

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ

Обзор

© 2023 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 27.12.2022

После доработки 07.02.2023

Принята к публикации 07.02.2023

В обзоре приводятся данные о наличии синдрома эндогенной интоксикации у больных с психическими расстройствами. Приводятся данные, что окислительный стресс, средние молекулы, нарушение функциональных свойств альбумина крови и тиолов альбумина, нарушение состояния нейротропных факторов, повреждение активности ряда ферментов, включая моноаминоксидазу и семикарбазид-чувствительную аминоксидазу, способствуют развитию эндогенной интоксикации. Приводится схема возможных патогенетических механизмов развития эндогенной интоксикации при психической патологии и возможные пути ее преодоления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндогенная интоксикация, психические расстройства, окислительный стресс, средние молекулы, альбумин, ферменты, нейротропные факторы.

DOI: 10.31857/S032097252304005X, **EDN:** AKNWDD

ВВЕДЕНИЕ

Явления интоксикации сопровождаются заболеваниями, связанными с усиленными процессами катаболизма и гипоксией, нарушением процессов микроциркуляции, повышенным распадом тканей и накоплением в тканях и жидкостях организма различных соединений и метаболитов в избыточных концентрациях или формах, не свойственных нормальному метаболизму [1]. Симптомы интоксикации имеют общие черты и клинические проявления. Механизм развития этих симптомов практически идентичен [2]. При любой патологии синдром эндогенной интоксикации (эндотоксикоз) отягощает течение основного заболевания.

Ранее мы высказали гипотезу, что эндогенная интоксикация является интегральным компонентом патогенеза психических расстройств [1, 3, 4].

Механизмы развития эндогенной интоксикации можно подразделить на несколько групп [1, 4]. Укажем на некоторые из них.

Во-первых, это деструктивные процессы, в результате которых в организме накапливается избыточное количество промежуточных и конечных продуктов обмена веществ.

Во-вторых, нарушение и повреждение функционального состояния систем организма, которые предназначены для связывания, инактивации и выведения продуктов обмена веществ.

Третье – важной причиной интоксикации является повреждение барьерных систем, которые в нормальных условиях регулируют обмен различными веществами и соединениями между клеткой и кровью, клеткой и межклеточным пространством, препятствуют проникновению токсических продуктов в клетку.

Принятые сокращения: ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; МДА – малоновый диальдегид; MAO – моноаминоксидаза; ПОЛ – перекисное окисление липидов; СКР – свободные кислородсодержащие радикалы; СМ – средние молекулы; ЦНТФ – цилиарный нейротрофический фактор.

* Адресат для корреспонденции.

Далее, развитию эндотоксикоза способствуют нарушения эндокринной, иммунной и других систем организма.

Попытки выделить специфический для отдельных патологических состояний токсин или токсины до настоящего времени не увенчались успехом. При патологических состояниях в организме накапливается большое количество разнообразных промежуточных и конечных продуктов обмена, оказывающих повреждающее действие на органы и ткани.

Не поддающееся учету число веществ эндогенного происхождения, обладающих токсическими свойствами, и многообразие точек приложения их повреждающего действия предопределяет малую выраженность специфических и наличие общих клинических проявлений этого синдрома. Поэтому можно вести речь о неспецифическом синдроме эндогенной интоксикации, сопровождающем практически все заболевания, который сам по себе является важным фактором в патогенезе заболеваний.

Эндогенная интоксикация может проявлять себя на двух уровнях — метаболическом и клиническом.

Метаболический уровень эндотоксикоза характеризуется избыточным накоплением продуктов нормального и патологически извращенного метаболизма и обнаруживается при помощи биохимических и других лабораторных методов. Клинический уровень эндотоксикоза включает в себя как метаболические нарушения, так и различные клинические проявления в виде осложнений течения основного заболевания и побочных эффектов терапии.

О наличии синдрома эндогенной интоксикации свидетельствуют интегральные биологические тесты. Их особенностью является то, что они дают оценку не одной какой-либо биохимической или патофизиологической реакции, а охватывают какой-либо процесс или часть процесса. А это уже позволяет делать выводы о состоянии биологической системы или комплекса биологических и биохимических систем.

Однако, несмотря на важность проблемы, метаболическим основам и патогенетическим механизмам развития синдрома эндогенной интоксикации при психической патологии, так же, как и при других патологических состояниях, уделялось и уделяется недостаточное внимание.

В развитие эндогенной интоксикации и повреждение гомеостаза вносят вклад различные процессы, о которых будет сказано ниже.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

В развитие эндогенной интоксикации свой вклад вносит окислительный стресс.

Окислительный стресс — это нарушение прооксидантного/антиоксидантного баланса с превышением прооксидантного компонента. Окислительный стресс возникает, когда антиоксидантные защитные механизмы клетки не могут противостоять и контролировать уровень свободных кислородсодержащих (СКР) и свободных азотсодержащих (САР) радикалов, генерируемых в процессе нормального окислительного метаболизма или при нахождении в прооксидантной среде [5]. Связь между окислительным стрессом и патофизиологическими механизмами заболевания может быть объяснена физиологическим феноменом, обычно называемым «кислородным парадоксом» [6]. По этой концепции кислород играет две взаимопротивоположные роли: одна — кислород абсолютно необходим для жизни, тогда как вторая — кислород является токсической субстанцией [5, 6].

Свободные кислородные радикалы чрезвычайно активны, и поэтому попытки адаптационных механизмов организмов полностью нейтрализовать негативные стороны эффектов кислорода в эволюции не были достигнуты. В связи с этим наблюдается множество вредных воздействий, связанных с избыточной продукцией СКР. СКР способны вызывать повреждение мембранных структур, нарушение структуры и функции белков, денатурацию липидов и повреждение структуры нуклеиновых кислот. Эти повреждения особенно выражены в головном мозге, так как способность антиоксидантных систем нейронов противостоять свободнорадикальной атаке снижена [7].

Стресс является ответом на потенциально повреждающие стимулы. Острый стресс средней тяжести может быть полезен для повышения активности процессов, связанных с памятью, так же как для стимуляции пролиферации клеток гиппокампа и нейрогенеза. Однако хронический стресс вызывает пагубные повреждения в головном мозге [8]. Важную роль в патогенетических механизмах психических расстройств играет длительный стресс, что ведет к подавлению процессов пролиферации клеток и снижению нейрогенеза [9].

Стрессорные факторы внешней среды вызывают повреждения посредством нарушения иммунных и гормональных ответов, что ведет к нарушениям нейрогенеза и нейротрансмиссии. В конце концов это ведет к нейродегенеративным нарушениям [10].

Исследования подтверждают, что хронический стресс способствует развитию окислительного стресса в тех областях мозга, которые вовлечены в развитие психической патологии [11]. Биологические системы в процессе метаболизма генерируют продукты, избыточное образование которых может оказывать вредоносное воздействие на весь организм человека. При физиологических условиях содержание радикалов и антиоксидантов должно быть уравновешено. Окислительный стресс нарушает окислительно-восстановительные реакции и контролирующие их механизмы, что ведет к повреждению биологических молекул [12–14].

Свободные радикалы могут генерироваться в разных метаболических путях превращения различных соединений *in vivo*. В качестве их основных источников рассматриваются четыре: 1) перенос электронов в цепи терминального окисления в митохондриях; 2) перекисное окисление жирных кислот; 3) реакции, катализируемые цитохромом P-450; 4) фагоцитирующие клетки [15].

Ненасыщенные углеродные связи в холестерине и жирных кислотах мембран с высокой степенью готовности реагируют со свободными радикалами. Во время этой реакции образуются свободные перекисные радикалы, а сам процесс называется перекисным окислением липидов (ПОЛ). Особенно чувствительны к перекисному окислению полиненасыщенные жирные кислоты [16]. После инициирования процесс ПОЛ становится аутокаталитическим, и при этом образуются такие агрессивные соединения, как липидные перекиси, липид-алкоголи и разнообразные альдегиды.

Все три основных класса биологических макромолекул – липиды, нуклеиновые кислоты и белки – чувствительны к свободнорадикальной атаке. Например, основным эффектом перекисного окисления является снижение текучести мембран, которое нарушает их свойства и может значительно повреждать мембраносвязанные белки. Свободнорадикальная атака ведет к окислению сульфгидрильных (тиоловых) групп, восстановлению дисульфидных связей, образованию связей (сшивке) между белками, липидами и белками или липидами, фрагментации пептидов, повреждению, вплоть до инактивации, активных центров ферментов и т.д. Мутации клеток и их гибель в результате ионизирующей радиации в основном обязаны реакциям свободных радикалов с ДНК [16].

В ответ на перекисное окисление липидов происходят два процесса: структурные

повреждения мембран и генерация специфических эпитопов, возникших после их окисления. Эти эпитопы являются цитотоксическими вторичными продуктами перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот, как, например, 4-окси-2-ноненал (4-HNE) и малоновый диальдегид (МДА), которые являются провоспалительными соединениями. Образующиеся эпитопы чрезвычайно токсичны и оказывают разрушающее действие на биологические мембраны [17].

Эти молекулы служат непрямыми маркерами окислительного стресса у больных депрессией. Особенно это относится к повышенному уровню МДА, который вызывает повреждение белков и генерацию конечных продуктов липооксидации, имеющих провоспалительные свойства. Эти соединения обнаруживаются в сыворотке и плазме крови больных депрессией [18, 19].

Также повышенные концентрации других маркеров ПОЛ, которые служат в качестве DAMP-молекул (damage-associated molecular patterns), как, например, соединения, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, и 8-изопростагландин-F2a, выявляются в крови больных, а их уровни коррелируют с тяжестью депрессии [20].

Ядерная и митохондриальная ДНК могут быть повреждены при взаимодействии с СКР путем модификации оснований, повреждения и разрывов спиралей, потери пуриновых оснований, повреждения углеводных компонентов ДНК, перекрестного взаимодействия ДНК–белок, а также повреждения системы восстановления ДНК [5]. Все эти изменения ведут к нарушению генетической регуляции и могут индуцировать программированную клеточную смерть. Нейроны могут отвечать на повреждение ДНК торможением экспрессии пораженного геномного участка, который играет жизненно важную роль для выживания клеток. Трансформация одного из оснований ДНК ведет к образованию 8-оксидезоксигуанозина, который используется в качестве маркера повреждения ДНК в клинических условиях, и его содержание повышено у больных депрессией [21].

Избыточное укорочение теломер наблюдается при различных психических расстройствах – депрессиях и шизофрении – в сочетании со снижением активности теломеразы [22]. На большой когорте больных с аффективными расстройствами было выявлено усиленное укорочение теломер. Эти данные поддерживают гипотезу об ускорении клеточного старения при депрессии [22, 23]. В этом исследовании

была отмечена корреляция между уровнем окислительного стресса и степенью укорочения теломер. Это указывает на достоверный вклад окислительного стресса в повреждение теломер ДНК, что является важным детерминантом в процессе старения клеток у больных депрессией [24]. Длина теломер негативно коррелирует с длиной теломер у нелеченых больных депрессией и концентрацией интерлейкина-6 (IL-6). Точный механизм укорочения теломер и их роль в преждевременном старении при депрессии пока неизвестны [22].

Белки могут подвергаться прямому или непрямому воздействию окислительного стресса, включая переокисление, повреждение аминокислотной цепочки, их деградацию или фрагментацию, нарушение третичной структуры белков. В результате белки теряют свою функциональную или ферментативную активность, что влечет за собой нарушение их физиологических функций [5]. Интересным примером могут служить молекулы адгезии нервных клеток (NCAM), мембраносвязанные гликопротеины, которые экспрессируются на поверхности нейронов и глиальных клеток. Эти гликопротеины опосредуют взаимодействие между различными типами нейронов и играют важную роль в нейрогенезе фетального и взрослого мозга, регулируют пролиферацию, дифференциацию и выживание клеток. Важно, что многие белки служат в качестве вторичных мессенджеров. Функциональная модификация, которой подвергаются эти белки-мессенджеры, может нарушать физиологические функции нейронов [25].

Продуктом окисления полиненасыщенных жирных кислот является МДА, который способствует ослаблению антиоксидантной защиты. У пациентов с депрессией отмечают повышение концентрации МДА в сыворотке крови [26]. У больных депрессией по сравнению со здоровыми контролями в сыворотке крови повышена концентрация обоих маркеров окислительного стресса – F2-изопростана и 8-окси-20-дезоксигуанозина (8-OHdG). 8-OHdG является производным дезоксигуанозина, и его концентрация в клетках указывает на наличие окислительного стресса. Изопростаны образуются *in vivo* в процессе переокисления арахидоновой кислоты. Было установлено, что эти соединения являются индикаторами перекисного окисления липидов [21].

В литературе имеется большое количество работ, в которых установлена активация продукции свободных радикалов и процессов ПОЛ при психической патологии [9]. Было обнаружено повышение уровня гидропере-

кисей липидов и флуоресцирующих шиффовых оснований у больных шизофренией, содержание диеновых конъюгатов и МДА – при различных психоорганических заболеваниях, уровня шиффовых оснований, МДА и активности супероксиддисмутазы – при болезни Альцгеймера и поздней дискинезии, активности супероксиддисмутазы – у больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом [5, 27].

Нами были обследованы больные с эндогенными психозами (приступообразная шизофрения и маниакально-депрессивный психоз) с различными психопатологическими синдромами, резистентными к психофармакотерапии. В плазме крови у всех испытуемых было выявлено достоверное повышение по сравнению со здоровыми контролями уровня МДА. После проведения 1–3 сеансов плазмафереза у больных наблюдались отчетливые активирующий и психостимулирующий эффекты. Имевшиеся продуктивные психопатологические расстройства (депрессии, навязчивости, сенестопатии, бред, галлюцинации) исчезали. При этом содержание МДА в плазме крови снижалось практически до контрольных величин [28].

Таким образом, результаты наших исследований и данные литературы указывают на значительную активацию свободнорадикальных и перекисных процессов в организме больных с эндогенными психическими расстройствами с образованием веществ, оказывающих токсическое воздействие на процессы метаболизма. При адекватной терапии происходит нормализация процессов ПОЛ и в целом снижение уровня окислительного стресса, и уменьшение выраженности эндогенной интоксикации.

СРЕДНИЕ МОЛЕКУЛЫ

Средние молекулы (СМ) представляют собой фракцию различных соединений плазмы крови с молекулярным весом от 300 до 5000–6000 Да. (В англоязычной литературе для обозначения термина «средние молекулы» нами впервые в литературе был введен термин «middle-mass endotoxic molecules» [29].)

В составе СМ находят различные пептиды, гликопротеиды, продукты деградации альбумина, фибриногена, тромбина и других белков крови, некоторые гормоны и другие соединения – всего более 30 биологически активных веществ [30–32]. Пристальное внимание к СМ объясняется высокой биологической активностью их отдельных фракций,

которые способны ингибировать метаболизм различных соединений, нарушать процессы тканевого дыхания и мембранного транспорта, эритропоз и микроциркуляцию, обладают иммунодепрессивными, цитотоксическими, нейро- и психотропными свойствами [30, 33]. Показано, что СМ проявляют свое токсическое действие в значительно более низких концентрациях, чем мочевина, мочевая кислота, ароматические амины и другие соединения [33]. Подчеркнем, что СМ в плазме крови отражают процессы катаболизма, а при патологических состояниях – процессы деструкции, которые имеют место в клетках организма.

Несмотря на то что СМ проявляют психотропную активность, публикации, связанные с изучением их роли при психической патологии, единичны. Было установлено, что больные прогрессивной параноидной шизофренией характеризуются достоверно повышенным уровнем СМ по сравнению со здоровыми контролями [34].

Мы попытались сопоставить клинические данные и показатели уровня СМ, чтобы более объективно оценить выраженность эндотоксикоза и проследить терапевтическую динамику у больных с различными резистентными к психофармакотерапии формами параноидной шизофренией при проведении плазмафереза. Было выявлено, что исходное (до лечения) содержание СМ в плазме крови больных достоверно, более чем в 3 раза, превышало контрольные величины. После сеансов плазмафереза наблюдалось улучшение клинического состояния и статистически значимое снижение ($p < 0,05$) уровня СМ в плазме у всех обследованных больных, которое, однако, было более чем в 2 раза выше контрольных величин (0,45 г/литр). Мы считаем, что при ухудшении состояния больных и развитии психофармакологической резистентности в головном мозге усиливаются катаболические процессы и, в частности, процессы протеолиза, приводящие к увеличению концентрации пептидов с различной молекулярной массой. Нельзя упускать из вида, что все вышесказанное происходит на фоне активации окислительного стресса и свободнорадикальных процессов [28].

Можно предположить, что в головном мозге больных эндогенными психозами происходит накопление «патологических» компонентов фракции СМ, что в конечном итоге и инициирует развитие эндотоксикоза. Последнее было подтверждено в нашей работе. Сыворотка крови больных с тяжелой формой параноидной шизофрении, резистентной к психофармакотерапии, была подвергнута

фракционированию методом высокоэффективной жидкостной хроматографии до и после проведения курса плазмафереза. Было обнаружено, что до начала лечения во фракции СМ присутствуют 2 дополнительных компонента. После курса плазмафереза на фоне улучшения психического статуса эти дополнительные компоненты исчезали, а общее содержание СМ снижалось [35].

Нами было установлено более чем двукратное повышение уровня средних молекул у больных первого эпизода шизофрении [36] и у больных тревожной депрессией [29]. Проведенная адекватная антипсихотическая и антидепрессивная терапия способствовала улучшению состояния больных, что сопровождалось снижением уровня СМ [29, 36].

Таким образом, снижение уровня СМ в плазме после соответствующей терапии в сочетании со значительным улучшением клинического и психического статуса больных можно рассматривать как уменьшение степени эндотоксикоза и тенденцию к нормализации гомеостаза в целом. Определение уровня СМ является в достаточной мере адекватным параметром, отражающим выраженность эндотоксикоза, и их уровень может служить прогностическим биомаркером. Следует подчеркнуть, что метод определения уровня средних молекул является сравнительно простым и может использоваться практически в любой клинико-диагностической лаборатории.

Анализ собственных и литературных данных позволяет считать, что уровень СМ в сыворотке крови у больных людей является интегральным компонентом выраженности эндогенной интоксикации.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА АЛЬБУМИНА

При подавляющем большинстве заболеваний происходит избыточное накопление токсических метаболитов в организме. Одним из универсальных механизмов реакции организма на увеличение продуктов метаболизма является образование комплексов различных соединений с белками плазмы крови [37, 38]. Уникальной способностью к комплексообразованию обладает сывороточный альбумин. Для оценки функциональных свойств альбумина мы использовали флуоресцентный метод, позволяющий определить связывающую способность альбумина. Метод стационарной флуоресцентной спектроскопии основан на использовании флуоресцентного зонда К-35.

Альбумин является единственным белком сыворотки крови, с которым специфически связывается зонд К-35 [39, 40].

При помощи метода стационарной флуоресцентной спектроскопии мы показали, что шизофрения, различные типы стресса сопровождаются конформационными изменениями альбумина сыворотки крови [39, 41].

Метод стационарной флуоресцентной спектроскопии вместе с тем не давал информацию о природе конформационных изменений в молекуле альбумина. Более того, при исследовании альбумина больных с первым эпизодом шизофрении мы не зарегистрировали каких-либо изменений в конформации этого белка, хотя некоторые другие нейрохимические параметры уже были изменены так же, как и при хронической шизофрении [36]. Это позволило нам предположить, что у больных первого эпизода шизофрении имеются нарушения в молекуле альбумина, но метод стационарной флуориметрии не обладает достаточной чувствительностью для обнаружения таких очень тонких изменений. Сотрудники Московского НИИ психиатрии, НИИ физико-химической медицины МФБА, Физического института им. П.Н.Лебедева РАН (Москва) и Российского федерального ядерного Центра – ВНИИ экспериментальной физики (Саров) – сконцентрировали свои усилия на создании новых технологических подходов для исследования альбумина крови человека [42, 43]. Был разработан метод, основанный на анализе кинетики затухания флуоресцентного зонда в субнаносекундном диапазоне, присоединенного к молекуле альбумина крови у лиц, страдающих психическими расстройствами. Использование разрешенной во времени флуоресцентной спектроскопии позволило избирательно следить за состоянием главных связывающих центров альбумина.

Для выявления таких тонких изменений была использована специфическая техника, базирующаяся на нанотехнологических принципах: специальные молекулярные флуоресцентные зонды и регистрация затухания их флуоресценции в диапазоне времен 10^{-11} – 10^{-9} секунд с разрешением в 33 пикосекунды (нано- и пикосекундная флуоресцентная спектроскопия). Флуоресцентный зонд К-35, избирательно связывающийся в плазме или сыворотке крови практически только с альбумином, имеет размер около 1,5 нанометров и хорошо встраивается в специальные участки его молекулы [44].

После возбуждения импульсами лазерного источника молекул зонда, связанных с сывороточным альбумином, возникает не менее

трех типов флуоресцирующих молекул. То есть зонд К-35 связывается с тремя связывающими центрами на молекуле альбумина с амплитудой затухания флуоресценции в 9, 3 и 1 наносекунды. Эти центры были обозначены как центры «9», «3» и «1» наносекунд. При измерении затухания флуоресценции получается более многогранная картина состояния связывающих центров альбумина, чем при стационарной флуориметрии. Вместо одного суммарного, усредненного показателя – «эффективная концентрация альбумина» – мы видим состояние трех главных связывающих центров альбумина и их возможные изменения при патологических процессах [44].

Так, у больных первого эпизода шизофрении нами были установлены достоверные изменения во втором типе связывающих центров для К-35 («3 наносекунды») по сравнению со здоровыми контролями. Для выявления различий между свойствами связывающих центров в этих группах применяли дополнительную нагрузку на молекулу альбумина. В качестве провоцирующих факторов использовали изменения ионной силы среды. Оказалось, что глобула альбумина сыворотки больных первого эпизода шизофрении и здоровых различно реагирует на увеличение ионной силы раствора. У больных первого эпизода шизофрении показатель, характеризующий центр «3 наносекунды», был достоверно ниже, чем в группе здоровых добровольцев [42].

Анализ всех параметров затухания флуоресценции зонда К-35 в сыворотке крови контролей и больных с меланхолической депрессией показал, что до начала антидепрессивной терапии средние значения амплитуд 9, 3 и 1 наносекунды в сыворотке пациентов были достоверно ($p = 0,025$) выше, чем в группе контроля.

Таким образом, можно полагать, что изменение конформационных, физико-химических свойств альбумина влечет за собой нарушение одного из важнейших его функциональных свойств – транспортного, что сопровождается избыточным нарастанием уровня метаболитов в крови [45]. Это вносит значительный вклад в интенсификацию эндогенной интоксикации.

ТИОЛЫ АЛЬБУМИНА

Большой интерес представляет состояние систем защиты против возникающей интоксикации и развивающегося окислительного стресса у больных с психической патологией.

Альбумин плазмы крови имеет одну восстановленную тиоловую (SH-группу) в положении Суs34. При физиологических условиях

до 80% всех определяемых высокомолекулярных тиолов плазмы составляют именно тиолы альбумина [46].

Считается, что альбумин вовлечен в реакции с участием свободных радикалов не специфически, а в силу того, что его концентрация во внеклеточном пространстве высока и его обмен происходит относительно быстро (около 20 дней) [47].

При обрыве цепи свободнорадикального окисления эта тиоловая группа окисляется безвозвратно.

Выполнение альбумином антиоксидантной функции зависит не только от его восстановленных тиолов, но и от конформационного состояния молекулы альбумина [48]. Таким образом, состояние тиоловой группы альбумина может выступать маркером его конформационных изменений, которые в итоге скажутся на выполнении альбумином его антиоксидантной функций.

В связи с этим изучение концентрации тиоловых групп и реакционной способности SH-групп альбумина при различных патологических процессах представляет существенный интерес не только как фактор антиоксидантной защиты, но и как важное звено метаболических процессов в организме.

Концентрация и реакционная способность тиоловых групп альбумина – активных участников окислительных процессов в сыворотке крови при психических заболеваниях – ранее никем не определялись. Однако нарушение этого звена окислительно-восстановительных процессов у психически больных, возможно, играет роль в развитии метаболических нарушений, которые были определены ранее как синдром эндогенной интоксикации.

Было выявлено, что концентрации восстановленных тиоловых групп альбумина у здоровых лиц и больных с первым эпизодом шизофрении достоверно не различаются.

Реакционная способность SH-групп (K_V) характеризует скорость вступления в реакцию тиол-дисульфидного обмена неокисленных (нативных, восстановленных) тиолов альбумина, аналогичная реакция происходит в организме при свободнорадикальном окислении.

При исследовании реакционной способности SH-групп, оставшихся восстановленными в альбуминовой фракции исходной сыворотки крови, было обнаружено достоверное снижение константы скорости реакции (K_V) в группе больных с первым эпизодом шизофрении, что свидетельствует о снижении антиоксидантной активности тиоловых групп альбумина у таких больных.

Таким образом, первый эпизод шизофрении сопровождается изменением реакционной способности альбумина сыворотки крови, что может повлиять на свободнорадикальные процессы в организме пациентов [49].

Альбумин составляет более половины всех белков сыворотки крови, участвует в транспорте многих соединений и в защите организма от свободнорадикального окисления.

Однако выполнение альбумином антиоксидантной функции зависит не только от доли его восстановленных тиолов, но и от конформационного состояния молекулы альбумина. SH-группа находится в молекуле альбумина в некоем углублении (назовем его «карманом») [50]. Если конформация молекулы такова, что этот «карман» не доступен для взаимодействия с молекулами-мишенями (например, свободными радикалами), то, несмотря на наличие восстановленной SH-группы, молекула не будет участвовать в окислительно-восстановительных реакциях. Если же молекула развернута настолько, что SH-группа становится доступной для взаимодействия при малейшей концентрации свободных радикалов, то в итоге почти весь пул тиолов альбумина окажется способным к окислению. Кроме того, свойства тиоловой группы альбумина могут выступать маркерами его конформационных изменений [49].

Ранее нами были показаны выраженные метаболические нарушения у больных первого эпизода шизофрении, которые в том числе затрагивают свойства связывающих центров и конформацию молекулы сывороточного альбумина.

Нарушение функций альбумина может оказывать значительное влияние на изменение окислительно-восстановительных процессов в организме и нарастание выраженности эндогенной интоксикации [2].

НЕЙРОТРОПНЫЕ ФАКТОРЫ

Нейротропные факторы – это большая группа белков, включающая в себя такие факторы, как мозговой нейротрофический фактор (BDNF), глиофибрилярный кислый белок (GFAP), фактор роста нервов (NGF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF, ЦНТФ) и ряд других. Главной их особенностью является способность контролировать развитие нервной системы, миграцию и дифференциацию нервных клеток. Их сигнальные пути и функции во многом перекрываются между собой. Нейротрофины играют жизненно важные роли в развитии нервной системы.

Цилиарный нейротрофический фактор является цитокином с молекулярной массой 22 кДа, принадлежит к семейству интерлейкинов-6 (IL-6) и экспрессируется преимущественно глиальными клетками центральной и периферической нервных систем [51]. ЦНТФ – нейротрофин, который может выполнять функции нейротрофического агента [52]. Он играет важную роль в регуляции нейронального развития, нейропротекции и может влиять на когнитивные процессы. Однако физиологическое значение ЦНТФ, циркулирующего в крови, до настоящего времени не ясно.

В лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии было проведено исследование уровня цилиарного нейротрофического фактора при меланхолической депрессии. Содержание ЦНТФ в крови больных меланхолической депрессией определяли до начала психофармакотерапии. У больных уровень ЦНТФ был достоверно выше, чем у здоровых добровольцев [53]. Имеются данные, что депрессия сопровождается повреждением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [54]. Мы полагаем, что при патологических условиях ЦНТФ синтезируется и секретируется в ткани головного мозга в больших количествах, чем в норме, но не проявляет нейропротективные свойства, так как немедленно выводится в кровеносное русло через поврежденный ГЭБ [53].

Наши предварительные исследования подтвердили это предположение. Проведенная антидепрессивная терапия венлафаксином не оказала влияния на содержание ЦНТФ в сыворотке крови больных: уровень этого нейротрофического фактора после фармакотерапии был практически таким же, как и у больных при поступлении в клинику, что указывает на отсутствие влияния антидепрессанта – венлафаксина – на восстановление функции ГЭБ.

Следует отметить, что судьба ЦНТФ, выделенного в кровь, неизвестна. Мы полагаем, что ЦНТФ в крови подвергается деградации с образованием значительного числа пептидных фрагментов, которые могут обладать токсическими свойствами, вносящими свой вклад в интенсификацию эндогенной интоксикации.

ФЕРМЕНТЫ И ИХ ВКЛАД В ВЫРАЖЕННОСТЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

В проблеме эндотоксикоза особое место занимает моноаминоксидаза (МАО). Этот фер-

мент связан с дезаминированием моноаминовых нейромедиаторов (катехол- и индоламинов) и отражает состояние моноаминергических нейромедиаторных систем [55].

Так, нами было показано, что у больных хронической шизофренией [56], первым эпизодом шизофрении [36], тревожной депрессией [29] активность МАО тромбоцитов была повышена на 100% и более. Как указывается в литературе [55, 57], активность МАО тромбоцитов может отражать активность МАО в головном мозге.

Явления, связанные с повышением активности МАО, рассматриваются нами с нескольких точек зрения. Во-первых, МАО является интегральным компонентом наружной митохондриальной мембраны. Нарушение активности МАО при эндогенных расстройствах указывает на то, что эти патологические состояния сопровождаются повреждением мембранных структур и появлением в крови различных токсичных продуктов [27]. Аккумуляция этих соединений в крови вносит вклад в увеличение уровня средних молекул и повышение степени эндотоксикоза.

Во-вторых, повышение активности МАО сопровождается увеличением продукции перекиси водорода. Известно, что перекись водорода, образуемая в реакциях дезаминирования, катализируемых МАО (через реакцию Фентона), является основным источником свободных радикалов в головном мозге [15]. Следовательно, увеличение активности МАО при психической патологии активирует свободно-радикальные реакции и процессы ПОЛ. Кроме того, высокая активность МАО способствует повышению в крови и тканях уровня токсических соединений (альдегиды и аммиак), образующихся в реакции дезаминирования.

Все вышесказанное указывает, что нарушение активности МАО вносит значительный вклад в выраженность эндотоксикоза.

Ксантиноксидаза является ферментом, катализирующим окисление ксантина. Продуктами этой реакции являются супероксидный анион-радикал и перекись водорода. В сыворотке крови больных депрессией было установлено достоверное повышение активности ксантиноксидазы сыворотке крови по сравнению с контролем [58, 59]. Эти результаты подтверждаются данными о повышении активности ксантиноксидазы в различных областях постмортального мозга больных депрессией [60].

В реакциях, катализируемых NADPH-оксидазой, образуются супероксидные анион-радикалы. В нейронах NADPH-оксидаза поло-

жительно коррелирует с процессами воспаления. Процессы воспаления индуцируют активацию микроглиальной NADPH-оксидазы и синтазы окиси азота, которые действуют синергично, при этом образуется пероксинитрит, под действием которого происходит гибель нейронов. Пероксинитрит является мощным оксидантом, и по своему биологическому действию он аналогичен гидроксильному радикалу. Нарушения активности NADPH-оксидазы были отмечены при депрессии и шизофрении [59].

Аминокислота триптофан, предшественник в синтезе серотонина, метаболизируется в кинуренин под действием фермента индоламин-2,3-диоксигеназы. На путях обмена кинуренина образуются такие соединения, как 3-оксикинуруенин и хинолиновая кислота, повышенный уровень которых с одновременным повышением активности индоламин-2,3-диоксигеназы является характерным для депрессии. Метаболиты триптофана — кинуренин, кинуреновая кислота и ксантуреновая кислота, обладают депрессогенными, анксиогенными и нейротоксическими свойствами [61, 62].

СЕМИКАРБАЗИД-ЧУВСТВИТЕЛЬНАЯ АМИНОКСИДАЗА

Семикарбазид-чувствительная аминоксидаза (CAO) сыворотки крови является ферментом, который по целому ряду свойств отличается от моноаминоксидазы [63]. Высказываются предположения, что CAO принимает участие в окислении ряда ксенобиотиков, например, различных фармакологических препаратов. Ряд эндогенных метаболитов — эндометаболитов, таких как полиамины (спермин и спермидин), аминокетон, синтезирующийся из L-треонина, — являются субстратами этого фермента. Продукты дезаминирования полиаминов и аминокетона — акролеин и метилглиоксаль соответственно — являются канцерогенными и цитотоксическими соединениями [64]. Показано нарушение активности этого фермента при ряде заболеваний человека — злокачественные опухоли, диабет, заболевания сердца, ожоговая болезнь [65]. Активность этого фермента при психической патологии практически не изучалась.

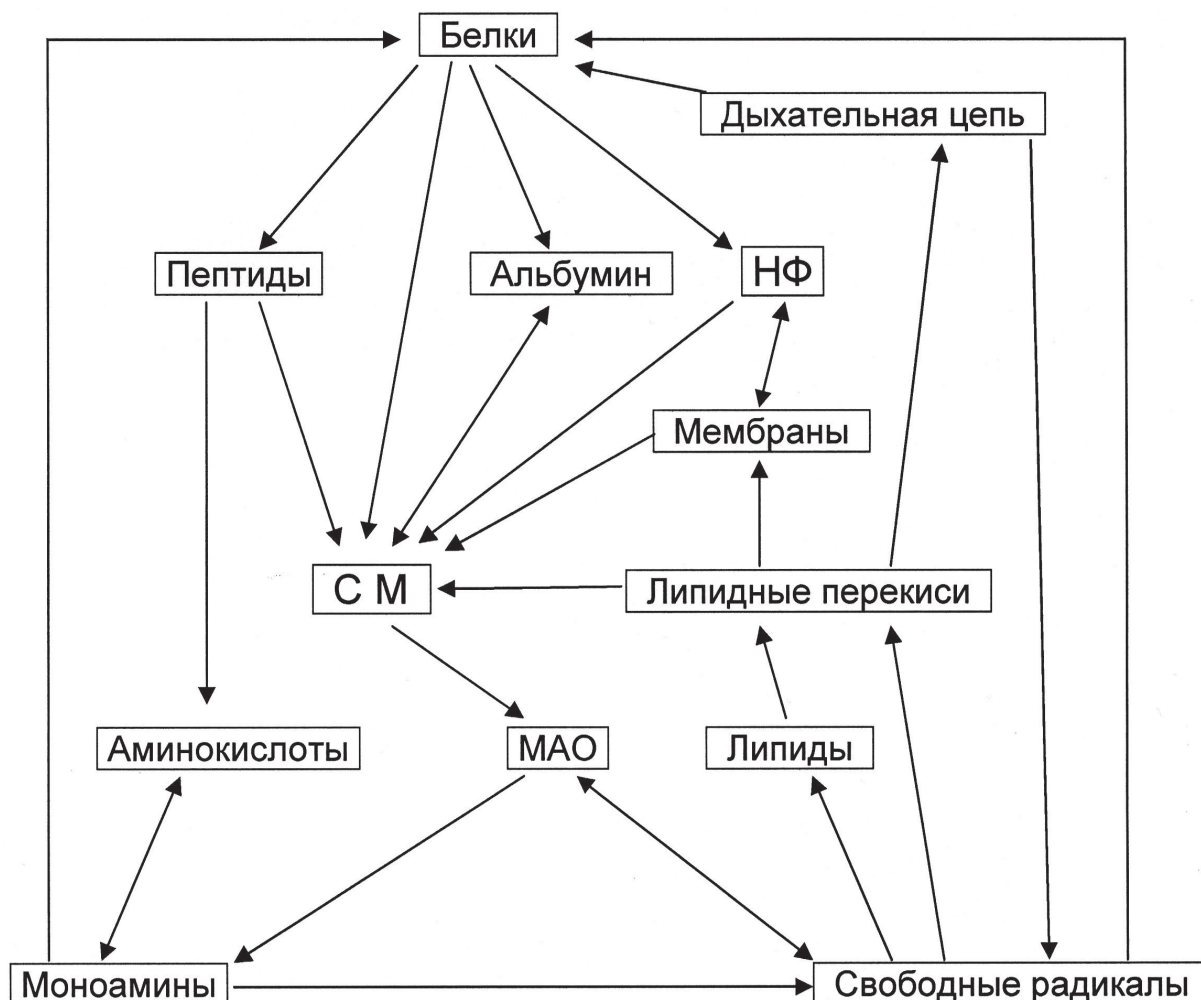
В наших исследованиях было установлено, что тревожная депрессия [29] и первый эпизод шизофрении [36, 41] сопровождались достоверным снижением активности фермента — приблизительно на 30–40% по сравнению со здоровыми контролями. Мы полагаем, что выраженное накопление в крови эндометабо-

ликов может вносить существенный вклад в развитие эндогенной интоксикации.

ВОЗМОЖНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И СПОСОБЫ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Данные литературы и результаты наших исследований позволили нам разработать схему возможных патогенетических механизмов развития эндогенной интоксикации при психической патологии (рисунок). Это замкнутая цепь превращений, в которой нарушение любого звена вызывает каскад дальнейших патологических нарушений. Через звено моноамины — MAO — эта патологическая цепь взаимосвязана с общим патогенетическим развитием эндогенных психозов (шизофрения и депрессии). Так, нарушение обмена биогенных моноаминов (и особенно дофамина) и активности MAO ведет к избыточной генерации свободных радикалов. Установлено, что катехоламины (и особенно дофамин) принимают участие в регуляции обмена белков. Активация процессов катаболизма вызывает увеличение содержания фракции СМ. Это связано с усилением процессов протеолиза как свободных белков, так и белков, являющихся структурными компонентами мембран, что приводит к выраженному повышению концентрации пептидов с различной молекулярной массой [30], а также к появлению патологических компонентов фракции СМ [35].

Нами было установлено достоверное повышение уровня ЦНТФ у больных меланхолической депрессией. Лечение этих больных антидепрессантами не оказало влияние на содержание ЦНТФ в сыворотке крови; оно было таким же, как и у больных до проведения лечения. Было высказано предположение, что у больных депрессией поврежден гематоэнцефалический барьер и что лечение антидепрессантами не оказывало влияния на функциональное состояние ГЭБ [53]. Выдвинутое нами предположение о нарушении состояния ГЭБ у больных меланхолической депрессией и повышении его проницаемости косвенно подтвердилось следующими результатами. У больных эпилепсией включение в терапевтический процесс цитиколина, ноотропного препарата, содержащего в своем составе фосфатидилхолин, способствовало статистически значимому снижению повышенного уровня ЦНТФ в сыворотке крови, что сопровождалось улучшением клинического статуса больных [66].



Гипотетическая модель развития эндогенной интоксикации. СМ – Средние молекулы; МАО – моноаминоксидаза; НФ – нейротропные факторы

Это означает, что цитиколин способствовал определенному восстановлению нарушенной структуры мембран, что сопровождалось снижением утечки ЦНТФ из паренхимы мозга.

Повреждения белковых компонентов мембран, а также метаболическая гипоксия, наблюдающаяся у больных, способствуют нарушению процессов окислительного фосфорилирования (терминальное окисление) в митохондриях. Известно, что гипоксия индуцирует повышение степени восстановленности некоторых переносчиков электронов в цепи терминального окисления, что приводит к избыточной продукции свободных радикалов [67]. Повышение продукции свободных радикалов инициирует процессы перекисного окисления липидов со всеми вытекающими из этого разрушительными процессами [68], такими как нарушение функции белков, ферментов, рецепторов и т.д. Липидные гидроперекиси, нарушая свойства альбумина, изменяя его конформацию, снижают деток-

сикационные и антиоксидантные функции этого белка, усугубляют выраженность эндотоксикоза. В свою очередь, повышение уровня фракции СМ и появление в ней «патологических» компонентов могут оказать негативное влияние на активности ферментов (МАО) и функции альбумина. Прогрессирование основного заболевания способствует активации функционирования «порочного круга» и усилению выраженности эндотоксикоза.

По нашему мнению, предложенная схема не только позволяет объяснить механизмы развития эндотоксикоза, но и указывает на определенные пути «разрыва» этого «порочного круга» и снижения выраженности интоксикации. Теоретически возможными путями фармакологического воздействия могли бы быть следующие шаги: звено МАО (моноамины) – ингибиторы моноаминоксидазы; звено свободные радикалы (липидные перекиси) – различные антиоксиданты; звено пептиды–белки–СМ – ингибиторы протеолиза; звено дыхательная

цепь – корректоры энергетического метаболизма; восстановление функционального состояния мембран, в том числе и ГЭБ – корректоры состояния мембран (цитиколин).

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

Конфликт интересов. Автор заявляет 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

1. Узбеков М. Г., Мисионжник Э. Ю. (2000) Неспецифический синдром эндогенной интоксикации как интегральный компонент патогенеза психических расстройств, *Росс. Психиатр. Журн.*, **4**, 56–65.
2. Узбеков М. Г., Гурович И. Я., Иванова С. А. (2016) Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода, *Соц. Клин. Психиатр.*, **26**, 98–109.
3. Stober, G., Ben-Shachar, D., Cardon, M., Falkai, P., Fonteh, A. N., Gawlik, M., Glenthøj, B., Grunblatt, E., Jablensky, A., Kim, Y.-K., Kornhuber, J., McNeil, T., Müller, N., Oranje, B., Saito, T., Saoud, M., Schmitt, A., Schwartz, M., Thome, J., Uzbekov, M., Durany, N., and Riederer, P. (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.
4. Узбеков М. Г. (2019) Эндогенная интоксикация и ее роль в патогенетических механизмах психических расстройств, *Соц. Клин. Психиатр.*, **29**, 14–20.
5. Kohen, R., and Nyska, A. (2002) Invited review: oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification, *Toxicol. Pathol.*, **30**, 620–650, doi: 10.1080/01926230290166724.
6. Davies, K. J. (1995) Oxidative stress: the paradox of aerobic life, *Biochem. Soc. Symp.*, **61**, 1–31, doi: 10.1042/bss0610001.
7. Mehta, S. L., Kumari, S., Mendeleev, N., and Li, P. A. (2012) Selenium preserves mitochondrial function, stimulates mitochondrial biogenesis, and reduces infarct volume after focal cerebral ischemia, *BMC Neurosci.*, **13**, 79, doi: 10.1186/1471-2202-13-79.
8. Wong, E. Y. H., and Herbert, J. (2004) The corticoid environment: A determining factor for neural progenitors' survival in the adult hippocampus, *Eur. J. Neurosci.*, **20**, 2491–2498, doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03717.x.
9. Juszczak, G., Mikulska, J., Kasperek, K., Pietrzak, D., Mrozek, W., and Herbet, M. (2021) Chronic stress and oxidative stress as common factors of the pathogenesis of depression and Alzheimer's disease: the role of antioxidants in prevention and treatment, *Antioxidants*, **10**, 1439–1470, doi: 10.3390/antiox10091439.
10. Jesulola, E., Micalos, P., and Baguley, I. (2017) Understanding the pathophysiology of depression: from monoamines to the neurogenesis hypothesis model – are we there yet? *Behav. Brain Res.*, **341**, 25–38, doi: 10.1016/j.bbr.2017.12.025.
11. Sies, H., Berndt, C., and Jones, D. P. (2017) Oxidative stress, *Ann. Rev. Biochem.*, **86**, 715–748, doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
12. Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., and Bitto, A. (2017) Oxidative stress: harms and benefits for human health, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2017**, e8416763, doi: 10.1155/2017/8416763.
13. Wojsiat, J., Zoltowska, K. M., Laskowska-Kaszub, K., and Wojda, U. (2018) Oxidant/antioxidant imbalance in Alzheimer's disease: the therapeutic and diagnostic prospects, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2018**, 6435861, doi: 10.1155/2018/6435861.
14. Узбеков М. Г. (2022) Окислительный стресс и депрессия: вопросы патогенеза, *Соц. Клин. Психиатр.*, **32**, 73–81.
15. Halliwell, B. H., and Gutteridge, J. M. (2007) *Free Radicals in Biology and Medicine*, Fourth Edition, Oxford, Oxford Univ. Press.
16. Узбеков, М.Г. (2015) Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение II, *Соц. Клин. Психиатрия*, **25**, 92–101.
17. Ayala, A., Munoz, M. F., and Argüelles, S. (2014) Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and

- 4-hydroxy-2-nonenal, *Oxid. Med. Cell. Longev*, **2014**, 360438, doi: 10.1155/2014/360438.
18. Gałeczki, P., Szemraj, J., Bienkiewicz, M., Zboralski, K., and Gałeczka, E. (2009) Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients, *Hum. Psychopharmacol.*, **24**, 277-286, doi: 10.1002/hup.1014.
19. Maes, M., Mihaylova, I., Kubera, M., Uytterhoeven, M., Vrydags, N., and Bosmans, E. (2011) Lower whole blood glutathione peroxidase (GPX) activity in depression, but not in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: another pathway that may be associated with coronary artery disease and neuroprogression in depression, *Neuroendocrinol. Lett.*, **32**, 133-140.
20. Yager, S., Forlenza, M. J., and Miller, G. E. (2010) Depression and oxidative damage to lipids, *Psychoneuroendocrinology*, **35**, 1356-1362, doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.03.010.
21. Forlenza, M. J., and Miller, G. E. (2006) Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression, *Psychosom. Med.*, **68**, 774-780, doi: 10.3109/15622971003797241.
22. Verhoeven, J. E., Revesz, D., Epel, E. S., Lin, J., Wolkowitz, O. M., and Penninx, B. W. (2014) Major depressive disorder and accelerated cellular aging: results from a large psychiatric cohort study, *Mol. Psychiatry*, **19**, 895-901, doi: 10.1038/mp.2013.151.
23. Simon, N. M., Smoller, J. W., McNamara, K. L., Maser, R. S., Zalta, A. K., Pollack, M. H., Nierenberg, A. A., Fava, M., and Wong, K. K. (2006) Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging, *Biol. Psychiatry*, **60**, 432-435, doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.004.
24. Kawanishi, S., and Oikawa, S. (2004) Mechanism of telomere shortening by oxidative stress, *Ann. NY Acad. Sci.*, **1019**, 278-284, doi: 10.1196/annals.1297.047.
25. Bakunina, N., Pariante, C. M., and Zunszain, P. A. (2015) Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression, *Immunology*, **144**, 365-373, doi: 10.1111/imm.12443.
26. Gałeczki, P., Szemraj, J., Bienkiewicz, M., Florkowski, A., and Gałeczka, E. (2009) Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment, *Pharmacol. Rep.*, **61**, 436-447, doi: 10.1016/s1734-1140(09)70084-2.
27. Прилипко Л. Л., Ерин А. Н., Беляев Б. С., Пятницкий А. Н., Сюняков С. А., Пантелева Г. П., Пантелева, Г. П., Цуцельковская, М. Я., Лидеман, Р. Р. (1987) Активация перекисного окисления липидов в организме больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом, *Журн. Неврол. Психиатр. им. С.С. Корсакова*, **1**, 100-103.
28. Узбеков М. Г., Мисионжник Э. Ю., Малин Д. И., Недува А. А. (1997) Изменение уровня средних молекул и некоторых других биохимических показателей у больных эндогенными психозами при проведении плазмафереза, *Соц. Клин. Психиатр.*, **7**, 93-99.
29. Uzbekov, M., Misionzhnik, E., Maximova, N., and Vertogradova, O. (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.
30. Ringoir, S., Vanholder, R., and Massry, S. G. (1987) *Uremic Toxins*, New York—London, Academic Press.
31. Николайчик В. В., Моин В. М., Кирковский В. В., Мазур Л. И., Лобачева Г. А., Бычко Г. Н., Бараташвили Г. Г. (1991) Способ определения «средних молекул», *Лаб. Дело*, **10**, 13-18.
32. Чаленко В. В. (1991) Возможные причины повышения концентрации средних молекул в патологии, *Патол. Физиол. Эксп. Тер.*, **4**, 13-14.
33. Тупикова З. А. (1983) Средне-молекулярные уремиические токсины (обзор литературы), *Вопр. Мед. Хим.*, **1**, 2-10.
34. Туряница И. М., Мишанич И. И., Росток Л. М. (1988) Спектр средних молекул в сыворотке крови больных с непрерывной формой параноидной шизофрении в процессе лечения, *Журн. Неврол. Психиатр. им. С.С. Корсакова*, **88**, 109-111.
35. Шихов С. Н., Узбеков М. Г., Малин Д. И. (2000) Изменения спектра «средних молекул» у больных депрессивными расстройствами при проведении плазмафереза, *Материалы 13-го съезда психиатров России*, 373-374.
36. Узбеков М. Г., Мисионжник Э. Ю., Шмуклер А. Б., Гурович И. Я., Грызунов Ю. А., Смолина Н. В., Калинина В. В., Соколова Т. Н., Москвитина Т. А., Шевченко В. А. (2009) Нарушение активности моноаминоксидазы и показателей эндогенной интоксикации у больных с первым эпизодом шизофрении, *Журн. Неврол. Психиатр. им. С.С. Корсакова*, **109**, 48-52.
37. Грызунов Ю. А., Добрецов Г. Е. (1994) *Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Кн. 1*, Ириус, Москва.
38. Грызунов Ю. А., Добрецов Г. Е. (1998) *Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Кн. 2*, ГЭОТАР, Москва.
39. Грызунов Ю. А., Мисионжник Э. Ю., Узбеков М. Г., Молодецких А. В. (1994) Влияние терапии галоперидолом на динамику показателей связывающей способности альбумина сыворотки крови у больных шизофренией, *Клин. Лаб. Диагн.*, **5**, 31-33.
40. Моин В. М., Мисионжник Э. Ю., Кузнецова З. И., Грызунов Ю. А., Кирковский В. В., Узбеков М. Г., Зубовский Д. И. (1994) Некоторые характеристики метода и реактивов для флуоресцентного определения эффективной и общей концентрации сывороточного альбумина, *Клин. Лаб. Диагн.*, **5**, 33-35.

41. 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 Neuropsychiatr.*, **25**, 268-274, doi: 10.1017/neu.2013.1.
42. Узбеков М. Г., Сырейщикова Т. И., Бабушкина Т. А., Смолина Н. В., Калинина В. В., Добрецов Г. Е., Климова Т. П., Перегудов А. С., Мисионжние Э. Ю., Токарев В. А. (2013) Высокотехнологические подходы позволяют выявить конформационные изменения в молекуле альбумина у больных первого эпизода шизофрении, *Сиб. Вестник Психиатр. Наркол.*, **1**, 26-30.
43. Smolina, N., Gryzunov, Yu., Syreishchikova, T., Uzbekov, M., Dobretsov, G., Misionzhnik, E., Komar, A., and Tokarev, V. (2009) Albumin binding sites in first-episode drug-naïve patients with paranoid schizophrenia studied by subnanosecond fluorescence spectroscopy, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, **259**, 98.
44. Смолина Н. В., Сырейщикова Т. И., Узбеков М. Г., Добрецов Г. Е. (2015) Флуоресцентные зонды как источник клинически значимой информации. В кн. *Фундаментальные науки – медицине Биофизические медицинские технологии* (под ред. А. И. Григорьева и Ю.А. Владимирова), МАКС ПРЕСС, Москва, с. 293-327.
45. Babushkina, T. A., Klimova, T. P., Peregudov, A. S., Gryzunov, Yu. A., Smolina, N. V., Dobretsov, G. E., and Uzbekov, M. G. (2012) Study of high-resolution N1 nuclear magnetic resonance spectra of the serum and its albumin fraction in patients with the first schizophrenia episode, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **152**, 748-751, doi: 10.1007/s10517-012-1622-y.
46. Jocelyn, P. C. (1972) *Biochemistry of the SH Group*, London–New York, Academic Press.
47. Пиккеринг У. Ф. (1977) *Современная аналитическая химия*, Химия, Москва.
48. Gryzunov, Y. A., Aarroyo, A., and Vigne, J. L. (2003) Binding of fatty acids facilitates oxidation of cysteine-34 and converts copper-albumin complexes from antioxidants to prooxidants, *Arch. Biochem. Biophys.*, **413**, 53-66, doi: 10.1016/s0003-9861(03)00091-2.
49. 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.
50. Peters, T. J. (1995) *All about Albumin: Biochemistry, Genetics and Medical Applications*, San Diego, Academic Press.
51. Akahori, Y., Takumoto, N., Inoue, S., Nakatsukasa, H., Masuyama, H., and Hiramatsu, Y. (2010) Circulating levels of ciliary neurotrophic factor in normal pregnancy and preeclampsia, *Acta Med. Okayama*, **64**, 129-136, doi: 10.18926/АМО/32847.
52. Brondino, N., Rocchetti, M., and Fusar-Poli, L. (2018) Increased CNTF levels in adults with autism spectrum disorders, *World J. Biol. Psych.*, **19**, 742-746, doi: 10.1080/15622975.2018.1481999.
53. Uzbekov, M., and Shikhov, S. (2019) Ciliary neurotrophic factor disturbances in patients with melancholic depression, *Biomed. J. Sci. Tech. Res.*, **13**, 1-2, doi: 10.26717/BJSTR.2019.13.002408.
54. Najjar, S., Pearlman, D., Devinsky, O., Najjar, A., and Zagzag, D. (2013) Neurovascular unit dysfunction with blood-brain barrier hyperpermeability contributes to major depressive disorder: a review of clinical and experimental evidence, *J. Neuroinflamm.*, **10**, 142-158, doi: 10.1186/1742-2094-10-142.
55. Uzbekov, M. (2021) Monoamine oxidase as a potential biomarker of the efficacy of treatment of mental disorders, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 773-783, doi: 10.1134/S0006297921060146.
56. Мосолов С. Н., Узбеков М. Г., Сайкин М. А., Мисионжник Э. Ю., Цукарзи Э. Э., Молодецких А. В. (1999) Применение внутривенной низкоинтенсивной гелий-неоновой лазеротерапии и изменение ряда биохимических параметров у резистентных к психофармакотерапии больных шизофренией, *Соц. Клин. Психиатрия*, **9**, 57-62.
57. Chen, K., Wu, H. F., and Shih, J. C. (1993) The deduced amino acid sequences of human platelet and frontal cortex monoamine oxidase are identical, *J. Neurochem.*, **61**, 187-190, doi: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb03554.x.
58. Herken, H., Gurel, A., Selek, S., Armutcu, F., Ozen, M. E., Bulut, M., Kap, O., Yumru, M., Savas, H. A., and Akyol, O. (2007) Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment, *Arch. Med. Res.*, **38**, 247-252, doi: 10.1016/j.arcmed.2006.10.005.
59. Martorell, M., Lucas, X., Alarcon-Zapata, P., Capó, X., Quetglas-Llabrés, M. M., Tejada, S., and Sureda, A. (2021) Targeting xanthine oxidase by natural products as a therapeutic approach for mental disorders, *Curr. Pharm. Des.*, **27**, 367-382, doi: 10.2174/138161282666600621165839.
60. Michel, T. M., Camara, S., and Tatschner, T. (2010) Increased xanthine oxidase in the thalamus and putamen in depression, *World J. Biol. Psychiatry*, **11**, 314-320, doi: 10.3109/15622970802123695.
61. Halliwell, B. (2014) *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants*, Berlin, Springer.
62. Vavakova, M., Durackova, Z., and Trebaticka, J. (2015) Markers of oxidative stress and neuroprogression in depression disorder, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2015**, 898393, doi: 10.1155/2015/898393.
63. Strolin Benedetti, M., Whomsley, R., and Baltes, E. (2006) Involvement of enzymes other than CYPs in the oxidative metabolism of xenobiotics, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **2**, 895-921, doi: 10.1517/17425255.2.6.895.

64. Callingham, B. A., Crosbie, A. E., and Rous, B. A. (1995) Some aspects of the pathophysiology of semicarbazide-sensitive amine oxidase enzymes, *Prog. Brain Res.*, **106**, 305-321, doi: 10.1016/s0079-6123(08)61227-3.
65. Toninello, A., Pietrangeli, P., De Marchi, U., Salvi, M., and Mondovi, B. (2006) Amine oxidases in apoptosis and cancer, *Biochim. Biophys. Acta*, **1765**, 1-13, doi: 10.1016/j.bbcan.2005.09.001.
66. Uzbekov, M., and Musina, L. (2018) Serum ciliary neurotrophic factor concentration as a potential biomarker of efficacy of citicoline pharmacotherapy of temporal-lobe epilepsy in women, *Theranost. Brain Spine Neural Disord.*, **3**, 555619, doi: 10.19080/JOJS.2019.03.555619.
67. Feher, J., Csomos, G., and Vereckei, A. (1985) *Free Radical Reactions in Medicine*, Heidelberg, Springer-Verlag, doi: 10.1007/978-3-642-83104-1.
68. Узбеков М. Г. (2014) Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение I, *Соц. Клин. Психиатрия*, **4**, 97-103.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF MENTAL DISORDERS: ENDOGENOUS INTOXICATION

Review

M. G. Uzbekov

Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of V. Serbsky National Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 107258 Moscow, Russia; e-mail: uzbekovmg@gmail.com

There is described the existence of the syndrome of endogenous intoxication in patients with mental disorders. Oxidative stress, middle-mass endotoxic molecules, disorders in functional properties of the blood albumin and the thiols of the albumin, disturbances in the state of the neurotrophic factors and in the activity of several enzymes, including monoamine oxidase and semicarbazide-sensitive amine oxidase, contribute to the development of the endogenous intoxication. We introduce the scheme of the possible pathogenetic mechanisms of the development of the endogenous intoxication and the ways of its overcoming.

Keywords: endogenous intoxication, mental disorders, oxidative stress, middle-mass endotoxic molecules, albumin, enzymes, neurotrophic factors