и уяснить сочетанным проведением генетических и биохимических исследований. Определение биомаркеров применяется в разных областях клинической медицины, таких как сердечно-сосудистые заболевания, поражения печени и ряд других. Однако в психиатрии на настоящий момент не существует ни одного биомаркера, который был бы внедрен в клиническую практику [4, 5].

В этом плане применение системного подхода может привести к прогрессу в биологической психиатрии [2, 6, 7]. Полученные при использовании системного подхода (в отличие от редуционистского) данные указывают на очень сложную природу психических расстройств. Эти заболевания являются мультифакторными и характеризуются генетическими и средовыми взаимоотношениями, вызывающими как клеточные, так и структурные изменения на нейрональном уровне. Таким образом, диагностика психических заболеваний должна проводиться в совокупности всех различных компонентов таких расстройств [2]. Клинические проявления психических расстройств обычно являются результатом влияния различных генов совместно с множеством эпигенетических механизмов [8].

В настоящее время улучшается понимание сложности психических расстройств, неадекватности существующих диагностических, прогностических и терапевтических подходов, в частности, отсутствия специфичных тому или иному заболеванию молекулярных биомаркеров. Сложность психических расстройств связана с высоким уровнем этиологической гетерогенности и вовлечением множества мультифакторных (средовых и генетических) эффектов [9, 10].

Тем не менее изучение психических расстройств связано со множеством ограничений. Они включают в себя отсутствие доступа к тканям мозга, взаимное перекрывание симптомов, что может приводить к диагностической неопределенности и невозможности идентифицировать специфические диагностические биомаркеры при помощи современных визуализационных методов, таких как функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и другие [9].

Современные молекулярно-биологические подходы могут способствовать более точной и объективной диагностике заболевания, а это, в свою очередь, создает базу для развития таргетной персонализированной терапии. Применяемые ранее молекулярно-биологические методы, при которых исследовался эффект одного гена или одного белка, уже не являются достаточными для понимания психических расстройств [2, 7]. Такие редуционистские подходы не дают возможности «заглянуть внутрь» структуры и динамики биологической системы, какой является организм млекопитающих, включая и человека.

Редуционистский подход ограничивает наше понимание компенсаторных и адаптационных ответов биологической системы в отношении всевозможных внешних и, вероятно, также и внутренних воздействий. Системный подход способствует оценке мультифакторных аспектов психических заболеваний для уяснения патогенетических и патофизиологических механизмов этих расстройств.

Данные литературы свидетельствуют в пользу того, что при депрессиях в большей степени поражается пять биологических систем – нейромедиаторная, нейроэндокринная, нейротрофическая, метаболическая и цитокиновая, которые в конечном счете являются основными источниками потенциальных биомаркеров [11].

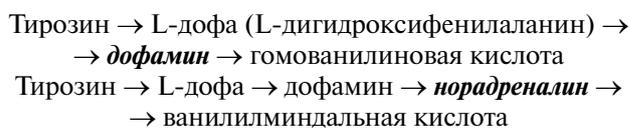
Согласно доступным нам данным, исследования, связанные с изучением активности ферментов нейромедиаторного обмена у пациентов с психическими заболеваниями, являются единичными.

В настоящей работе мы поставили целью рассмотреть роль одного из основных ферментов моноаминергического обмена, моноаминоксидазы (MAO), как потенциального биомаркера психических заболеваний.

МОНОАМИНОКСИДАЗА

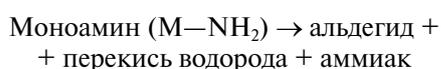
Одним из ферментов, представляющих интерес для психиатров, является моноаминоксидаза. Она служит основным звеном, осуществляющим инактивацию биологически активных моноаминов – нейромедиаторов и нейромодуляторов.

На схеме представлены основные пути синтеза и деградации (метаболизма) важнейших биологически активных моноаминов (выделены курсивом и жирным шрифтом):



Триптофан → 5-окситриптофан → *серотонин*
(5-окситриптамин) → 5-оксииндолуксусная кислота

Моноаминоксидазы являются митохондриальными ферментами, которые катализируют окислительное дезаминирование ароматических моноаминов. Субстратами MAO являются биогенные моноамины: индолалкиламины (серотонин и триптамин), катехоламины (дофамин и норадреналин), следовые амины (бета-фенилэтиламин, тирамин и октопамин), а также моноамины, поступающие с пищей, и ряд других соединений. В реакциях, катализируемых MAO, образуются такие токсические реакционно-активные соединения, как альдегиды, аммиак, а также перекись водорода:



В настоящее время охарактеризованы два различных типа MAO: MAO-A и MAO-B. Различия между этими изоформами, еще до определения их молекулярных характеристик, были выявлены на основании субстратной и ингибиторной чувствительности. Было установлено, что MAO-A проявляет большее сродство в отношении серотонина и норадреналина и необратимо ингибируется хлоргилином. MAO-B проявляет большее сродство к фенилэтиламину и бензиламину, ее селективным ингибитором является депренил. Обе изоформы MAO с одинаковой активностью дезаминируют дофамин. Молекулярный вес обеих изоформ фермента также близок: MAO-A – 59,7 кДа, MAO-B – 58,0 кДа [12].

Первичная структура MAO-A и MAO-B идентична на 70% и содержит пентапептидную последовательность (Ser-Gly-Gly-Cys-Tyr), к которой присоединяется флавиновый кофактор путем образования тиоэфирной ковалентной связи с остатком цистеина [13].

Существование двух изоформ с различной молекулярной структурой было подтверждено при клонировании ДНК генов MAO-A и MAO-B. Оба гена расположены на хромосоме X (локус Xp11.23) и состоят из 15 экзонов. Экзон-интронная организация генов, кодирующих MAO-A и MAO-B (*MAOA* и *MAOB* соответственно), идентична. В совокупности это указывает на то, что эти два гена происходят путем дубликации общего анцестрального гена [14]. Подробное освещение проблем ферментативного катализа и анализ результатов генетических исследований моноаминоксидаз не являлись целью нашей работы; эти вопросы достаточно подробно представлены в ряде публикаций [12, 15–18].

Различия между изоформами моноаминоксидазы также подтверждаются данными о том, что MAO-A и MAO-B активируются и репрессируются различными транскрипционными факторами [18]. Кроме того, обе формы фермента экспрессируются практически во всех периферических органах и тканях, однако MAO-A содержится преимущественно в фибробластах и плаценте, тогда как MAO-B является единственной изоформой в тромбоцитах и лимфоцитах [12]. Известно также, что серотонинергические нейроны ядра шва содержат преимущественно MAO-B, в то время как норадренергические нейроны голубого пятна (*locus ceruleus*) экспрессируют преимущественно MAO-A [12].

В головном мозге человека с подросткового возраста до старости MAO-B экспрессируется более активно, чем MAO-A; однако в мозге плодов это отношение носит обратный характер [19]. MAO-A Vt (total distribution volume), индекс плотности белка MAO-A, можно измерить в мозге человека *in vivo* при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием [¹¹C]-гармина [20–22]. Содержание MAO-A определяли в различных областях головного мозга: префронтальная кора, передняя и задняя области цингулярной коры, хвостатое ядро, базальные ядра, таламус, передняя височная кора, средний мозг, гиппокамп и окологиппокампальные структуры. На основании результатов проведенных исследований авторы сделали предположение, что плотность (содержание) белка MAO-A в мозговой ткани высоко коррелирует с активностью MAO-A [19, 21].

Также было выявлено, что уровень MAO-B достоверно выше уровня MAO-A во всех исследованных областях мозга при соотношении MAO-B к MAO-A от 2,6 (затылочная кора) до 17,8 (мозолистое тело) [19].

Tong et al. на основании своих исследований высказали предположение, что ферментативная активность и концентрация обоих белков коррелируют друг с другом [19]. Тем не менее этот тезис вызывает определенные сомнения, так как активность ферментов непосредственно в мозге человека *in vivo* исследовать невозможно, а содержание белка не всегда является показателем активности этого фермента. Вероятно, в нормальных условиях (в здоровом организме) такую возможность можно принять. В условиях же патологии такое положение, как мы сказали выше, является сомнительным. В подтверждение можно привести наши собственные данные по изучению конформации альбумина: при одном и том же содержании альбумина у здоровых и больных с первым эпизодом шизофрении, антиоксидантная активность альбумина у пациен-

тов во второй группе была достоверно снижена [23].

Прямое исследование активности MAO в ткани головного мозга человека не представляется возможным, однако в биологической психиатрии сформировалась гипотеза «периферических моделей центральной нервной системы» [24]. 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 MAO, обладают сходными параметрами с препаратами нервных окончаний мозга (синаптосомами) в отношении механизмов активного переноса биогенных моноаминов, образования их резервных форм, функции резервных гранул и рецепторов моноаминов [25].

Впервые MAO была обнаружена в тромбоцитах в 1964 году [26].

Тромбоциты и нейроны имеют различное эмбриональное происхождение: первые образуются из мегакариоцитов, которые происходят из мезодермы, тогда как вторые образуются из эктодермы [27]. Несмотря на различное эмбриональное происхождение, тромбоциты и нейроны проявляют одинаковую реакцию при многих неврологических и психических расстройствах, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, различные формы шизофрении и депрессии [25]. Например, тромбоциты экспрессируют значительное количество APP (amyloid precursor protein); самые высокие концентрации этого белка обнаружены в головном мозге и тромбоцитах [28]. Высказывается гипотеза о том, что изменения в головном мозге при болезни Альцгеймера отражаются и на тромбоцитах [29].

Тромбоциты, как и нейроны, являются компонентами APUD-системы (amine precursor uptake and decarboxylation system) по Пирсу [30]. Тромбоциты, будучи клеточными фрагментами мегакариоцитов, не имеют ядер, однако содержат значительное число митохондрий, плотных гранул для депонирования небольших молекул (ADP и др.), α -гранул, служащих резервуаром для хранения серотонина, а также секреторных белков. Кроме того, тромбоциты и нейроны обладают активным механизмом для транспорта серотонина, имеют центры связывания нейромедиаторов и лекарственных препаратов, плотные тельца (dense bodies), в которых хранится серотонин, а также экспрессирующие MAO-B митохондрии [25, 29]. Тромбоциты экспрессируют исключительно MAO-B, имеющую при этом ту же аминокислотную последовательность, как и MAO-B головного мозга [31, 32].

ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Депрессия. Это заболевание является одним из наиболее распространенных и при этом одной из основных причин потери трудоспособности в мире [33, 34]. Депрессия является самой тяжелой клинической, эмоциональной и социально-экономической нагрузкой на человека и общество в целом. В настоящее время около 300 млн человек по всему миру страдают от депрессии, при этом от 5 до 17% людей в популяции переживали депрессию хотя бы один раз в жизни. В 1999 г. Всемирный Банк на основании инициированного им исследования прогнозировал, что к 2020 г. заболеваемость депрессией возрастет во всех регионах мира, и депрессия выйдет на второе место после сердечно-сосудистых заболеваний среди основных причин нетрудоспособности [35]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения (анализ был проведен в 2012 г.), к 2030 г. депрессия будет ведущей причиной инвалидизации в мире [36]. В реальности уже к концу 2000-х гг. депрессии стали основной причиной нетрудоспособности в Европе [37].

Депрессия также является фактором риска многих серьезных соматических заболеваний [34]. Она усугубляет их течение и создает риск развития осложнений и преждевременной смерти [38]. Депрессии превратились в большую медико-социальную проблему, которая в ближайшие годы будет только обостряться, поэтому всестороннее исследование депрессии, в частности ее патогенетических механизмов, становится одной из главных задач медицинской науки. Прогнозирование и оценка эффективности лечения депрессии по важности выдвигаются на первый план.

Пациенты, страдающие депрессией и тревожным расстройством, патогенетические механизмы которых тесно переплетены, представляют собой особый случай с необходимостью выбора препаратов, обладающих как тимоаналептическим (антидепрессивным), так и выраженным анксиолитическим (противотревожным) действием [38].

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 дополнительного изучения нейробиохимических механизмов действия того или иного препарата, уточнения показаний к их применению, а также исследования клинической и метаболической картины в процессе лечения.

Нами проведено исследование больных с тревожной депрессией. Состояние пациентов в

соответствии с МКБ-10 (Международная классификация болезней 10-го пересмотра) 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 нейробиохимических показателей, разработанного в лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии [39, 40], позволило выявить у больных с тревожной депрессией значительные нарушения нейромедиаторного моноаминергического обмена.

До начала терапии средний балл по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) среди пациентов составлял 21,8, что соответствовало депрессии тяжелой степени, среднее значение по шкале Гамильтона для оценки тревоги (HARS) составило 18,4 балла, что соответствовало умеренно выраженной тревоге [41].

До начала лечения активность MAO тромбоцитов у больных была достоверно повышена в среднем почти в 2 раза по сравнению с контрольной группой (на 94%; 16,91 против 8,68 нмоль бензальдегида/мг белка в час соответственно). Следует отметить, что в плазме также содержится семикарбазид-чувствительная аминоксидаза (CAO), которая может интерферировать с MAO-B тромбоцитов, поэтому выделению тромбоцитов мы уделяли особое внимание [39, 40]. После выделения из плазмы фракции тромбоцитов, последняя была суспендирована в солевом растворе и дважды отцентрифугирована для получения высокой степени очистки.

Кроме того, у больных уровень кортизола в сыворотке крови был повышен более чем в 10 раз по сравнению с верхней границы нормы: 306 против 30,2 мкг/дл соответственно.

Антидепрессивная фармакотерапия тианептином способствовала достоверному улучшению состояния пациентов: к 14 дню терапии средний балл по HDRS составил 18,0, по HARS – 13,1. Через 2 недели терапии тианептином на фоне улучшения клинического статуса было установлено снижение средней активности MAO тромбоцитов на 10% по сравнению с активностью фермента до начала лечения [40]. В 2017 г. наши результаты были подтверждены в работе Zeb et al. [42]. Авторы установили, что у больных депрессией до начала лечения активность MAO тромбоцитов была повышена в среднем на 25% по сравнению с контрольной группой. Через 2 недели терапии антидепрессантом флуоксетином активность MAO достоверно снизилась на 20%.

Подтверждение наших результатов о повышении активности MAO тромбоцитов (MAO-B) при депрессии было получено в работах группы Meyer et al. [43, 44]. Для определения плотности (содержания) MAO-B в головном мозге больных, страдающих депрессией, была применена ПЭТ высокого разрешения с использованием специфического меченого лиганда MAO [¹¹C]SL25.1188([¹¹C]-5-метоксиметил-3-[6-(4,4,4-трифлуоробутоксид)-бензо/d/изоксазол-3-ил]-оксазолидин-2-[¹¹C]он)] ([¹¹C]SL25.1188 ([¹¹C]-5-methoxymethyl-3-[6-(4,4,4-trifluorobutoxy)-benzo/d]isoxazol-3-yl]-oxazolidin-2-[¹¹C]one)) [43]. Таким методом было установлено, что MAO-B Vt при депрессии был повышен в среднем на 26% практически во всех корковых отделах головного мозга по сравнению с контрольной группой. Различия между пациентами и контрольной группой были особенно выражены в отделах коры, расположенных проксимально по отношению к вентролатеральному отделу префронтальной коры, и в таламусе. Авторы полагают, что чем дольше человек страдает депрессией, тем более высокая плотность (содержание) MAO-B обнаруживается в коре головного мозга: вентролатеральной, дорсолатеральной, орбитофронтальной, внутренней париетальной, височной и затылочной областях коры, а также в таламусе [44].

Таким образом, анализ результатов нашей работы [40] и исследования Meyer et al. [44] показал, что существует прямая корреляция между активностью тромбоцитарной MAO (MAO-B) и плотностью белка MAO-B в головном мозге больных депрессией. Суммируя результаты вышеприведенных работ, мы считаем, что тромбоциты действительно являются «окном в головной мозг» [24].

Ситуация с исследованием MAO-A обстоит по-другому. Содержание MAO-A также оценивалось по индексу плотности белка. Исследование мозга человека *in vivo* было проведено с использованием ПЭТ с [¹¹C]-гармином в качестве лиганда белка [20–22]. [¹¹C]-Гармин обладает не только высоким ($K_i = 2$ нМ), но и избирательным сродством к ферменту MAO-A. Было выявлено, что у пациентов с депрессией MAO-A Vt был повышен во всех отделах мозга в среднем на 34% [19, 21]. На основании результатов проведенных исследований, авторы высказывают предположение, что в мозговой ткани плотность (содержание) белка MAO-A высоко коррелирует с активностью MAO-A [19, 21].

Следует подчеркнуть, что отсутствие исследований и, соответственно, данных по изменению плотности белка MAO-A в динамике фармакотерапии является большим недостатком этих работ.

Каков же механизм повышения уровня белка MAO-A при депрессии? В нормальных условиях белок CDCA7L (cell division cycle-associated 7-like protein, он же белок R1) репрессирует транскрипцию гена MAOA путем взаимодействия с сайтом связывания транскрипционного фактора Sp1 (simian virus 40 promoter factor 1) в промоторе гена. Этот процесс регулирует биосинтез фермента MAO-A и поддерживает его баланс с другими компонентами клетки [45]. Однако при депрессии наблюдается иная картина [46]. Johnson et al. провели постмортальное исследование мозга пациентов с депрессией, при этом были выделены 2 группы – пациенты, не получавшие терапию (нелеченые), и пациенты, которым проводилась антидепрессивная терапия (леченые больные). В головном мозге было измерено содержание белка R1 и MAO-A, а также каталитическая (ферментативная) активность MAO-A. Авторы показали, что определение каталитической активности MAO-A в постмортальном мозге человека является специфичным и достоверным. По результатам исследования было установлено, что:

- содержание белка R1 было достоверно снижено у нелеченых и леченых больных на 37,5 и 30,3% соответственно по сравнению с контрольной группой. Это означает, что проводимая антидепрессивная терапия не оказывает влияния на содержание белка R1;

- экспрессия белка MAO-A была достоверно повышена в префронтальной коре в среднем на 40% у нелеченых больных и на 39% у леченых больных по сравнению с контролем;

- каталитическая (ферментативная) активность MAO-A в префронтальной коре у леченых больных была повышена на 19%, а у нелеченых – на 24,5% по сравнению с контролем [46].

Интересно отметить, что повышение ферментативной активности было значительно менее выраженным (24%), чем увеличение концентрации белка MAO-A (40%). Эта находка авторов поддерживает высказанное нами ранее положение, что содержание (или плотность) белка не является зеркальным отражением активности фермента.

Таким образом, постмортальное исследование мозга пациентов с депрессией выявило, что уровень белка R1 в префронтальной коре был достоверно снижен по сравнению контролем, что, вероятно, явилось причиной повышения уровня MAO-A и, соответственно, активности этого фермента [46].

Исследования MAO-A, проведенные группой Meyer et al. [21, 46] при помощи ПЭТ с [¹¹C]-гармином *in vivo* у пациентов, страдающих депрессией, и на постмортальном мозге пациентов с депрессией, являются информативными и

интересными, однако они носят фундаментальный характер. Эти исследования не имеют клинического смысла, т.к. они не применимы в обычной психиатрической практике. Для клинической практики нужны периферические параметры, отражающие уровень и активность MAO-A в головном мозге, однако до настоящего времени таких периферических параметров в крови не обнаружено. Тем не менее работы группы Meyer et al. могут представлять интерес для фармакологов и химиков в поиске специфических ингибиторов MAO-A.

Нарушение активности моноаминоксидаз влечет за собой целый комплекс метаболических нарушений в головном мозге [47]:

- нарушение обмена моноаминов – нейромедиаторов и нейромодуляторов;

- нарушение баланса между основными моноаминами-нейромедиаторами – дофамином, норадреналином и серотонином;

- нарушение мембранной структуры митохондрий;

- активацию свободнорадикальных реакций (через перекись водорода);

- повышение уровня токсических соединений (альдегид и аммиак).

Более того, избыточная экспрессия MAO-B, сопровождающаяся активацией свободнорадикальных реакций, проявляется нарушением функции митохондрий. При этом снижаются уровни пируватдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы и митохондриальной аконитазы, а также ингибируется активность митохондриального комплекса I за счет образования дофамина [48]. Подчеркнем, что у больных депрессией отмечено снижение активности митохондриального комплекса I в префронтальной коре [49].

В 2001 г. была выдвинута гипотеза, согласно которой депрессия и тревога контролируются не абсолютными уровнями серотонина и норадреналина, а «балансом» активности этих систем [50], т.е. у больных нарушена регуляция обмена этих моноаминов. Концепция баланса согласуется с тем фактом, что ядра шва, центр серотонинергической системы в головном мозге, и голубое пятно, центр норадренергической системы, являются взаимосвязанными и взаимозависимыми структурами [51].

Мы полагаем, что концепция «баланса», предложенная Kasreg, базируется на положениях, высказанных и экспериментально доказанных профессором Громовой в середине 70-х гг. прошлого столетия. По Громовой [51], серотонинергическая и норадренергическая системы находятся в реципрокных взаимоотношениях, т.е. активация одной системы ведет к торможению другой и

наоборот, а эмоциональная реактивность в значительной мере определяется балансом активности указанных выше систем. Серотонину 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, ГАМКергической [52]. Более того, любой из этих нейромедиаторов может инициировать каскад процессов, вызывающих у пациентов тревогу и постепенно формирующих у них депрессивное состояние [53]. Нарушение регуляции серотонинергической системы (её ингибирование) способствует гиперактивации норадренергической системы, в результате чего может усиливаться депрессивная симптоматика [50].

Изучение биохимических механизмов, задействованных в нарушении баланса между серотонинергической и норадренергической системами, представляет теоретический и практический интерес. Анализ данных клинико-биохимических и экспериментальных исследований, проведенных на моделях депрессии [54], в совокупности с нашими данными позволил нам предложить возможный нейрхимический механизм этих нарушений при тревожной депрессии [55, 56] (рисунок).

Как указывалось выше, тревожная депрессия сопровождается повышенной активностью моноаминоксидазы тромбоцитов, а также повышенным уровнем (секреции) кортизола. Нами была высказана гипотеза о возможном механизме влияния глюкокортикоидов на повышение активности MAO и снижение функциональной активности серотонинергической и норадренергической систем в головном мозге больных [40, 55]. Снижение функциональной активности серотонинергической и норадренергической систем при тревожной депрессии выводит секрецию глюкокортикоидов из-под контроля моноаминергической системы. Это выражается в активации синтеза кортизола (рисунок). Повышенный уровень кортизола при депрессиях [40, 55] активирует фермент триптофанпирролазу, который переводит обмен триптофана (предшественника серотонина) на другие метаболические пути, в частности на кинурениновый путь [57], что вызывает снижение биосинтеза серотонина [58]. С другой стороны, усиленная секреция кортизола повышает активность тирозинтрансаминазы, что может приводить к уменьшению фракции тирозина, идущего на биосинтез катехоламинов, и снижать уровни последних, в частности уровень норадреналина [59].

Весомый вклад в снижение содержания серотонина и норадреналина в головном мозге вно-

сит и моноаминоксидаза. Как указывалось ранее, моноаминоксидаза тромбоцитов отражает активность этого фермента в головном мозге [32]. Можно предположить, что под влиянием высоких уровней кортизола активность MAO может повышаться. Это и было выявлено в нашем исследовании: дезаминирующая активность моноаминоксидазы у больных тревожной депрессией была в среднем повышена ~ в 2 раза по сравнению с контролем. Следует отметить, что MAO дезаминирует серотонин и норадреналин с различной скоростью [16], что при тревожной депрессии может приводить к нарушению баланса между ними.

Какие же тонкие механизмы участвуют в процессах, связанных с повышением активности MAO при депрессиях?

Установлено, что целый ряд нарушений при различных формах депрессии связан с повышенной секрецией глюкокортикоидов [11, 40, 44, 45, 55, 57]. В свою очередь, повышенную экспрессию MAO при депрессиях связывают с повышением секреции глюкокортикоидов [44, 45, 55]. Последние активируют транскрипцию *MAOB* при помощи различных механизмов:

- глюкокортикоиды связываются с глюкокортикоид-респонсивным элементом (*glucocorticoid response element 4; GRE4*) в промоторе *MAOB* и активируют транскрипцию этого гена [44];

- повышение активности MAO может быть связано со снижением активности транскрипционных факторов EAPP (*E2F-associated phosphoprotein*) и R1 (также обозначаемого как *RAM2/CDCA7L/JPO2*), в норме ингибирующими транскрипцию *MAOB* путем взаимодействия с сайтами связывания Sp1 в центре промотора *MAOB*. При снижении связывающей активности EAPP и R1 и одновременном связывании глюкокортикоидов с GRE4 эндогенный Sp1 способен скоррелированно повышать транскрипцию MAO-B [45, 60];

- глюкокортикоиды стимулируют экспрессию TIEG2 (*transforming growth factor- β -inducible early gene 2*), который взаимодействует с проксимальным участком сайта связывания Sp1, что ведет к усилению транскрипции *MAOB* [61].

Было показано, что в префронтальной коре пациентов с депрессией активность R1 (*RAM2/CDCA7L/JPO2*), ингибирующего транскрипцию *MAOB* в культуре ткани, снижена, а активность TIEG2, который активирует транскрипцию *MAOB in vitro*, повышена [45, 60]. Мы высказываем предположение, что повышение активности MAO может быть связано с нарушением конформации этого белка. Эта гипотеза базируется на результатах наших исследований, показывающих, что у больных, страдающих и



Гипотетический механизм взаимосвязи моноаминергической и гормональной систем в патогенезе тревожной депрессии по Узбекову М.Г. и Максимовой Н.М. [55, 56]. МАО – моноаминоксидаза; ↑ – повышение активности или содержания; ↓ – снижение активности или содержания

тревожной [62], и меланхолической [63] депрессией, была достоверно нарушена конформация альбумина в сыворотке крови.

Таким образом, одним из важнейших нарушений, происходящих при депрессии, является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и избыточная секреция кортизола. Анализ данных литературы позволяет заострить внимание на необходимости включения в комплексную антидепрессивную терапию препаратов, снижающих секрецию глюкокортикоидов [56, 64].

Согласно представленным результатам исследований, активность МАО тромбоцитов может служить потенциальным биомаркером эффективности проводимой антидепрессивной фармакотерапии.

Первый эпизод шизофрении. Шизофрения – тяжелое психическое расстройство, выражающееся в форме патологического психического функционирования и поведения. Этим заболеванием страдает приблизительно 1% населения мира. Кардинальные признаки шизофрении включают в себя позитивные (галлюцинации, бред) и негативные (апатия, абulia, эмоциональная и социальная отгороженность) симптомы, а также когнитивные дисфункции и нарушенное социальное функционирование [65]. Заболевание характеризуется различными нарушениями развития и структуры нервной системы, а также аномальным поведением. Предполагается, что такие патологические изменения связаны с нарушением функционирования генетического аппарата и патологическим воздействием различных средовых факторов, способствующих развитию окислительного стресса и повреждению структурных элементов головного мозга [66].

В настоящее время этиология психических заболеваний (шизофрении, депрессии) точно не определена. Проводится много исследований, сфокусированных на идентификации «генов риска» или полиморфизмов, ведущих к развитию психических заболеваний. Тем не менее мутация одного гена не может ясно объяснить фенотип психических расстройств; к тому же, моногенных форм шизофрении или депрессии на данный момент не описано. Полагают, что эти заболевания являются результатом комплексного взаимодействия между генетическими, эпигенетическими и средовыми факторами [8].

В современной медицине значительное внимание уделяется ранней диагностике и своевременной помощи больным с впервые возникшими психотическими состояниями. Целесообразность раннего вмешательства при первом психотическом эпизоде шизофрении обосновывается возможностью ускорения наступления ремиссии, уменьшения социальных потерь, возможностью терапевтического воздействия на начальном этапе болезни с целью снижения нейрокогнитивного дефицита, отмечающегося у таких больных, а также улучшения их качества жизни [65]. Таким образом, задача углубленного изучения патофизиологических механизмов первого эпизода шизофрении (ПЭШ) является одной из приоритетных. Тем не менее наши знания о патогенетических механизмах ПЭШ, несмотря на достаточно интенсивные исследования, все еще остаются фрагментарными [67, 68].

Альтернативным подходом по отношению к генетическим исследованиям является поиск биологических маркеров заболевания – биомаркеров. Однако работ, связанных с изучением биохимических процессов у пациентов с ПЭШ, явно недостаточно, а получаемые результаты являются крайне противоречивыми.

Исходя из известного факта, что у больных шизофренией нарушен моноаминергический обмен, было решено исследовать активность ключевого фермента метаболизма моноаминов, моноаминоксидазы, у больных с ПЭШ. При анализе литературы мы нашли только одну работу [69], в которой было показано, что у больных с ПЭШ активность МАО тромбоцитов не отличалась от таковой у здоровых добровольцев. Согласно другим данным, при хроническом течении шизофрении активность МАО тромбоцитов у больных снижалась [70]. В наших исследованиях у больных с ПЭШ, напротив, было выявлено достоверное почти двукратное повышение активности этого фермента [71]. Анализ данных об обмене моноаминов позволяет сделать предположение о причинах повышенной активности тромбоцитарной МАО у больных с ПЭШ до на-

чала лечения. Так, Laruelle и Abi-Dargham [72] на основании данных ПЭТ- и ОФЭКТ-исследований высказали положение о гиперактивации дофаминергической нейротрансмиссии у больных с ПЭШ, что, естественно, сопровождается усилением выброса дофамина в синаптическую щель. Более того, у больных с ПЭШ было выявлено снижение связывающей активности дофаминового транспортера, ответственного за обратный захват дофамина из синаптической щели в пресинаптическое окончание [73]. Это нарушение также способствует накоплению избыточного дофамина в синаптической щели. Можно полагать, что установленное нами значительное повышение активности MAO у больных с ПЭШ является компенсаторным и направлено на снижение концентрации дофамина в синаптической щели. Этот тезис поддерживается данными исследования [74], в котором у больных с ПЭШ был выявлен достоверно повышенный уровень гомованилиновой кислоты (продукт реакции дезаминирования дофамина, катализируемой MAO) по сравнению с контролем.

Моноаминергические нейромедиаторы, секретируемые в синаптическую щель, после взаимодействия с соответствующими рецепторами захватываются астроцитами, содержащими моноаминоксидазу [6]. В этих клетках происходит химическая инактивация моноаминов, т.е. их дезаминирование. Повышение активности MAO, направленное на снижение повышенного уровня дофамина, в такой ситуации, с одной стороны, является положительным явлением, с другой — несет целый ряд негативных последствий. Так, было установлено достоверное снижение содержания серотонина в тромбоцитах больных с ПЭШ [75]. 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. Тем не менее нельзя исключить, что нарушение указанного баланса также может быть индуцировано изменением активности компонентов глутаматергической системы [76].

Явления, связанные с повышением активности MAO, могут рассматриваться с нескольких точек зрения. Во-первых, данный факт указывает на нарушение обмена моноаминов. MAO, обладая различным сродством к дофамину и серотонину [16], дезаминирует их с разной скоростью. Можно полагать, что у больных с ПЭШ изменяется не только абсолютная концентрация этих нейромедиаторов в головном мозге, но и баланс между ними, присущий нормальному организму. Во-вторых, известно, что MAO является интегральным компонентом наружной

митохондриальной мембраны. Нарушение активности фермента у больных с ПЭШ может сопровождаться повреждением мембранных структур и появлением в крови токсичных 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 [77, 78]. Следовательно, увеличение активности MAO у больных с ПЭШ должно активировать свободнорадикальные реакции и процессы перекисного окисления липидов. В-четвертых, продуктами реакции дезаминирования моноаминов, катализируемой MAO, являются также альдегид и аммиак. Повышение активности MAO ведет к росту продукции этих токсичных соединений, которые вносят свой вклад в усиление выраженности эндотоксикоза [47].

Как указывалось выше, нами было проведено исследование активности MAO у больных с ПЭШ [71]. Регрессионный и факторный анализ показали достоверную связь показателя MAO с тяжестью заболевания по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS). Было установлено, что активность MAO и показатель PANSS связаны положительной корреляционной связью, т.е. с усилением тяжести заболевания можно ожидать увеличения активности MAO. Эти данные позволяют с достаточной степенью уверенности расценивать MAO как специфический компонент патогенетических механизмов первого эпизода шизофрении.

Если до начала лечения величина PANSS была в среднем равна 81,4 балла, то после проведенной антипсихотической терапии с использованием рисперидона (3–6 мг/день в течение 45 дней) эта величина снижалась до 58 баллов. При этом активность MAO тромбоцитов достоверно снижалась ($p = 0,04$) по сравнению со значениями до начала лечения. Тем не менее эти величины оставались достоверно выше тех, что были в контрольной группе, т.е. нормализация активности MAO и метаболизма в целом не происходила [79]. На это, кстати, указывают результаты исследования Ивановой и др. [80], где было установлено, что у больных хронической шизофренией на фоне выраженного клинического улучшения после антипсихотической терапии метаболические процессы, в частности обмен одного из важнейших ферментов, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, оставались глубоко нарушенными.

Статистический анализ показал положительную корреляционную связь между активностью MAO тромбоцитов и показателем PANSS как до, так и после антипсихотической терапии [79].

Полученные нами результаты позволяют высказать предположение, что активность тромбоцитарной MAO может служить потенциальным биомаркером эффективности проводимой фармакотерапии у больных с ПЭШ. По результатам анализа данных литературы и наших исследований, можно сделать следующие выводы:

1. Обращает на себя внимание тот факт, что изменения активности MAO при первом эпизоде шизофрении и тревожной депрессии очень схожи. И хотя в настоящее время неизвестно, с чем это связано, можно предположить, что важную роль здесь играют генетические факторы, вероятнее всего, сложные взаимодействия множества генов. В результате в организме схожие метаболические нарушения вызывают различные симптомокомплексы. Уяснить эти процессы, вероятно, возможно с точки зрения системного подхода [2]. Нейромедиаторные и моноаминергические изменения при шизофрении преимущественно связаны с дофамином, а при депрессии — с серотонином. Можно полагать, что дезаминирующее действие MAO при шизофрении направлено в основном на дофамин, а при депрессии — на серотонин и отчасти на норадреналин.

2. Несмотря на значительное клиническое улучшение при фармакотерапии, у больных с первым эпизодом шизофрении сохраняется значительное нарушение метаболических процессов.

3. Полученные результаты позволяют полагать, что моноаминоксидаза тромбоцитов может служить потенциальным биомаркером эффективности фармакотерапии эндогенных психических расстройств.

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.

Благодарности. Выражаю сердечную благодарность моим коллегам, которые на разных этапах принимали участие в проведении исследований: докторам наук Гуровичу И.Я., Шмуклеру А.Б., Ивановой С.А., кандидатам наук Шихову С.Н., Мисионжнику Э.Ю., Смолиной Н.В., Максимовой Н.М., м.н.с. Бриллиантовой В.В., Скокиной Е.Б.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием людей, проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей, этическими стандартами Национального комитета по исследовательской этике и заключениями локального этического комитета Московского НИИ психиатрии. От каждого из включенных в исследование участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Scarr, E., Millan, M., Bahn, S., Bertolino, L., Turck, C., et al. (2015) Biomarkers for psychiatry: the journey from fantasy to fact, a report of the 2013 CINP think tank, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **18**, 1-9, doi: 10.1093/ijnp/pyv042.
- Узбеков М. Г., Гурович И. Я., Иванова С. А. (2016) Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода, *Социальная и клиническая психиатрия*, **26**, 98-109.
- Lopresti, A. L., Maker, G. L., Hood, S. D., and Drummond, P. D. (2014) A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **48**, 102-111, doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.017.
- Kim, H., Blumberger D., Downar J., and Daskalakis, Z. (2020) Systematic review of biological markers of therapeutic repetitive transcranial magnetic stimulation in neurological and psychiatric disorders, *Clin Neurophysiol.*, **132**, 429-448, doi: 10.1016/j.clinph.2020.11.025.
- Zafar, T. (2020) Potential biomarkers of emotional stress induced neurodegeneration, *eNeurologica Sci.*, **21**, 100292-100297, doi: 10.1016/j.ensci.2020.100292.
- Uzbekov, M. G. (2009) Antidepressant action of tianeptine is connected with acceleration of serotonin turnover in the synapse: a hypothesis, *Neuropsychopharmacol. Hung.*, **10**, 85-89.
- Alawieh, A., Zaraket, F., Li, J., Mondello, S., Nokkari, A., and Razafsha, M. (2012). Systems biology, bioinformatics and biomarkers in neuropsychiatry, *Front. Neurosci.*, **6**, 187-193, doi: 10.3389/fnins.2012.00187.
- Cacabelos, R., Hashimoto, R., and Takeda, M. (2011) Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia, *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **65**, 3-19, doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02168.x.
- Linden, D. E. (2012) The challenges and promise of neuroimaging in psychiatry, *Neuron*, **73**, 8-22, doi: 10.1016/j.neuron.2011.12.014.
- Stober, G., Ben-Shachar, D., Cardon, M., Falkai, P., Fonteh, A. N., et al. (2009) Schizophrenia: From the brain to peripheral markers — a consensus paper of the WFSBP Task Force on biological markers, *World J. Biol. Psychiatry*, **10**, 127-155, doi: 10.1080/15622970902898980.
- Nobis, A., Zalewski, D., and Waszkiewicz, N. (2020) Peripheral markers of depression. Review, *J. Clin. Med.*, **9**, 3793-3847, doi: 10.3390/jcm9123793.
- Shih, J. C., Chen, K., and Ridd, M. J. (1999) Monoamine oxidase: from genes to behavior, *Annu. Rev. Neurosci.*, **22**, 197-217, doi: 10.1146/annurev.neuro.22.1.197.
- Bach, A. W. J., Lan, N. C., Johnson, D. L., Abell, C. W., Bemkenek, M. E., et al. (1988) cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 4934-4938.
- Lan, N. C., Heinzmann, C., Gal, A., Klisak, I., Orth, U., et al. (1989) Human monoamine oxidase A and B genes map to Xp 11.23 and are deleted in a patient with Norrie disease, *Genomics*, **4**, 552-559.

15. Горкин В. З. (1981) *Аминоксидазы и их значение в медицине*, Медицина, М.
16. Medvedev, A. E., and Gorkin, V. Z. (1992) Biogenic amines and monoamine oxidases in the regulation of activities of membrane-bound mitochondrial enzymes, *Biogenic Amines*, **8**, 323-338.
17. Горкин В. З., Медведев А. Е. (1994) Моноаминоксидазы, *Белки и пептиды*, т. 1 (ред. В. Т. Иванов и В. М. Липкин) Наука, Москва.
18. Shih, J. C. (2018) Monoamine Oxidase isoenzymes: genes, functions and targets for behavior and cancer therapy, *J. Neural Transm. (Vienna)*, **125**, 1553-1566, doi: 10.1007/s00702-018-1927-8.
19. Tong, J., Meyer, J., Furukawa, Y., Boileau, I., Chang, L.-J., et al. (2013) Distribution of monoamine oxidase proteins in human brain: implications for brain imaging studies, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **33**, 863-871, doi: 10.1038/jcbfm.2013.19.
20. Bergstrom, M., Westerberg, G., and Langstrom, B. (1997) 11C-harmine as a tracer for monoamine oxidase A (MAO-A): *in vitro* and *in vivo* studies, *Nucl. Med. Biol.*, **24**, 287-293.
21. Meyer, J. H., Ginovart, N., Boovariwala, A., Segrati, S., Hussey, D., et al. (2006) Elevated monoamine oxidase A levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression, *Arch. Gen. Psychiatry*, **63**, 1209-1216, doi: 10.1001/archpsyc.63.11.1209.
22. Sacher, J., Rekkas, P., Wilson, A., Houle, S., Romano, S., et al. (2015) Relationship of monoamine oxidase-a distribution volume to postpartum depression and postpartum crying, *Neuropsychopharmacology*, **40**, 429-435, doi: 10.1038/npp.2014.190.
23. Бриллиантова В. В., Смолина Н. В., Сырейщикова Т. И., Узбеков М. Г., Добрецов Г. Е. (2018) Состояние тиоловых групп альбумина у больных с первым эпизодом шизофрении, *Нейрохимия*, **35**, 96-100, doi: 10.7868/S102781331801003X.
24. Stahl, S. M. (1985) Peripheral models for the study of neurotransmitter receptors in man, *Psychopharmacol. Bull.*, **21**, 663-671.
25. Asor, E., and Ben-Shachar, D. (2012) Platelets: a possible glance into brain biological processes in schizophrenia, *World J. Psychiatry*, **22**, 124-133, doi: 10.5498/wjp.v2.i6.124.
26. Paasonen, M. K., Solatunturi, E., and Kivalo, E. (1964) Monoamine oxidase activity of blood platelets and their ability to store 5-hydroxytryptamine in some mental deficiencies, *Psychopharmacologia*, **6**, 120-124.
27. George, J. (2000) Platelets, *Lancet*, **355**, 1531-1539.
28. Bush, A. I., Martins, R. N., Rumble, B., Moir, R., Fuller, S., et al. (1990) The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease is released by human platelets, *J. Biol. Chem.*, **265**, 15977-15983.
29. Veitinger, M., Varga, B., Guterres, S. B., and Zellner, M. (2014) Platelets, a reliable source for peripheral Alzheimer's disease biomarkers? *Acta Neuropathol. Commun.*, **2**, 65-80, doi: 10.1186/2051-5960-2-65.
30. Pearse, A. G. (1977) The diffuse neuroendocrine system and the apud concept: related "endocrine" peptides in brain, intestine, pituitary, placenta, and anuran cutaneous glands, *Med. Biol.*, **55**, 115-125.
31. Youdim, M. B. (1988) Platelet monoamine oxidase B: use and misuse, *Experientia*, **44**, 137-141.
32. Chen, K., Wu, H. F., and Shih, J. C. (1993) The deduced amino acid sequences of human platelet and frontal cortex monoamine oxidase B are identical, *J. Neurochem.*, **61**, 187-190.
33. Goodwin, F. K., and Jamison, K. R. (2007) *Manic Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*, 2nd Edn., Oxford University Press, N.Y.
34. Kessler, R. C., and Üstün, T. B. (2008) *The WHO World Mental Health Surveys: Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders*, Cambridge University Press, N.Y.
35. Kupfer, D. (1999) Depression: a major contributor to world-wide disease burden, *Int. Med. News*, **99**, 1-2.
36. World Health Assembly (2012) 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*, Geneva, Switzerland.
37. Spinney, L. (2009) European brain policy forum: depression and the european society, *Eur. Psychiatry*, **24**, 550-551, doi: 10.1016/j.eurpsy.2009.04.001.
38. Краснов, В. Н. (2012) Проблемы современной диагностики депрессий, *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, Выпуск 2. Депрессия, **112**, 3-11.
39. Узбеков М. Г., Мисионжник Э. Ю., Шмуклер А. Б., Гурович И. Я., Грызунов Ю. А., и др. (2009) Нарушение активности моноаминоксидазы и показателей эндогенной интоксикации у больных с первым эпизодом шизофрении, *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, **109**, 48-52.
40. Uzbekov, M. G., Misionzhnik, E. Y., Maximova, N. M., and Vertogradova, O. P. (2006) Biochemical profile in patients with anxious depression under the treatment with serotonergic antidepressants with different mechanisms of action, *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, **21**, 109-115, doi: 10.1002/hup.749.
41. Hamilton, M. (1988) In *Handbook of Anxiety Disorders* (Last, C., and Hersen, M., eds.) Pergamon Press, Oxford, pp. 143-155.
42. Zeb, F., Naqvi, S., Rahman, R., and Farooq, A. D. (2017) Depressive symptoms, monoamines levels, MAO-B activity and effect of treatment in a subset of depressed individuals from government sector hospital at Karachi, *Pak. J. Pharm. Sci.*, **30**, 1509-1519.
43. Rusjan, P., Wilson, A., Miler, L., Fan, I., Mizrahi, R., et al. (2014) Kinetic modeling of the monoamine oxidase B radioligand [¹¹C]SL25.1188 in human brain with high-resolution positron emission tomography, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **34**, 883-889, doi: 10.1038/jcbfm.2014.34.
44. Moriguchi, S., Wilson, A., Miler, L., Rusjan, P., Vasdev, N., et al. (2019) Monoamine oxidase B total distribution volume in the prefrontal cortex of major depressive disorder. An [¹¹C]SL25.1188 positron emission tomography study, *JAMA Psychiatry*, **76**, 634-641, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.0044.
45. Higuchi, Y., Soga, T., and Parhar, I. (2017) Regulatory pathways of monoamine oxidase A during social stress, *Front. Neurosci.*, **11**, 604-615, doi: 10.3389/fnins.2017.00604.
46. Johnson, S., Stockmeier, C. A., Meyer, J. H., Austin, M. C., Albert, P. R., and Wang, J. (2011) The reduction of R1, a novel repressor protein for monoamine oxidase A, in major depressive disorder, *Neuropsychopharmacology*, **36**, 2139-2148, doi: 10.1038/npp.2011.105.
47. Узбеков М. Г. (2019) Эндогенная интоксикация и ее роль в патогенетических механизмах психических расстройств, *Социальная и Клиническая Психиатрия*, **29**, 14-20.
48. Mallajosyula, J. K., Chinta, S. J., Rajagopalan, S., Nicholls, D. G., and Andersen, J. K. (2009) Metabolic control analysis in a cellular model of elevated MAO-B: relevance to Parkinson's disease, *Neurotox. Res.*, **16**, 186-193, doi: 10.1007/s12640-009-9032-2.
49. Andreatza, A. C., Shao, L., Wang, J. F., and Young, L. T. (2010) Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder, *Arch. Gen. Psychiatry*, **67**, 360-368, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.22.
50. Kasper, S. (2001) Depression and anxiety – separate or continuum, *World J. Biol. Psychiatry*, **2**, 162-163, doi: 10.3109/15622970109026804.
51. Громова Е. А. (1979) В кн. *Катехоламинергические нейроны* (под ред. Турпаева Т. М., и Буданцев А. Ю.) Наука, Москва, с. 97-105.
52. Petty, F., Davis, L. L., Kabel, D., and Kramer, G. L. (1996) Serotonin dysfunction disorders: a behavioral neurochemistry perspective, *J. Clin. Psychiatry*, **5** (Suppl 8), 11-16.
53. Paul, S. M. (1988) Anxiety and depression: a common neurobiological substrate? *J. Clin. Psychiatry*, **49**, 13-16.
54. Hoffman, K. L. (2013) Role of murine models in psychiatric illness drug discovery: a dimensional view, *Expert Opin. Drug Discov.*, **8**, 865-877, doi: 10.1517/17460441.2013.797959.
55. Uzbekov, M. G., and Maximova, N. M. (2016) Monoamine-hormone interactions in the pathogenesis of anxious depression, *Neurosci. Behav. Physiol.*, **46**, 673-676, doi: 10.1007/s11055-016-0295-9.

56. Узбеков М. Г., Максимова Н. М. (2018) Некоторые нейробиологические аспекты патогенеза тревожной депрессии и антиглюкокортикоидная фармакотерапия, *Российский психиатрический журнал*, **2**, 31-39.
57. Лапин И. П. (2004) Стресс – Тревога – Депрессия – Алкоголизм – Эпилепсия (Нейрокинурениновые механизмы и новые подходы к лечению), ДЕАН, СПб.
58. Curzon, P. (1969) Tryptophan pyrrolase – a biochemical factor in depressive illness, *Br. J. Psychiatry*, **115**, 1367-1374.
59. Nemeth, S. (1978) The effect of stress or glucose feeding on hepatic tyrosine aminotransferase activity and liver and plasma tyrosine levels of intact and adrenalectomized rats, *Horm. Metab. Res.*, **10**, 144-147.
60. Chen, K., Ou, X. M., Wu, J. B., and Shih, J. C. (2011) Transcription factor E2F-associated phosphoprotein (EAPP), RAM2/CDCA7L/JPO2 (R1), and simian virus 40 promoter factor 1 (Sp1) cooperatively regulate glucocorticoid activation of monoamine oxidase B, *Mol. Pharmacol.*, **79**, 308-317, doi: 10.1124/mol.110.067439.
61. Ou, X. M., Chen, K., and Shih, J. C. (2004) Dual functions of transcription factors, transforming growth factor- β -inducible early gene (TIEG)2 and Sp3, are mediated by CACCC element and Sp1 sites of human monoamine oxidase (MAO) B gene, *J. Biol. Chem.*, **279**, 21021-21028, doi: 10.1074/jbc.M312638200.
62. Uzbekov, M., Syrejschikova, T., Smolina, N., Maximova, N., Shikhov, S., and Brilliantova, V. (2019) Antidepressant Therapy has restored albumin conformation in anxious depression, *Biomed. J. Sci. Tech. Res.*, **24**, 16103-16105, doi: 10.26717/BJSTR.2019.21.003647.
63. Uzbekov, M. G., Syrejschikova, T. I., Smolina, N. V., Brilliantova, V. V., Dobretsov, G. E., and Shikhov, S. N. (2018) Serum albumin conformation in patients with melancholic depression under antidepressant therapy, *Biomed. J. Sci. Tech. Res.*, **7**, 1-2. doi: 10.26717/BJSTR.2018.07.001540.
64. Lenze, E., Hershey, T., Newcomer, J., Karp, J., Blumberger, D., et al. (2014) Antigluco-corticoid therapy for older adults with anxiety and cooccurring cognitive dysfunction: results from a pilot study with mifepristone, *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, **29**, 962-969, doi: 10.1002/gps.4085.
65. Гурович И. Я., Ньюфельдт О. Г. (2007) *Современные тенденции развития и новые формы психиатрической помощи*, МЕДПРАКТИКА-М, Москва.
66. Узбеков М. Г. (2017) *Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение* (под ред. Бохана Н. А. и Ивановой С. А.) Издательство СО РАН, Новосибирск, с. 67-89.
67. *Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь)* (2010) (под ред. Гуровича И. Я. и Шмуклера А. Б) МЕДПРАКТИКА-М, Москва.
68. Albert, N., and Weibell, M. (2019) The outcome of early intervention in first episode psychosis, *Int. Rev. Psychiatry*, **31**, 413-424, doi: 10.1080/09540261.2019.1643703.
69. Spivak, B., Kosower, N., Zipzer, Y., Shreiber-Schul, N., Apter, A., et al. (1994) Platelet monoamine oxidase activity in neuroleptic-naïve schizophrenic patients: lack of influence of chronic perphenazine treatment, *Clin. Neuropharmacol.*, **17**, 83-88.
70. Ertugrul, A., Ucar, G., Basar, K., Demir, B., Yabanoglu, S., and Ulug, B. (2007) Influence of clozapine on platelet serotonin, monoamine oxidase and plasma serotonin level, *Psychiatry Res.*, **149**, 49-57, doi: 10.1016/j.psychres.2005.12.009.
71. Uzbekov, M. G., Misionzhnik, E. Yu., Gurovich, I. Y., and Shmukler, A. B. (2013) Aspects of metabolic changes in first-episode drug-naïve schizophrenic patients, *Acta Neuropsychiatrica*, **25**, 268-274, doi: 10.1017/neu.2013.1.
72. Laruelle, M., and Abi-Dargham, A. (1999) Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies, *Psychopharmacology*, **13**, 358-371.
73. Mateos, J. J., Lomena, F., Parellada, E., Font, M., Fernandez, E., et al. (2006) Striatal dopamine transporter density decrease in the first episode schizophrenic patients treated with risperidone, *Rev. Esp. Med. Nucl.*, **25**, 159-165, doi: 10.1157/13088411.
74. Yoshimura, R., Ueda, N., Shinkai, K., and Nakamura, J. (2003) Plasma levels of homovanillic acid and the response to risperidone in the first episode untreated acute schizophrenia, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **18**, 107-111, doi: 10.1097/00004850-200303000-00008.
75. Marcinko, D., Pivac, N., Martinac, M., Jakovljevic, M., Mihaljevic-Peles, A., and Muck-Seler, D. (2007) Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with a first episode of psychosis, *Psychiatry Res.*, **150**, 105-108.
76. Tan, H. Y., Callicott, J. H., and Weinberger, D. R. (2007) Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia, *Cereb. Cortex*, **17** (Suppl 1), 171-181, doi: 10.1093/cercor/bhm069.
77. Beckman, K. B., and Ames, B. N. (1998) The free radical theory of aging matures, *Physiol. Rev.*, **78**, 547-581, doi: 10.1152/physrev.1998.78.2.547.
78. Узбеков М. Г. (2014) Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение I, *Социальная и клиническая психиатрия*, **24**, 97-103.
79. Uzbekov, M., Brilliantova, V., Shikhov, S., Smolina, N., Syrejschikova, T., et al. (2019) First episode of schizophrenia: potential biomarkers of pharmacotherapy efficacy, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **29**, S96-S97, doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.1081.
80. Иванова, С. А., Смирнова Л. П., Шигорева Ю. Г., Бойко А. С., Семке А. В., и др. (2014) Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и каталазы в эритроцитах больных шизофренией в динамике фармакотерапии традиционными антипсихотическими препаратами, *Нейрохимия*, **31**, 79-83, doi: 10.1134/S1819712414010061.

MONOAMINE OXIDASE AS A POTENTIAL BIOLOGICAL MARKER FOR THE THERAPY EFFICACY OF MENTAL DISORDERS

Review

M. G. Uzbekov

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of V. P. Serbsky NMRCMH, 107076 Moscow, Russia; e-mail: uzbekovmg@gmail.com

The review summarizes results of our own investigations and literature data on the search for biological markers of psychiatric disorders. The platelet monoamine oxidase activity is considered as a potential biomarker for these diseases. Studies that included pharmacotherapy in patients with mixed anxiety-depressive disorder and first episode of schizophrenia have shown that the platelet monoamine oxidase activity could serve as a potential biomarker of the efficacy of therapeutic interventions.

Keywords: platelet monoamine oxidase, biomarker, systems approach, anxious depression, first episode of schizophrenia, pharmacotherapy