

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АСПЕКТЕ СИСТЕМНОГО ПОДХОДА

М.Г. Узбеков¹, И.Я. Гурович¹, С.А. Иванова²

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России,¹
Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского
научного центра СО РАМН²*

Биологические маркеры позволяют: 1) уточнить диагноз заболевания и прогнозировать его исход; 2) лучше понять патогенез и патофизиологические механизмы; 3) прогноз прогрессирования заболевания и мониторинг его течения. Кроме того, биомаркеры дают возможность обнаружения мишеней лекарственных препаратов, что может способствовать созданию новых лекарственных препаратов с заданными свойствами и способствовать разработке новых терапевтических подходов.

Исследования биомаркеров достигли результатов в разных областях клинической медицины, таких как сердечно-сосудистые заболевания, поражения печени и ряд других. Однако в психиатрии до настоящего времени не найдено ни одного потенциального биомаркера, который был бы внедрен в клиническую практику [97, 103].

В этом плане использование методологии системного подхода может привести к прогрессу в биологической психиатрии. Системный подход, в отличие от редукционистского, указывает на очень сложную природу психических расстройств, так как такие расстройства характеризуются мультифакторными генетическими и средовыми взаимоотношениями наряду с динамикой белковых нарушений, вызываемыми как клеточные, так и структурные изменения на нейрональном уровне. Поэтому оценка психических расстройств не может проводиться только, например, на поведенческом или клеточном уровне, а должна рассматриваться в совокупности всех различных компонентов таких заболеваний.

Усиливается понимание сложности психических расстройств, не адекватности существующих диагностических, прогностических и терапевтических подходов и отсутствию специфичных тому или иному заболеванию молекулярных биомаркеров. Сложность психических расстройств связана с высоким уровнем этиологической гетерогенности и вовлечения множества мультифакторных средовых и генетических эффектов [74, 97].

Мутация одного гена не может ясно объяснить фенотип психических расстройств. Клинические проявления обычно являются результатом влияния различных генов совместно с множеством эпигенетических механизмов [30].

Существует много ограничений при изучении психических расстройств. Они включают в себя и отсутствие доступа к тканям мозга, и взаимное перекрытие симптомов, что может влиять и влияет на диагностическую неопределенность, и неспособность идентифицировать специфические диагностические биомаркеры, используя современные визуализационные методы, такие как функциональная магнито-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, одно-фотонная эмиссионная компьютерная томография и другие [74].

Молекулярно-биологические подходы могут способствовать более точной и объективной диагностике заболевания, а это в свою очередь будет способствовать развитию способов целенаправленной, персонализированной терапии. Предшествовавшие молекулярно-биологические подходы, при которых исследовался эффект одного гена или одного белка, уже являются недостаточным для полного понимания психических расстройств [21]. Такие редукционистские подходы не дают возможности «заглянуть внутрь» структуры и динамики биологической системы, какую представляют собой организм млекопитающих и человека. Биологические системы представляют собой большой набор различных компонентов. В частности, они характеризуются иерархией (имеют несколько уровней организации, которые могут взаимодействовать между собой как по горизонтали, так и по вертикали), готовностью к непредвиденным обстоятельствам (влияниям) и устойчивостью (способность системы функционировать в нормальном режиме при широком спектре различных воздействий).

Редукционистский подход ограничивает наше понимание компенсаторных и адаптационных

ответов биологической системы в отношении всевозможных внешних, а вероятно и внутренних, воздействий. Системный подход способствует пониманию мультифакторных аспектов психических заболеваний, что позволит уяснить патогенетические и патофизиологические механизмы этих расстройств.

В настоящее время биологическая психиатрия сфокусирована на использовании всех доступных современных подходов и методов, которые позволили бы выявить биологические маркеры. Эти подходы включают в себя такие, как эпигенетика, геномика, протеомика, липидомика, метаболомика и другие [70]. Целью таких подходов является идентификация новых чувствительных и специфических биомаркеров.

В настоящей публикации делается попытка обобщения имеющихся данных по поиску биологических маркеров шизофрении.

Цитокины играют важнейшую роль в межклеточных взаимодействиях и иммунной системе и во взаимодействиях между иммунной системой и центральной нервной системой. Цитокины модулируют активность, дифференцировку и выживание нейрональных клеток на ранних стадиях развития мозга. Цитокины взаимодействуют с нейроэндокринной системой, регулируют активность синаптических белков. Специфические цитокиновые полиморфизмы дифференцированно модулируют опосредованное цитокинами повреждение мозга и могут представлять собой чувствительные гены для развития шизофрении [77]. Так, ген фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), локализованный на хромосоме 6p, проявляет несколько полиморфизмов, ассоциированных с шизофренией, несколько аллелей IL-1b, IL-1a и IL-1RA достоверно повышены у больных по сравнению с контролями [67]. Имеются данные, что повышение уровня интерлейкина IL-2 в спинно-мозговой жидкости прогнозирует появление психотической симптоматики. Кроме того, появление позитивной симптоматики совпадает с одновременным повышением в плазме крови уровня IL-2 и гомованиллиновой кислоты (метаболита дофамина), и уровень этих показателей достоверно снижается при терапии галоперидолом [68]. Повышенный уровень интерлейкина IL-6 связан как с развитием негативной симптоматики, так и длительностью заболевания. Повышенный уровень интерлейкина IL-6 в плазме коррелирует с развитием церебральной атрофии.

Мета-анализ 40 исследований показал [80], что нарушения в обмене цитокинов при шизофрении зависят от клинического статуса пациентов. Так, уровень цитокинов таких, как IL-1 β , IL-6 и TGF- β (трансформирующий фактор роста- β), достоверно повышался при остром рецидиве и при первом эпизоде шизофрении и достоверно снижался после антипсихотической терапии. Более того, была выявлена положительная корреляционная связь между

уровнем IL-6 и выраженностью психопатологической симптоматики. В то же время уровень таких цитокинов, как IL-12, IFN- γ , TNF- α и sIL-2R (растворимый рецептор IL-2), был повышен как при рецидиве болезни, так и после антипсихотической терапии. Авторы указывают, что уровень sIL-2R может быть маркером у больных резистентных к антипсихотической терапии. Вместе с тем, авторы призывают к осторожности при интерпретации этих результатов из-за значительной гетерогенности в дизайне исследований.

Цитокины оказывают выраженное влияние на обмен центральных моноаминергических систем [117]. Цитокины, такие как IL-1 β и IL-2, снижают биосинтез серотонина путем стимулирования активности индоламин-2,3-дигоксигеназы – фермента, который переводит обмен триптофана, предшественника серотонина, на кинурениновый путь обмена [90]. Метаболизация кинуренина ведет к образованию хинолиновой кислоты и кинуреновой кислоты. Цитокин – серотонин – взаимодействия, которые ведут к конкуренции между нейродегенеративными хинолинами и нейропротективными кинуренинами в головном мозге и могут частично объяснить нейродегенеративные процессы при шизофрении. Был установлен повышенный уровень кинуреновой кислоты в спинномозговой жидкости и в тканях коры мозга у больных шизофренией [40, 93]. Эти данные указывают, что повышенный уровень кинуреновой кислоты при шизофрении может вызывать гиперактивность мезокортиколимбической дофаминергической системы [41].

Исходя из положения, что цитокины функционально тесно взаимосвязаны с активностью моноаминергических нейромедиаторных систем, С. J. Yang и соавт. [113] провели исследование возможности сочетанного определения концентрации серотонина и интерлейкина IL-6 в плазме в качестве биомаркера при аутизме. У больных с аутизмом концентрации серотонина и интерлейкина IL-6 были достоверно повышены по сравнению с контролем. Была установлена положительная корреляционная зависимость концентрации серотонина и интерлейкина IL-6 от тяжести аутизма. Проведенный статистический анализ показал: комбинированное определение концентрации серотонина и интерлейкина IL-6 является чувствительным специфичным показателем при диагностике аутизма и может служить в качестве биомаркера этого состояния [113].

У больных первого эпизода шизофрении (ПЭШ) исследовался уровень цитокинов – IL-2, IL-10, IL-4, IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-17 – до и после терапии рисперидоном. Было выявлено, что у больных ПЭШ до начала лечения был достоверно повышен уровень IL-10, IL-6, IFN- γ , TNF- α по сравнению с контролем. Терапия рисперидоном приводила к достоверному снижению уровня этих четырех цитокинов (IL-10, IL-6, IFN- γ , TNF- α), а также к снижению уровня

интерлейкина IL-4. Авторы полагают, что эти изменения в профиле цитокинов могут служить в качестве биомаркеров ПЭШ [83].

Глутаматергическая система. Глутамат является одним из наиболее важных нейромедиаторов в мозге млекопитающих и действует на различные субтипы рецепторов мембран, которые подразделяются на ионотропные рецепторы, например N-метил-D-аспаратные (NMDA) глутаматные рецепторы и каинатные-глутаматные рецепторы, и метаболитные глутаматные рецепторы. Гипотеза о роли глутамата в патогенезе шизофрении впервые была сформулирована J.S.Kim и соавт. [68], которые выявили выраженное по сравнению со здоровыми лицами снижение уровня глутамата в спинно-мозговой жидкости больных шизофренией в стадии психоза.

В последние годы были получены доказательства о вовлеченности глутаматергической системы, наряду с дофаминергической, ГАМКергической и серотонинергической системами, в патогенетические механизмы шизофрении [71]. В частности, гиподисфункция глутаматергической системы приписывается важная роль в патогенезе шизофрении. Так, показано, что антагонисты NMDA (N-метил-D-аспарат) глутаматных рецепторов, например дизоцилпин-малеат (MK801), вызывают выраженные психомиметические эффекты с галлюцинациями и психомоторным возбуждением. Антагонисты NMDA-рецепторов вызывают целый спектр нарушений, включая негативные симптомы и когнитивные нарушения [33].

Гипотезу о гиподисфункции глутаматергической системы при шизофрении поддерживают данные по клиническим эффектам фенциклидина, индуцировавшим у людей психозы с шизофреноподобными позитивными и негативными симптомами, также как и нарушения познавательной деятельности. Считается, что действие этого соединения опосредуется фенциклидин-связывающими центрами, локализованными внутри ионного канала NMDA-рецепторов. В ряде постмортальных исследований мозга было показано или достоверное повышение связывающей активности каинатных рецепторов и NMDA-рецепторов во фронтальной коре больных, или отсутствие изменений плотности NMDA-рецепторов по сравнению с контролем [37].

Глутаматная гипотеза шизофрении базируется на предположении о существовании равновесия между глутаматергической и дофаминергической нейротрансмиссией, так как агонисты дофаминовых рецепторов оказывают антипсихотическое действие, а частичные глутаматергические агонисты также обладают антипсихотическим потенциалом. Так, плацебо контролируемые клинические испытания агонистов глициновых центров NMDA-рецепторов выявили улучшение негативных и познавательных симптомов, тогда как D-серин и саркозин вызывали снижение выраженности позитивных симптомов у больных, которые получали

одновременно антипсихотики [72]. Известно, что D-серин является эндогенным агонистом глицинового центра NMDA-рецепторов. Было установлено, что в спинно-мозговой жидкости у больных ПЭШ процентное содержание D-серина из общего содержания серина (D-серин+L-серин) достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев [56]. Авторы высказывают предположение, что у больных ПЭШ могут быть нарушены или пути биосинтеза D-серина, или пути его метаболических превращений. Эти данные поддерживают как гипотезу о дисфункции NMDA-рецепторов, так и в целом гипотезу о гиподисфункции глутаматергической системы у больных шизофренией, включая и первый эпизод шизофрении.

Модель таламического фильтра, выдвинутая A.Carlsson [32], объединяет биохимические (дофамин, глутамат) и анатомические (фронтальная кора, таламус) гипотезы в кортико-стриато-таламо-кортикальную петлю. Глутаматергическая гиподисфункция предположительно открывает таламический фильтр, приводящий к неконтролируемому току информации в корковые зоны, что приводит к психотическому статусу.

Была выдвинута гипотеза, что нарушения дофаминергической нейротрансмиссии могут быть вторичными по отношению к повреждению глутаматергической нейротрансмиссии, опосредуемой NMDA-рецепторами [33]. Все это вызывает значительный интерес к изучению глутаматергической системы у больных шизофренией.

Глутамат играет важнейшую роль в обмене азота в животном организме и является компонентом всевозможных биохимических процессов. Глутамат, высвобождающийся при нервном импульсе из нервного окончания, захватывается глиальными клетками – астроцитами, окружающими синапс. В этих клетках глутамат превращается в глутамин под действием фермента глутамин-синтетазы, который в мозге локализуется исключительно только в глиальных клетках. Затем глутамин транспортируется из астроцитов в нервное окончание, где он вновь превращается в нейромедиатор – глутамат под действием фермента глутаминазы.

Используя метод ^1H -ядерной магнитной резонансной спектроскопии (ЯМРС) *in vivo*, J.Theberge и соавт. [102] у больных ПЭШ выявили достоверно более высокую концентрацию глутамина в левой передней цингулярной коре и таламусе, чем у контрольных добровольцев. Вместе с тем авторами не было установлено различий в концентрации глутамата между больными ПЭШ и здоровыми добровольцами. Они объясняют это тем, что при ^1H – ЯМРС общий глутаматный сигнал включает в себя как сигнал от нейромедиаторного глутамата, так и сигнал от метаболического глутамата, то есть глутамата, используемого мозгом для других, чем нейротрансмиссия, целей. Высокий уровень глутамина может свидетельствовать о повышенной

глутаматергической активности у больных ПЭШ. Однако, исходя из гипотезы о гипофункции глутаматергической системы у больных шизофренией [33], высокий уровень глутамин у больных ПЭШ можно объяснить или повреждением механизма транспорта глутамин из астроцитов в пресинаптическое нервное окончание, или нарушением активности глутаминазы, локализованной в нервном окончании, или одновременным нарушением этих двух процессов. Глутамин в повышенных концентрациях, что было установлено у больных ПЭШ, проявляет нейротоксические свойства, что негативным образом сказывается на обменных процессах и, вероятно, способствует усугублению течения патологического, шизофренического процесса. Повышенный уровень глутамата в стриатуме и мозжечке при помощи магнито-резонансной спектроскопии был установлен у больных ПЭШ до начала лечения. После 4 недель антипсихотической терапии (рисперидон) на фоне улучшения клинического статуса было установлено достоверное снижение уровня глутамата в стриатуме, тогда как в мозжечке не было установлено никаких изменений. Авторы считают, что снижение уровня глутамата в стриатуме может служить биомаркером эффективности антипсихотической терапии [38].

В спинно-мозговой жидкости больных ПЭШ методом высоко-эффективной жидкостной хроматографии был исследован уровень глутамата и глутамин [56]. Было установлено достоверно более высокое отношение глутамин/глутамат у больных ПЭШ по сравнению со здоровым контролем ($p=0,001$). Однако в отдельности уровни глутамин и глутамата между исследованными группами достоверно не различались. Авторы полагают, что нарушение отношения глутамин/глутамат у больных ПЭШ отражает как дисфункции в глутамат-глутаминовом цикле, так и повреждения в системе нейрон-астроцит.

Эти немногочисленные данные по изучению состояния глутаматергической системы у больных ПЭШ свидетельствуют о повреждении этой нейромедиаторной системы на самых ранних этапах заболевания, еще, вероятно, на преморбидных стадиях болезненного процесса и поддерживают глутаматергическую теорию шизофрении.

N-ацетиласпартат. Магниторезонансная спектроскопия (МРС) является неинвазивным *in vivo* методом, предназначенным для изучения процессов, происходящих при заболевании и влияния фармакотерапии на метаболизм мозга. Многие МРС исследования были сфокусированы на исследовании ^3P -МРС и протон-содержащих метаболитов (^1H -МРС).

Протон-содержащие МРС метаболиты включают в себя N-ацетиласпартат (НАА), креатин, холин, миоинозитол, глутамин, глутамат, глутатион и ГАМК.

Магнито-резонансная спектроскопия (МРС) интенсивно применяется в психиатрических исследова-

ниях в связи с тем, что при этом отсутствует ионизирующая радиация и при ее применении не бывает побочных эффектов [52]. МРС дает возможность получить количественные биохимические данные *in vivo* с высоким разрешением. Все это также помогает лучшему пониманию взаимосвязей между метаболическими процессами и структурами мозга. Эти методы применяются при изучении нейро-психиатрических заболеваний – таких как шизофрения, эпилепсия, деменция. ^1H -МРС исследования, проведенные на больных шизофренией, выявили наличие метаболических различий между структурами мозга, такими как хвостатое ядро, фронтальная кора, таламус, передняя цингулярная кора, медиальные лобно-височные структуры и мозжечок [25].

НАА является аминокислотой, которая проявляет эффекты на глутаматергических N-Methyl-D-Aspartic Acid (NMDA) – рецепторах. Уровень N-ацетиласпартата отражает как целостность нейрональных сетей, так и нарушения их функциональных свойств. Он может также отражать целостность глиальных клеток. Снижение концентрации НАА было установлено в некоторых отделах мозга у хронически больных шизофренией, в частности в гиппокампе и фронтальной коре, и это вероятно связано с атрофией коры, нарушением когнитивных функций и развитием негативной симптоматики. Снижение концентрации НАА было также найдено у лиц с генетическим риском развития шизофрении. ^1H -МРС была использована для проспективного исследования лиц, рассматриваемых клинически как находящихся на высоком уровне риска развития шизофрении (продромальная фаза с наличием подпороговых психотически подобных симптомов). Снижение отношения НАА/холин в передней цингулярной области коры является прогностическим фактором развития психоза, что было установлено во время длительного исследования. Эти наблюдения предполагают, что нарушения в обмене НАА в префронтальных структурах могут представлять собой маркер в отношении шизофрении у лиц, у которых имеется высокий риск заболевания шизофренией, и менее показателен у лиц с небольшим риском. Эти наблюдения, если они будут повторены на больших выборках, могут стать полезными в клиническом плане в качестве прогностического для шизофрении маркера [65].

Предполагается, что уровни N-ацетиласпартата и холина низки в различных структурах мозга больных шизофренией из-за нарушения интегративной целостности мозга и нарушения метаболизма липидов мембран [25]. Однако в ряде других работ не было выявлено различий между больными шизофренией и здоровыми добровольцами [111]. С. Vasoglu и соавт. [25] провели сравнительное изучение уровня метаболитов в правой височной области коры и таламусе в двух группах больных с использованием МРС:

в группе больных ПЭШ и группе больных хронической шизофренией в стадии обострения, а также в группе здоровых добровольцев. Главным результатом было то, что в правой височной области уровни отношений NAA/креатин и NAA/холин у больных ПЭШ и хронически больных и уровень отношения NAA/креатин в правом таламусе у больных ПЭШ были ниже, чем в контроле. Не было установлено различий в параметрах МРС между больными ПЭШ и хронически больными.

Было показано, что снижение уровня NAA связано со снижением целостности нейронов и нейрональных сетей [29]. Было установлено, что отношение NAA/креатин в правой височной области было достоверно ниже у больных ПЭШ и у хронически больных по сравнению с контролем [25]. Эти данные не совпадают с данными других исследований, в которых не было найдено изменений в уровне NAA у больных ПЭШ [111].

В одних работах было установлено, что у больных ПЭШ в таламусе отношение NAA/креатин было достоверно ниже, чем в контроле [25], тогда как в других исследованиях таких изменений у больных ПЭШ не было найдено [27]. С другой стороны, методом магнито-резонансной спектроскопии было установлено, что до начала лечения у больных ПЭШ, как и у здоровых добровольцев не было различий в уровнях NAA и отношении NAA/креатин в медиальной префронтальной коре мозга. После 8 месяцев антипсихотической терапии (рисперидон) у больных достоверно снижались уровень NAA и отношение NAA/креатин в указанной области мозга на фоне достоверного улучшения клинического статуса (по шкале PANSS) [118]. Авторы считают, что снижение уровня NAA и отношения NAA/креатин может служить маркером эффективности лечения больных ПЭШ рисперидоном.

Можно полагать, что различия в результатах между вышеприведенными работами связаны с разными клиническими и методическими подходами. Противоречивые данные литературы указывают на необходимость дальнейших исследований по изучению функциональной роли N-ацетиласпартата в головном мозге, о взаимосвязи между содержанием NAA, холина и креатина и тяжестью симптоматики, а также соотношения метаболических нарушений, наблюдаемых при первом эпизоде и хронической шизофрении.

Спинно-мозговая жидкость. Протеомика и липидомика спинно-мозговой жидкости (СМЖ) играют важную роль в диагностике и выявлении потенциальных биомаркеров шизофрении. Метаболический стресс, активация окислительных процессов и изменения в составе макромолекул в СМЖ больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами являются биохимическими процессами, предполагающими начало или прогрессирование процесса. Биохимические изменения в СМЖ связаны с изме-

нениями экспрессии, функции или модификации некоторых белков. К ним относятся белки, участвующие в процессах окисления, воспаления, иммунного ответа, функционировании рецепторов, биосинтезе нейромедиаторов и структурной организации мембран. Предполагается, что анализ белков СМЖ может способствовать лучшему пониманию патофизиологии шизофрении. Липиды играют важную роль в энергетических процессах, нейротрансмиссии, рецепторных функциях и межклеточном взаимодействии. Важная роль липидов в патогенезе шизофрении была выявлена в исследованиях, связанных с влиянием омега-3 жирных кислот на исход психофармакотерапии этого заболевания. Было установлено значение ряда ферментов, участвующих в транспорте, биосинтезе и окислительном метаболизме липидов в головном мозге [62].

При анализе СМЖ использование многократной хроматографии и масс-спектрометрии высокого разрешения позволяют обнаружить тысячи белков, включая рецепторы, связанные с функционированием дофамин-, серотонин-, ацетилхолин- и глутамат-ергических нейромедиаторных систем, и многочисленные ферменты. Такие исследования способствовали идентификации ряда белков СМЖ, которые изменялись при шизофрении [54].

Методом поверхностно-усиленной лазерной ионизационной (SELDI) масс-спектрометрии [surface-enhanced laser desorption ionization (SELDI) mass spectrometry] был исследован белок/пептидный профиль у 41 больного первого эпизода шизофрении, не получавших лечения, и у 40 добровольцев [61]. Изученный белок/пептидный профиль спинномозговой жидкости показал четкие различия между контролем и ПЭШ. Наибольшие различия между группами были связаны с пиком с массой =3,959 kDa. Концентрация пептида с массой =3,959 kDa была в 2,8 раза выше у больных ПЭШ, чем в контроле. Было также показано достоверное снижение концентрации пика с массой =23,490 kDa и кластеров пиков с массой = 13,600 – 14,000 kDa и с массой =6,800–7,300 kDa у больных ПЭШ по сравнению с контролем. Эти изменения не были связаны ни с возрастом, ни с полом, ни со злоупотреблением алкоголем или наркотиками. Пептид с массой =3,959 kDa представлял собой 40-аминокислотный пептид, который был идентичен аминокислотной последовательности 23–62 в нативном VGF белке, который является нейросекреторным белком. Исследование белков СМЖ выявило также несколько пептидов, которые находились на месте белка транстиретина. Транстиретин является белком, связывающим тиреоидный гормон и транспортирующим его из крови в мозг. Авторы установили снижение уровня транстиретина в СМЖ больных ПЭШ, что указывает на снижение транспорта тироксина в мозг больных. Эти результаты поддерживают положение, что при шизофрении дисфункция щитовидной железы отмечается

достаточно часто. Интересно, что другой пептид, входящий в состав VGF белка с массой =3,690 kDa и найденный в СМЖ, был одинаков по содержанию и у больных ПЭШ, и здоровых. Последний пептид имел такую же аминокислотную последовательность, как и 40-аминокислотный VGF пептид, за исключением того, что в нем отсутствовали три аминокислоты у первого N-конца (то есть, у него в структуре было 37 аминокислот). Это указывает на то, что 40-аминокислотный VGF пептид с «APP» последовательностью с N-конца может иметь специфические функции и/или может быть связан с патофизиологическими механизмами шизофрении. Авторы отмечают, что при постмортальном исследовании мозга хронически больных шизофренией было установлено повреждение и VGF белка (нейропептид, индуцируемый фактором роста нервов), и транстиретина. Вероятно нарушения в вышеуказанных белках имеются уже ко времени проявления первого психотического эпизода [61].

Метаболический спектр СМЖ у добровольцев и больных параноидной шизофренией исследовали методом ^1H – ЯМР спектроскопии в комбинации с компьютерным анализом данных [59]. Была установлена четкая дифференциация ЯМР спектров проб СМЖ между нормальными добровольцами и больными ПЭШ. При ЯМР спектроскопии был установлен статистически достоверно повышенный уровень глюкозы в СМЖ больных ПЭШ по сравнению с нормой. Прямое (химическое) определение уровня глюкозы в СМЖ подтвердило высоко достоверное повышение ее уровня, установленное при ЯМР спектроскопии. Надо отметить, что уровень глюкозы в сыворотке крови был одинаковым у больных и здоровых лиц. Это предполагает специфическое повышение уровня глюкозы в мозге и/или СМЖ. В то же время концентрации лактата и ацетата были достоверно снижены у больных ПЭШ по сравнению с контролем. Величина рН СМЖ больных ПЭШ была на величину 0,1 рН ниже, чем в пробах СМЖ, полученных от здоровых лиц. Анализ ^1H – ЯМР спектров проб СМЖ показал различное распределение метаболитов у здоровых добровольцев и у больных ПЭШ: у больных ЯМР сигналы от разных метаболитов располагались более плотно. Авторы вышеуказанной работы полагают, что нарушения регуляции обмена глюкозы могут быть специфическими как для шизофрении, так и в целом для мозга, так как (а) пробы СМЖ, полученные от больных ПЭШ, характеризовались достоверно более высоким уровнем глюкозы, и (б) в сыворотке крови уровень глюкозы был в нормальных пределах. Повышенный уровень глюкозы в СМЖ у больных шизофренией ранее в литературе не описывался. Недавние генетические исследования E.Holmes [59], а также исследование метаболических нарушений на постмортальном мозге больных шизофренией выявили достоверные нарушения путей, связанных с регуля-

цией обмена глюкозы, и нарушения функций митохондрий [59]. В настоящее время трудно объяснить снижение уровня лактата в СМЖ, можно предположить, что «шизофренический мозг» предпочитает лактат, а не глюкозу, в качестве энергетического субстрата. Считается, что лактат мозга в основном продуцируется астроцитами и используется в качестве энергетического субстрата в мозге, особенно нейронами, при определенных физиологических ситуациях. Уровень ацетата также был снижен в СМЖ больных ПЭШ. Так как основная часть ацетата мозга утилизируется для синтеза жирных кислот и липидов, то снижение концентрации ацетата может свидетельствовать о синтезе миелин-связанных жирных кислот и липидов в мозге больных шизофренией. Ацетат в мозге в основном образуется из N-ацетиласпартата, который гидролизуется на L-аспартат и ацетат под действием аспартоацилазы (АСПА) [75]. N-ацетиласпартат синтезируется в митохондриях нейронов и затем транспортируется в олигодендроциты. В олигодендроцитах АСПА высвобождает ацетат из NAA, который используется для синтеза липидов миелина. Снижение уровня NAA *in vivo* у больных шизофренией является хорошо установленным фактом. В целом эти результаты о достоверном снижении уровня ацетата в СМЖ указывают не только на нарушения обмена NAA, но на дисфункцию олигодендроцитов, о чем указывали ранее данные авторов и других исследователей [59]. Таким образом, повышенная концентрация глюкозы и другие метаболические нарушения, например, низкие уровни лактата и ацетата и рН-зависимый сдвиг сигнала глутамин могут в комплексе явиться специфическим диагностическим критерием шизофрении.

Считается, что наиболее раннее начало антипсихотического лечения при первом психотическом эпизоде может оказать положительное влияние на результат терапии и/или даже на исход заболевания [59]. Эти авторы полагают, что результаты их исследований, связанные с изучением метаболического профиля СМЖ, указывают, что раннее выявление и лечение больных с риском развития шизофрении может снизить заболеваемость и негативные побочные эффекты, а также способствовать ранней диагностике и мониторингу терапевтического ответа при лечении шизофрении.

Несмотря на то, что при исследовании СМЖ у больных ПЭШ и у хронически больных шизофренией были получены интересные результаты, которые представляют значительный интерес для клинической психиатрии, это подход имеет серьезные ограничения. Нами ранее указывалось [15], что исследование СМЖ может проводиться при абсолютных показаниях, когда другие методы (например, микробиологические, нейровизуализационные или другие) не дают необходимой информации для диагностики заболевания. К таким ситуациям можно отнести

диагностику опухолевого процесса, выявление бактериальной или вирусной инфекции, а также при некоторых видах кровотечений. Кстати, на эти же ограничения указывают J.T.-J.Huang и соавт. [61] и подчеркивают необходимость поиска сывороточных биомаркеров, аналогичных тем, что были ими обнаружены в СМЖ. Однако это связано со сложными техническими и технологическими задачами.

Мембраны и липиды. Мембрана эритроцитов является сложной структурой, сравнимой с плазматическими клетками большинства эукариотов. Кроме структурных белков и липидов мембрана содержит различные мембрано-связанные ферменты, многочисленные рецепторы, эффекторы, мембранные транспортеры, каналы, молекулы, способствующие склеиванию клеток, белки, регулирующие комплемент и многое другое [85].

В ряде исследований было установлено снижение уровня полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) у больных шизофренией [115, 116]. Значение этих результатов состоит в том, что ПНЖК являются главными компонентами фосфолипидов мембран, таких как фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол, которые составляют до 80% от общего состава фосфолипидов. Динамика функционального состояния клеточного, митохондриального и ядерного липидного бислоя мембран зависит от состава мембраны. Как компонент мембраны ПНЖК играют важную биологическую роль в таких процессах, как рецепторное связывание, передача сигнала, нейротрансмиссия и синтез эйкозаноидов. ПНЖК играют важнейшую роль в процессах развития мозга.

Даже небольшие изменения в ключевых, эссенциальных жирных кислотах, которые входят в состав фосфолипидов, может вести к широкому спектру дисфункций мембран. Снижение уровня ПНЖК в составе мембран может вести к нарушению их функциональных свойств.

Эссенциальные жирные кислоты в организме человека не синтезируются *de novo* и поступают в организм с пищей. Имеется два типа эссенциальных ПНЖК – линии омега-6 и омега-3. ПНЖК представляют собой ненасыщенные и удлиненные производные линолевой кислоты (омега-6) и линоленовой кислоты (омега-3). Фосфолипиды нейрональных мембран содержат определенные пропорции насыщенных жирных кислот и ПНЖК, в основном арахидоновую кислоту (АК), 20:4 (омега-6), и докозагексаеновую кислоту (ДГК), 22:6 (омега-3). 20:4 означает, что кислота содержит углеродную цепочку из 20 атомов углерода и 4 ненасыщенные углеродные связи, точно также 22:6. Исследование содержания жирных кислот мембран эритроцитов выявило достоверное снижение концентрации общего пула ПНЖК у больных ПЭШ по сравнению с контролем. Среди исследованных ПНЖК у больных ПЭШ было выявлено достоверное снижение уровня арахидоновой

(-18%), докозапентаеновой (-36%) и докозагексаеновой (-26%) кислот. В то же время в мембранах эритроцитов не было установлено достоверных различий в содержании насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот и общей концентрации жирных кислот между больными ПЭШ и контролем [88]. В работе, предпринятой D.R.Evans и соавт. [44], исследовали одновременно активность антиоксидантных ферментов и уровень липидных пероксидов в крови и содержание ряда ПНЖК в мембранах эритроцитов у больных ПЭШ. Было установлено снижение активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, и ряда ПНЖК – линолевой, арахидоновой, нервоновой, докозапентаеновой и докозагексаеновой кислот у больных ПЭШ по сравнению со здоровыми добровольцами. Это сопровождалось повышением в крови уровня липидных пероксидов, что указывает на глубокое повреждение липидного обмена и активацию процессов ПОЛ.

Биологически активные липиды, и особенно арахидоновая кислота, абсолютно необходимы для моноаминергической нейротрансмиссии, развития мозга и пластичности синапсов. Фосфолипазы A_2 , в частности кальций независимая фосфолипаза A_2 , являются ключевыми ферментами обмена арахидоновой кислоты и активируются при моноаминергической нейротрансмиссии. Было установлено, что в сыворотке больных ПЭШ достоверно была повышена активность кальций независимой фосфолипазы A_2 и снижен уровень арахидоновой кислоты. Активность этого фермента у больных ПЭШ была достоверно выше по сравнению с хронически больными шизофренией и здоровыми лицами [95]. Далее с использованием ^{31}P - магнито-резонансной спектроскопии было выявлено снижение уровня фосфомоноэфиров (предшественников в синтезе липидов мембран) и повышение содержания фосфодифиэфиров (продуктов распада липидов мембран) у больных ПЭШ по сравнению с контролем.

Механизмы, связанные с нарушением уровня ПНЖК, пока не известны. Можно полагать, что снижение содержания отдельных представителей ПНЖК обеих линий (омега-6 и омега-3) связано как с нарушением активности различных ферментов в цепочке превращений этих кислот [88], так и усилением активности фосфолипаз [95].

В связи с описанными данными возникает вопрос, насколько результаты, полученные на клетках крови (эритроциты), отражают явления, которые происходят в головном мозге. При помощи ^{31}P -магнито-резонансной спектроскопии были получены доказательства, что уровень арахидоновой кислоты в эритроцитах коррелировал с уровнем фосфомоноэфиров (предшественники фосфолипидов) [114]. Эти данные позволяют полагать, что снижение уровня ПНЖК фосфолипидов мембраны эритроцитов отражает снижение синтеза фосфолипидов мембран в головном мозге.

Низкая текучесть липидов мембран эритроцитов при шизофрении может быть следствием более низкой степени ненасыщенности ее жирных кислот. ³¹P-магнито-резонансная спектроскопия показала снижение сигнала, характерного для фосфомоноэфиров у больных ПЭШ по сравнению со здоровыми лицами. Это может означать снижение уровня мобильных фосфомоноэфиров – фосфохолина и фосфоэтаноламина, обеспечивающих текучесть и мобильность мембран [49]. Одновременно было выявлено повышение уровня фосфодиэфиров. Было выявлено повышение уровня фосфокреатина в левой височной области мозга больных ПЭШ. Известно, что фосфокреатин быстро трансформируется в АТФ, когда АТФ утилизируется при нейрональной активности. Повышение уровня фосфокреатина, вероятно, указывает на снижение потребления АТФ в левой височной области больных ПЭШ [49].

У больных ПЭШ было выявлено достоверное снижение ряда омега-3 ПНЖК, включая 20:5, 22:5 кислот, входящих в состав фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина. Различия между больными ПЭШ и контролями касались только омега-3 ПНЖК, но не омега-6 ПНЖК. Группа больных хронической шизофренией по составу ПНЖК не отличалась от контрольной группы. Антипсихотическое лечение (рисперидон) способствовало коррекции нарушенного липидного состава у больных ПЭШ, но не влияло на состав ПНЖК у хронически больных. Авторы высказывают гипотезу, что нарушение обмена омега-3 ПНЖК фосфолипидов возникает на ранних стадиях развития шизофрении, и их исследование может служить дифференциально-диагностическим критерием [78].

ПОЛ и антиоксидантные системы. Окислительный стресс – это активация продукции свободных кислородных радикалов (супероксидного, гидроксильного, синглетного и ряда других) и инициируемое ими усиление процессов перекисного окисления липидов. Свободные радикалы могут происходить из различных источников. К эндогенным источникам относятся те, в которых свободные радикалы генерируются внутриклеточно и свое действие проявляют внутри клетки, а также те, в которых свободные радикалы, образуясь внутриклеточно, затем высвобождаются в окружающее клетку пространство и там проявляют свое действие. Эндогенные свободные радикалы генерируются при окислении и аутоокислении различных молекул, в цепи транспорта электронов (цепь терминального окисления), при функционировании различных ферментов – оксидаз, циклооксигеназ, липооксигеназ, дегидрогеназ и т.д. Свободные радикалы могут генерироваться практически во всех клеточных компонентах: митохондриях, лизосомах, пероксисомах, эндоплазматическом ретикулуме, плазматических мембранах, а также в некоторых компартментах цитозоля.

Липиды могут окисляться как *in vitro*, так и *in vivo*. Однако, аутоокисление липидов в живом организме

является медленным процессом. Но, если создаются условия, при которых липиды могут подвергнуться свободно-радикальной атаке, то они теряют атом водорода, переходят в свободно радикальную форму и затем с легкостью взаимодействуют с молекулярным кислородом, то есть переокисляются. Этот процесс и называется перекисным окислением липидов (ПОЛ). Особенно чувствительны к перекисному окислению полиненасыщенные жирные кислоты, то есть кислоты с большим числом ненасыщенных связей в их углеродной цепочке. Соединения, образующиеся в процессе ПОЛ: липидные пероксиды, малоновый диальдегид, 2-алкенылы, 4-окси-2-алкенылы, главный побочный продукт перекисного окисления арахидоновой кислоты – 4-оксисоненал, липидные эпоксиды, благодаря своей сравнительной стабильности, могут проникать в достаточно отдаленные части клетки или других клеток. Поэтому, процесс ПОЛ может вызывать повреждения клеток и тканей, которые не подвергались прямому воздействию окислительного процесса.

Процесс перекисного окисления липидов является главным источником различных цитотоксических продуктов, например, альдегидов. Малоновый диальдегид (МДА) образуется в результате перекисного окисления жирных кислот, содержащих три или более двойных связей (линоленовая и арахидоновая кислоты, соответственно). Реакция МДА с первичными аминами приводит к образованию шиффовых оснований. МДА может способствовать перекрестному связыванию и полимеризации компонентов мембран, повреждая их важнейшие свойства и функции, такие как текучесть, ионный транспорт, ферментативная активность, агрегирующая способность детерминантов клеточной поверхности и другие. МДА может также связываться с азотистыми основаниями ДНК. Вышесказанное объясняет, почему малоновому диальдегиду приписывается роль мутагенного, генотоксического и канцерогенного соединения [53]. Окислительный стресс может быть вызван повышенной активностью окислительных процессов, низкой эффективностью защитных систем или их комбинацией, что имеет важные патофизиологические последствия.

Имеются доказательства, что как прооксидантные, так и антиоксидантные процессы значительно повреждены при шизофрении [47, 116].

В плазме крови хронически больных шизофренией и у больных ПЭШ были установлены более высокие концентрации продуктов, дающих положительную реакцию с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-продукты), в частности малоновый диальдегид, по сравнению со здоровыми лицами. Уровень этих соединений коррелировал с тяжестью заболевания [23] при этом изменения были более выраженными у больных ПЭШ. В работе S.P.Mahadik и соавт. [76] у больных ПЭШ по сравнению с контролем также было выявлено достоверное увеличение концентрации

ТБК-продуктов в плазме крови, что сопровождалось сниженной активностью глутатион-пероксидазы эритроцитов – фермента антиоксидантной защиты. Авторы считают, что окислительный стресс имеет место на самых ранних стадиях начала заболевания.

Противоположные результаты были установлены в работе Scottish Schizophrenia Research Group [94]. В этой работе у больных ПЭШ и здоровых добровольцев определяли уровни липидных пероксидов плазмы, холестерина сыворотки, витамина Е и витамина А. Сотрудниками этой группы не было выявлено достоверных различий в концентрации липидных пероксидов и витамина А и отношении витамин Е/холестерин между больными ПЭШ и здоровыми лицами; однако уровень витамина Е у больных ПЭШ был ниже, чем у здоровых лиц. У больных ПЭШ также не было выявлено достоверных изменений в концентрации МДА по сравнению со здоровыми лицами [14].

Считается, что у больных шизофренией имеются нарушения в системе антиоксидантов.

Восстановленный глутатион (GSH) является главным низкомолекулярным антиоксидантом клеток и жидкостей организма, главным резервом цистеина в клетке и веществом, высвобождающимся из клетки при окислительном стрессе. Структура восстановленного глутатиона предопределяет его многогранные химические свойства. В частности, он – прекрасный восстановитель, что позволяет ему взаимодействовать с различными классами свободных радикалов, с липидными пероксидами, дисульфидами и другими соединениями, отдавая им атом водорода. Помимо этого, GSH, играет важную роль, являясь субстратом или ко-субстратом многих ферментов, в том числе и антиоксидантных [53].

При взаимодействии GSH со свободными радикалами, пероксидами или дисульфидами образуется окисленный глутатион (GSSG). Глутатионредуктаза с использованием НАДФН восстанавливает окисленный глутатион (GSSG) в восстановленный глутатион (GSH). Нарастание внутриклеточной концентрации GSSG указывает на усиление токсических, свободно-радикальных процессов в клетке, что может вызвать самые негативные последствия из-за нарушения конформации или активности SH-содержащих белков.

При функционировании головного мозга генерируются значительные концентрации свободных радикалов, и действие глутатиона направлено на поддержание уровня свободных радикалов на физиологическом уровне. У больных ПЭШ и биполярным расстройством был выявлен достоверно сниженный уровень GSH [86]. Используя магнито-резонансную спектроскопию, S.J.Wood и соавт. [112] установили, что у больных ПЭШ концентрация глутатиона в височных долях головного мозга была достоверно, на 22%, выше, чем у здоровых лиц. Авторы высказывают предположение, что значительное повы-

шение уровня глутатиона у больных ПЭШ является ответом на активацию свободно-радикальных реакций в головном мозге, что поддерживает мнение о вовлеченности глутатиона в патофизиологические механизмы шизофрении.

У больных ПЭШ был установлен достоверно сниженный уровень антиоксидантов крови – альбумина и билирубина, что подтверждает гипотезу о нарушении уровня антиоксидантов у больных шизофренией [84].

Значительное число работ посвящено исследованию состояния ферментов антиоксидантной защиты у больных шизофренией [86]. При этом основное внимание уделялось изучению активности этих энзимов в эритроцитах, так как все они – супероксиддисмутаза (СОД), глутатион-пероксидаза и каталаза – экспрессируются в эритроцитах, а последние легко получить в достаточном количестве.

Большинство исследователей установили повышенный уровень активности СОД, одного и основных ферментов антиоксидантной защиты в эритроцитах хронически больных по сравнению с нормой, тогда как другие исследователи различий не обнаружили. Однако в эритроцитах больных ПЭШ активность СОД была достоверно снижена. В эритроцитах больных ПЭШ активность двух других антиоксидантных ферментов – глутатионпероксидазы и каталазы – была такой же, как у здоровых лиц [86].

Эффективная антиоксидантная защита достигается при кооперативном действии всех трех антиоксидантных ферментов. Поэтому представляло бы интерес одновременное определение всех трех ферментов у одних и тех же больных. Однако в литературе опубликована только одна работа по определению активности всех трех ферментов антиоксидантной защиты в эритроцитах хронически больных шизофренией и здоровом контроле [76]. В этом исследовании было выявлено достоверное повышение активности СОД, тогда как активность глутатионпероксидазы была не изменена, а активность каталазы была достоверно снижена. Последнее позволяет предположить снижение защитных функций от повреждающего действия гидроксильных радикалов в отношении липидов мембран в связи с неэффективной нейтрализацией H_2O_2 . Несколько иные данные были получены теми же авторами при исследовании ферментативного антиоксидантного статуса у больных ПЭШ. Было установлено, что в эритроцитах таких больных активность СОД была достоверно снижена, активность глутатион-пероксидазы – не изменялась, а активность каталазы – ниже по сравнению со здоровым контролем.

Эндогенная интоксикация. В 2000 году М.Г.Узбеков и Э.Ю.Мисионжник [14] выдвинули и в дальнейшем развили [13, 14, 97, 104, 105] гипотезу о неспецифическом синдроме эндогенной интоксикации как интегральном компоненте патогенеза психических расстройств, в том числе и шизофрении.

Эндогенная интоксикация – это патофизиологический процесс, который характеризуется образованием и накоплением в тканях и жидкостях организма различных соединений и метаболитов в избыточных концентрациях или формах, не свойственных нормальному метаболизму [14].

Эндогенные токсины, являясь следствием воздействия известного или неизвестного этиологического фактора или факторов, во многом определяют клиническое течение и исход основного заболевания. Однако, не поддающееся учету число веществ эндогенного происхождения, обладающих токсическими свойствами, и многообразие точек приложения их повреждающего действия определяют 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.

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 уделялось и уделяется недостаточное внимание.

Нарушение обмена моноаминов, изменение активности моноаминоксидазы и аминоксидазы, активация свободно-радикальных реакций и процессов перекисного окисления липидов, нарастание концентрации средних молекул, нарушение функциональных свойств альбумина и другие вносят вклад в развитие эндогенной интоксикации и повреждение гомеостаза. Таким образом, можно полагать и наш опыт подтверждает, что многие биологические тесты (биохимические, биофизические и другие) могут служить биологическими маркерами психических заболеваний.

Средние молекулы представляют собой фракцию различных соединений плазмы крови с молекулярным весом от 300 до 5000–6000 Дальтон. Показано, что средние молекулы проявляют свое токсическое действие в значительно более низких концентрациях, чем мочевины, мочевая кислота, ароматические амины и другие соединения. Следует иметь в виду, что средние молекулы в плазме крови отражают процессы катаболизма, а при патологических состояниях отражают процессы деструкции, которые имеют место в клетках организма.

Средние молекулы являются интегральным параметром выраженности эндотоксикоза. У больных

первого эпизода шизофрении было отмечено более чем двукратное (на 124%, 26 больных) повышение уровня средних молекул [17, 104]. Достоверное повышение уровня средних молекул (на 86%, 43 пациента) было отмечено у больных тревожной депрессией [13, 105]. Можно полагать, что развитие психической патологии сопровождается активацией катаболических процессов, что способствует повышению концентрации различных компонентов фракции средних молекул в крови. Многие компоненты этой фракции проявляют нейротоксические свойства и ингибируют различные метаболические и физиологические процессы. При помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии у больных хронической параноидной шизофренией были установлены качественные (появление двух дополнительных фракций по сравнению с нормой) и количественные изменения профиля фракции средних молекул. Проведение плазмафереза приводило к улучшению психического статуса пациентов, что сопровождалось исчезновением дополнительных фракций [20]. Проведенная антидепрессивная терапия способствовала улучшению состояния больных тревожной депрессией, что сопровождалось снижением уровня средних молекул [13, 105]. Наши предварительные данные показали, что терапия больных первого эпизода шизофрении рисперидоном сопровождалась снижением уровня средних молекул.

Таким образом, определение уровня средних молекул является в достаточной мере адекватным параметром, отражающим выраженность эндотоксикоза, и их уровень может служить прогностическим биомаркером.

Моноаминоксидаза. В проблеме эндотоксикоза особое место занимает моноаминоксидаза (МАО). Этот фермент связан с дезаминированием нейромедиаторов – моноаминов – катехол- и индол-аминов и отражает состояние моноаминергических нейромедиаторных систем.

Было показано, что у больных хронической шизофренией [9], первым эпизодом шизофрении [17], тревожной депрессией [13] активность МАО тромбоцитов была повышена на 100 и более процентов. Как указывается в литературе [96], активность МАО тромбоцитов может отражать активность МАО в головном мозге.

Явления, связанные с повышением активности МАО, могут рассматриваться с нескольких точек зрения. Во-первых, это указывает на нарушение обмена нейромедиаторных моноаминов. МАО, обладая различным сродством к моноаминам – серотонину, норадреналину и дофамину – дезаминирует их с различной скоростью. Исходя из этого можно полагать, что у больных с психической патологией может измениться не только их абсолютная концентрация, но, самое главное, изменится баланс между этими нейромедиаторными моноаминами, присущий

нормальному организму. Во-вторых, MAO является интегральным компонентом наружной митохондриальной мембраны. Нарушение активности этого фермента при психической патологии указывает на повреждение мембранных структур и появление в крови различных токсических продуктов, что вносит вклад в развитие эндогенной интоксикации. В-третьих, повышение активности MAO сопровождается увеличением продукции перекиси водорода. Известно, что перекись водорода, образующаяся в реакциях дезаминирования, катализируемых MAO (через реакцию Фентона), является основным источником свободных радикалов в головном мозге [26]. Следовательно, увеличение активности MAO при психической патологии активирует свободно-радикальные реакции и процессы перекисного окисления липидов.

Соответствующая антипсихотическая терапия больных хронической шизофренией [9] и антидепрессивная терапия больных тревожной депрессией [13] сопровождалась достоверным снижением активности MAO тромбоцитов. Наши предварительные данные указывают, что антипсихотическая терапия больных первого эпизода шизофрении также сопровождалась снижением активности моноаминоксидазы. Эти данные дают полное основание использовать активность MAO тромбоцитов в качестве биомаркера для оценки эффективности проводимой психотерапии.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ). Большой вклад в развитие эндотоксикоза вносят процессы, ведущие к образованию свободных радикалов и инициируемые ими процессы перекисного окисления липидов. Этой проблеме посвящено большое количество оригинальных статей, обзоров и монографий [например, 53].

Основными источниками свободных радикалов считаются четыре: 1) перенос электронов в цепи терминального окисления, 2) перекисное окисление жирных кислот, 3) реакции, катализируемые цитохромами P-450, и 4) фагоцитирующие клетки.

Все три основных класса биологических макромолекул – липиды, нуклеиновые кислоты и белки – чувствительны к свободно-радикальной атаке.

Для оценки интенсивности процессов ПОЛ используются различные методы. Определение самих свободных радикалов является чрезвычайно сложной процедурой, что даже в чистых биохимических исследованиях встречается редко. Поэтому эти процессы оцениваются при помощи косвенных параметров, например, по активности ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы или каталазы, или по уровню промежуточных и конечных продуктов окисления липидов, например, малонового альдегида (конечный продукт ПОЛ) или диеновых конъюгатов.

В плазме крови больных с приступообразной шизофренией с различными психопатологиче-

скими синдромами, резистентными к психофармакотерапии, было выявлено достоверное повышение уровня малонового диальдегида (почти на 50%) по сравнению со здоровыми контролями. После проведения нескольких сеансов плазмафереза у больных наступала ремиссия, психопатологические расстройства исчезали, и это сопровождалось достоверным снижением содержания малонового диальдегида в плазме [15]. Однако, у больных первого эпизода шизофрении концентрация малонового диальдегида была в пределах контрольных величин [17]. И это при том, что у таких больных были резко повышены активность MAO тромбоцитов и концентрация средних молекул в крови. Можно полагать, что примененный метод не обладает достаточной чувствительностью

За последние 5–7 лет в литературе сложилось мнение, что для объективизации выводов о состоянии свободно-радикальных процессов в организме необходимо проводить одновременное определение как содержания низкомолекулярных продуктов перекисного окисления липидов, так и активности антиоксидантных ферментов. Нормализация этих параметров свидетельствует о нормализации метаболизма, и они могут быть использованы в качестве биомаркеров эффективности проводимых вмешательств [116]. Однако полученные нами результаты указывают, что к таким выводам надо относиться с осторожностью. Нами было проведено исследование активности каталазы (антиоксидантный фермент) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) эритроцитов у больных хронической шизофренией [7, 64]. В реакции, катализируемой Г-6-ФД, образуется восстановленный НАДФ, который абсолютно необходим всем биосинтетическим процессам, протекающим в организме. У больных до начала терапии была достоверно повышена активность каталазы и снижена активность Г-6-ФД. После проведенной фармакотерапии традиционными антипсихотиками на фоне ремиссии активность каталазы у больных нормализовалась, что указывает на нормализацию свободно-радикальных реакций и восстановление антиоксидантной защиты. Однако на фоне ремиссии активность Г-6-ФД продолжала снижаться. Это указывает на то, что, несмотря на ремиссию больных и улучшение психического статуса, глубинные, базовые процессы продолжают оставаться поврежденными

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 [5, 6]. Уникальной способностью к комплексообразованию обладает сывороточный альбумин. Для оценки функциональных свойств альбумина был использован уникальный флуоресцентный метод, позволя-

ющий определить связывающую способность альбумина. Метод основан на использовании нового флуоресцентного зонда К-35. Альбумин является единственным белком сыворотки крови, с которым специфически связывается зонд К-35. В цельной сыворотке определялись так называемая «эффективная концентрация альбумина» (ЭКА) и общая концентрация альбумина (ОКА). На основании этих параметров вычислялся специфический коэффициент связывающей способности альбумина, так называемый «резерв связывания альбумина» (РСА): $РСА = ЭКА / ОКА \times 100\%$. РСА – это часть (в %) связывающих центров альбумина сыворотки или плазмы, которые не заняты токсическими метаболитами. Величины ЭКА и РСА отражают функциональное состояние молекул альбумина. Снижение этих величин указывает на повреждение молекул альбумина [14, 51], нарушения его транспортной и детоксицирующей функции и нарастание эндогенной интоксикации.

Исследование физико-химических свойств альбумина у больных хронической шизофренией выявило достоверное нарушение функциональных свойств его молекулы [16, 17]. Такие же нарушения функциональных свойств альбумина были выявлены у больных тревожной депрессией [13].

При использовании стационарной флуориметрии нами не было выявлено достоверных различий в функциональных свойствах альбумина сыворотки (ЭКА и РСА) между больными первого эпизода шизофрении и здоровыми добровольцами. Однако предварительные исследования показали, что достоверные конформационные нарушения в молекуле альбумина у больных ПЭШ обнаруживаются при использовании высокочувствительного метода импульсной флуоресцентной спектроскопии с субнаносекундным разрешением [4]. Эти данные свидетельствуют о том, что уже у больных первого эпизода шизофрении имеются конформационные нарушения молекулы альбумина, но они могут быть обнаружены только высокочувствительными, высокотехнологичными методами.

Использование флуоресцентного зонда К-35 и импульсной флуоресцентной спектроскопии с субнаносекундным разрешением позволило выявить изменения в свойствах 3-х связывающих центров альбумина у больных тоскливой депрессией по сравнению со свойствами альбуминовых центров у здоровых лиц. Эти изменения указывают, что при тоскливой депрессии изменена конформация молекулы альбумина, что может отражаться на функциональном состоянии этого белка. Кроме того, можно полагать, что состояние связывающих центров альбумина может служить биомаркером, по крайней мере, эффективности проводимой фармакотерапии [12].

Таким образом, разработанный нами подход позволяет дать интегральную картину выраженности эндогенной интоксикации и состояния нейрохимического гомеостаза у больных первого эпизода

шизофрении, различных типов депрессий и хронической шизофрении и в сочетании с клиническими данными, может способствовать объективизации оценки эффективности психофармакотерапии.

Моноаминергические системы. Нейрохимическая визуализация мозга с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) может дать нам информацию о состоянии рецепторов и нейромедиаторов, таких как дофамин, что является принципиально важным для понимания природы психозов.

ПЭТ подходы были использованы для оценки роли 5-НТ2 рецепторов в патофизиологии шизофрении. Например, недавние ПЭТ исследования с использованием альтансерина (altanserin) показали снижение плотности 5-НТ2 рецепторов у 14 лиц, никогда не получавших антипсихотической терапии, которые рассматривались как лица с ультравысоким риском развития психоза [63]. В этой группе лица, находившиеся в поздней продромальной фазе, имели более низкую плотность 5-НТ2 рецепторов, чем те лица, которые находились на ранних стадиях продромальной фазы. Меньшая плотность 5-НТ2 рецепторов служила прогностическим признаком для тех, у кого позднее развился психоз. Однако это исследование было проведено на небольшой выборке больных. В то же время D. Erritzoe и соавт. [42] выявили, что в хвостатом ядре у больных ПЭШ связывание альтансерина было достоверно выше, чем у здоровых лиц.

Представляется, что проведение такого типа исследований на большой и диагностически более четкой когорте будет способствовать лучшему пониманию роли серотонинергической системы в развитии психозов. Это в свою очередь явится стимулом для разработки предположений, что серотонинергические агенты могут явиться дополнительными средствами для лечения ранней фазы психозов. Недавние исследования показали положительный эффект такой стратегии лечения [36].

У больных ПЭШ был исследован ответ тромбоцитов на серотонинергическую активацию [87]. Этот процесс оценивали по секреции плотных гранул тромбоцитов на воздействие серотонином. У здоровых лиц в контроле происходило резкое усиление секреции. Больные ПЭШ показывали умеренное усиление секреции. Замедленная реакция секреции плотных гранул на воздействие серотонином была характерна для больных ПЭШ. Это указывает на меньшую чувствительность рецепторов у больных ПЭШ на серотонинергическую стимуляцию, что может явиться дополнительным дифференциально-диагностическим критерием или маркером эффективности фармакотерапии.

V. Arranz и соавт. [22] исследовали тромбоцитарные 5-НТ2 рецептор- связывающие центры и концентрацию инозитол-1,4,5-трифосфата (ИТФ) в тромбоцитах больных ПЭШ с целью выявления

респондеров в отношении терапии оланзапином. У больных ПЭШ – респондеров в отношении этого нейрореплептика до лечения число 5-HT₂ рецепторов и концентрация ИТФ были ниже, чем у нонреспондеров. Фоновые величины 5-HT₂рецепторов и ИТФ достоверно прогнозировали улучшение негативной симптоматики через 6 недель терапии.

Ж.К.Хsiao и соавт. [60] у 50 больных шизофренией, не получавших антипсихотической терапии, и у 33 добровольцев исследовали содержание гомованиллина и 5-оксииндолуксусной кислот и метоксифенилгликоля – основных метаболитов, соответственно, дофамина, серотонина и норадреналина. Полученные данные поддерживают гипотезу о том, что взаимодействие между моноаминергическими системами у больных шизофренией нарушено и что антипсихотическая терапия может влиять на функциональный баланс между различными моноаминергическими нейромедиаторами. R.S.Kahn и соавт. [66] указывают, что у больных ПЭШ нарушен баланс между дофаминергической и серотонинергической системами. Одновременное исследование состояния этих двух систем при шизофрении является более информативным, чем раздельное изучение этих систем.

Литературные данные указывают на тесную взаимосвязь между дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторными системами в патогенетических механизмах шизофрении. Авторы подчеркивают, что эти системы реагируют на антипсихотическую терапию и что некоторые параметры этих систем (уровень диоксифенилуксусной кислоты, дофаминовый транспортер и серотониновый транспортер, отношение дофамин/норадреналин) могут служить биомаркерами для дифференциально-диагностических целей [31].

Генетические исследования. В отношении шизофрении значимость генетических причин обозначают величинами вплоть до 80% [100]. Полигенное детерминирование предрасположенности к эндогенной психической патологии не подлежит сомнению и шизофрения относится к типичным многофакторным заболеваниям, развитие которого является следствием комбинации межгенных и гено-средовых влияний и взаимодействий [3, 19, 43, 89, 106].

Как исходные попытки прямого определения генных вариаций, так и современное состояние молекулярно-генетических исследований самым тесным образом связаны с успехами в сфере развития технологий. В течение нескольких десятилетий было опубликовано большое количество работ, демонстрирующих связь между шизофренией и генетическими факторами риска. Так, было протестировано более 800 генов на предмет ассоциации с риском развития шизофрении [55, 50].

В одном из последних обзоров M.S.Farrell и соавт. [46], посвященном генам-кандидатам при шизоф-

рении, представлены 25 «исторических» генов-кандидатов, в том числе таких, как COMT, DISC1, DTNBP1, NRG1 и некоторые другие. Достижения молекулярной генетики обуславливают применение системного подхода с целью создания более адекватных построений, описывающих как патогенез психического заболевания, так и закономерности работы ЦНС в физиологических и патологических условиях. Поиск генов-кандидатов, прежде всего, направлен на исследование генов, которые кодируют белки, связанные с патогенетически значимыми процессами в рамках существующих и новых гипотез.

Ген DISC («Disrupted In Schizophrenia», «ген, нарушенный при шизофрении»), название непосредственно гена, уже само подчеркивает его вовлеченность в этиологию заболевания. Впервые этот ген был картирован 25 лет назад в исследовании, проведенном на основании выявленной мутации в 4 поколениях шотландской семьи, члены которой страдали шизофренией [28, 35]. Этот ген играет важную роль в нейрональной регуляции, развитии мозга и нейрокогниции [79]. Содержание мутации состоит в транслокации генетического материала между локусами хромосом 1q42.1 и 11q14.3. Двойная спираль на указанном фрагменте хромосомы 1 содержит 2 антипараллельных, частично перекрывающихся гена DISC1 и DISC2. Размер гена DISC1 оценивается в 300 тыс. оснований. В дальнейшем было установлено, что как минимум 4 варианта гена с нарушениями между экзонами 1 и 9 ассоциированы с шизофренией и шизоаффективным расстройством [58].

Ген RGS4, расположенный на хромосоме 1q21_q22, регулирует G-протеин-опосредованную передачу сигналов с помощью нейромедиаторов, таких как дофамин или глутамат. Была показана измененная экспрессия гена в префронтальной коре больных шизофренией, ассоциация этого гена с шизофренией в дальнейшем нашла подтверждение и в других исследованиях [81].

Ген DTNBP1 дистробревинсвязывающего белка (dystrobrevin-binding protein) – локализован в локусе 22.3 короткого плеча 6-й хромосомы. Были исследованы однонуклеотидные полиморфизмы в этом гене (single nucleotide polymorphism, SNP) на предмет их ассоциации с заболеванием и клиническими проявлениями [98, 109].

Ген нейрегулин 1 (NRG1) расположен на 8p22_p11 и принадлежит к семейству генов с широким диапазоном функций в центральной нервной системе, связанных с нейроразвитием и экспрессией нейромедиаторных рецепторов, связь данного гена с шизофренией нашла подтверждение в ряде работ [110].

Представляет особый интерес G72/G30, расположенный на хромосоме 13q14_q32, который неоднократно был подтвержден на роль гена-кандидата шизофрении. Впервые этот локус был изучен

I.Chumakov и соавт. [34] и были найдены ассоциации во французской, канадской и русской популяциях с двумя новыми генами G72 и G30, которые перекрываются, но транскрибируются в противоположных направлениях. Ген G72 экспрессируется в амигдале и некоторых других структурах мозга. Эксперименты с трансфекцией этим геном дрожжевых клеток позволили идентифицировать наличие ферментной активности и уточнить функцию белка, который оказался оксидазой D-аминокислот (DAO). В ЦНС этот фермент метаболизирует D-серин, наряду с глицином являющийся мощным аллостерическим активатором глутаматных рецепторов NMDA-типа [1]. У больных шизофренией в структуре ДНК, кодирующей оксидазу D-аминокислот, выявлено 4 маркера. Возможно, что генетические anomalies этого фермента у пациентов обуславливают повышенную активацию NMDA-рецепторов, приводя к формированию заболевания. Необходимо отметить наличие некоторых различий в результатах, полученных разными группами, которые, возможно, имеют отношение к генетическим особенностям больных шизофренией разных национальностей, однако этот аспект в работе I.Chumakov и соавт. [34] не исследовался. В связи с тем, что при ко-инкубации G72 и DAO *in vitro* наблюдается увеличение активности DAO, в дальнейшем этот ген G72 также получил название активатора оксидазы D-аминокислот (DAOA). Последующие исследования подтвердили ассоциацию DAOA с шизофренией в других популяционных исследованиях [107].

Ген АКТ1 расположен на хромосоме 14q32 и кодирует внутриклеточный фермент АКТ1 (изоформа протеинкиназы В), которая принимает участие в регуляции большого количества клеточных функций, связанных с клеточной пролиферацией, клеточным циклом и апоптозом [39]. Важность АКТ1 для патогенеза эндогенных психических расстройств обусловлена участием данного белка в сигнальных путях серотонина, дофамина, BDNF, NGF, а также ингибированием киназы гликогенсинтазы β (GSK-3 β) [8]. Снижение экспрессии АКТ1, выявленное в постмортальных образцах головного мозга больных шизофренией, как полагают, способно существенно изменить нейротрансмиссию и нейрогенез [39].

К числу генов-кандидатов, определяющих предрасположенность к шизофрении, отнесен и ген фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназы тип 2 альфа (PIP5K2A) [92]. Он расположен на хромосоме 10p (10p12) в районе, сцепленном с шизофренией [73]. Фермент PIP5K2A катализирует фосфорилирование фосфатидилинозитол-5-фосфата в 4-м положении инозитольного кольца с образованием фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата (PIP2), важной фосфоинозитидной сигнальной молекулы. Ассоциация единичного нуклеотидного полиморфного варианта rs10828317 гена PIP5K2A с шизофренией была выявлена S.Schwab и соавт. [92] в немецкой

выборке, состоявшей из 65 семей. Эти результаты были подтверждены в голландской, китайской, российской и других популяциях [18, 24, 57]. Полиморфный вариант rs10828317 расположен в экзоне 7 и вызывает несинонимичную аминокислотную замену аспарагина на серин в PIP5K2A белке, приводя к образованию мутантной формы (N251S)-PIP5K2A. Были проведены исследования функциональной регуляции нейрональной PIP5K2A киназой и ее мутантной формой (N251S)-PIP5K2A, ассоциированной с шизофренией нейрональных KCNQ калиевых каналов, отвечающих за стабильность потенциала покоя нейронов, и глутаматных EAAT3 транспортеров, предотвращающих нейротоксический эффект [48]. Эти результаты указывают на активацию PIP5K2A киназой нейрональных калиевых KCNQ каналов. Мутация (N251S)-PIP5K2A, ассоциированная с шизофренией, нарушая функциональную регуляцию нейрональных калиевых KCNQ каналов, приводит к изменению дофаминергической нейротрансмиссии при шизофрении.

Большинство ассоциативных исследований в регионе хромосомы 22q11 были связаны с геном COMT, участвующим в катаболизме дофамина [91].

Ген нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) считается одним из основных генов-кандидатов, связанных с развитием шизофрении. BDNF вовлечен в нейрональное развитие, дифференцировку и пластичность. При поиске ассоциации гена BDNF с заболеванием обычно исследуют функциональный однонуклеотидный полиморфизм, который приводит к замене аминокислоты валина на метионин в 66 кодоне Val66Met [3, 101]. Вероятнее всего, данный полиморфизм не следует рассматривать непосредственно как фактор риска, определяющий развитие шизофрении, а в большей степени этот полиморфизм модулирует клинические проявления заболевания, включая возраст начала, симптомы, терапевтический ответ, нейрокогнитивные функции и морфологию мозга [82].

Одним из основных подходов к выявлению генетической компоненты мультифакторных заболеваний являются широкогеномные ассоциативные исследования (GWAS, genome wide associations studies). Все маркеры, выявляемые в GWAS или полногеномном анализе сцепления (GWLS), требуют репликации на независимых выборках. На настоящий момент по данным базы опубликованных полногеномных ассоциативных исследований, поддерживаемой Национальным институтом изучения генома человека США (NHGRI), опубликовано более 30 широкогеномных исследований шизофрении [108]. В этих работах выявлено более 130 однонуклеотидных маркеров, высокодостоверно ассоциированных с заболеванием.

Одной из проблем интерпретации и применения результатов ассоциативных исследований является популяционная специфичность ассоциаций ген-признак. Проблема заключается в том, что устой-

чивые сочетания генетических вариантов (как правило, распространенных вариантов полиморфизма), лежащие в основе развития комплексных мультифакторных заболеваний человека, формируются в контексте структуры генофонда и неравновесия по сцеплению, сложившихся в конкретной популяции в ходе действия микроэволюционных факторов [11]. Подавляющее большинство GWAS по шизофрении, проведено на европеоидных популяциях. Из 31 опубликованного широкогеномного исследования шизофрении 24 проведены только на европеоидах, одна работа – на афроамериканцах в сравнении с белыми американцами и шесть – на популяциях монголоидов Восточной Азии (китайцах и японцах). Представляет интерес исследование В.А. Степанова и соавт. [10], в котором был проведен репликативный анализ ассоциаций 15 SNP в области 14 генов, ранее выявленных в широкогеномных исследованиях, с шизофренией в казахской популяции. Обнаружена ассоциация ранней шизофрении с маркерами трех генов (VRK2, KCNB2 и CPVL). Ассоциация rs2312147 гена VRK2 с шизофренией ранее была также реплицирована у китайцев, что позволяет авторам рассматривать этот маркер как вероятный расо-специфичный.

Широкогеномные ассоциативные исследования проводятся в рамках идеологии позиционного картирования и не подразумевают функциональной взаимосвязи ассоциированного маркера с биологическими процессами, лежащими в основе заболевания. Тем не менее, в регионе, маркируемом ассоциированным полиморфным участком, должны находиться гены или регуляторные структуры, вовлеченные в метаболические, биохимические или гомеостатические системы, нарушения которых приводят к развитию болезни.

В настоящее время в области генетических исследований существует общая тенденция ухода от изучения отдельных генов и белков. Новые направления исследований – это системный анализ коэкспрессированных генных сетей или генных продуктов, метаболических путей, исследования общегеномных эпигенетических моделей, изучение специфических условий среды с их патогенными и защитными эффектами.

Обзор был частично поддержан грантом МНТЦ #3156 (М.Г.Узбеков) и грантом РНФ 14-15-00480 (С.А.Иванова).

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашов А.М. Перспективы генетики и фармакогенетики в психиатрии (часть I) // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2006. № 6. С. 3–8.
2. Голимбет В.Е. Генетика шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103, № 3. С. 58–67.
3. Голимбет В.Е., Коровайцева Г.И., Абрамова Л.И., Каспаров С.В., Уварова Л.Г. Связь полиморфного маркера Val66Met гена нейротрофического фактора головного мозга с шизофренией в русской популяции // Молекулярная биология. 2008. Т. 42. С. 599–603.
4. Грызунов Ю.А., Смолина Н.В., Добрецов Г.Е., Узбеков М.Г., Миссионник Э.Ю., Максимова Н.М., Курмышева Н.Я., Сырейщикова Т.И., Комар А.А. Конформационные изменения альбумина при психических расстройствах // Труды II Международной конференции «Современные информационные и телемедицинские технологии для здравоохранения». Минск, 2008. С. 158–163.
5. Грызунова Ю.А., Добрецова Г.Е. (Ред.). Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. М.: «Ириус», 1994. Книга 1. 226 с.
6. Грызунова Ю.А., Добрецова Г.Е. (Ред.). Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. М.: «ГЭОТАР», 1998. Книга 2. 439 с.
7. Иванова С.А., Смирнова Л.П., Щигорева Ю.Г., Бойко А.С., Семке А.В., Узбеков М.Г., Бохан Н.А. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и каталазы в эритроцитах больных шизофренией в динамике фармакотерапии традиционными антипсихотиками // Нейрохимия. 2014. Т. 31. С. 79–83.
8. Иванова С.А., Лосенков И.С., Бохан Н.А. Роль киназы гликогенсинтазы-3β в патогенезе психических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114, № 6. С. 93–100.
9. Мосолов С.Н., Узбеков М.Г., Сайкин М.А., Миссионник Э.Ю., Цукарзи Э.Э., Молодецких А.В. Применение внутривенной низкоинтенсивной гелий-неоновой лазеротерапии и изменение ряда биохимических параметров у резистентных к психофармакотерапии больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 1999. Т. 9, № 3. С. 49–56.
10. Степанов В.А., Бочарова А.В., Садуакасова К.З. Репликативное исследование подверженности шизофрении с ранним началом у казахов // Генетика. 2015. Т. 51. С. 227–235.
11. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина // Acta Naturae. 2010. Т. 2. С. 18–34.
12. Сырейщикова Т.И., Смолина Н.В., Узбеков М.Г., Добрецов Г.Е., Калинина В.В., Крюков В.В., Антипова О.С., Емельянова И.Н., Краснов В.Н. Нарушение конформации альбумина сыворотки у больных меланхолической депрессией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, Вып. 1. С. 56–59.
13. Узбеков М.Г., Максимова Н.М., Миссионник Э.Ю., Вертоградова О.П. Динамика биохимических показателей у больных тревожной депрессией при терапии серотонинергическими антидепрессантами с различным механизмом действия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108. С. 38–43.
14. Узбеков М.Г., Миссионник Э.Ю. Неспецифический синдром эндогенной интоксикации как интегральный компонент патогенеза психических расстройств // Российский психиатрический журнал. 2000. Вып. 4. С. 56–65.
15. Узбеков М.Г., Миссионник Э.Ю., Малин Д.И., Недува А.А. Изменение уровня средних молекул и некоторых других биохимических показателей у больных эндогенными психозами при проведении плазмафереза // Социальная и клиническая психиатрия. 1997. Т. 7, № 3. С. 93–99.
16. Узбеков М.Г., Миссионник Э.Ю., Молодецких А.В., Грызунов Ю.А., Комарова М.Н., Сырейщикова Т.И., Якименко М.Н. Биохимические изменения связывающих центров альбумина крови больных шизофренией // Нейрохимия. 1998. Т. 15. С. 215–216.
17. Узбеков М.Г., Миссионник Э.Ю., Шмуклер А.Б., Гурович И.Я., Грызунов Ю.А., Смолина Н.В., Калинина В.В., Соколова Т.Н., Москвитина Т.А., Шевченко В.А. Нарушение активности моноаминоксидазы и показателей эндогенной интоксикации больных с первым эпизодом шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. С. 173–178.
18. Федоренко О.Ю., Рудиков Е.В., Гаврилова В.А., Боярко Е.Г., Семке А.В., Иванова С.А. Ассоциация (N251S)-PIP5K2A с расстройствами шизофренического спектра: исследование русской популяции Сибири // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 5. С. 52–55.
19. Хоменко Н.В. Генетические и средовые факторы в развитии шизофрении // Мед. журнал. 2012. № 2. С. 15–18.
20. Шихов С.Н., Узбеков М.Г., Малин Д.И. Изменения спектра «средних молекул» у больных депрессивными расстройствами при проведении плазмафереза // Материалы 13-го съезда психиатров России. 2000. С. 373–374.
21. Alawieh A., Zaraket F., Li J., Mondello S., Nokkari A., Razafsha M. Systems biology, bioinformatics and biomarkers in neuropsychiatry // Front. Neurosci. 2012. doi: 10.3389/fnins.2012.00187
22. Arranz B., Rosel P., San L., Ramirez N., Duenas R.M., Salavert J., Centeno M., del Moral E. Low baseline serotonin-2A receptors predict clinical response to olanzapine in first-episode schizophrenic patients

- // Psychiatry Res. 2007. Vol. 153. P. 103–109.
23. Arvindakshan M., Sitasawad S., Debsikdar V., Ghate M., Evans D., Horrobin D.F. Essential polyunsaturated fatty acid and lipid peroxide levels in never-medicated and medicated schizophrenia patients // *Biol. Psychiatry*. 2003. Vol. 53. P. 56–64.
 24. Bakker S.C., Hoogendoorn M.L., Hendriks J. The PIP5K2A and RGS4 genes are differentially associated with deficit and non-deficit schizophrenia // *Genes Brain Behav.* 2007. Vol. 6. P. 113–119.
 25. Basoglu C., Cetin M., Oner O., Ebrinc S., Semiz U.B., Kandilcioglu H., Silit E., Kizilkaya E. Comparison of right thalamus and temporal cortex metabolite levels of drug-naïve first-episode psychotic and chronic schizophrenia in-patients // *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2006. Vol. 17. P. 1–8.
 26. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures // *Physiol. Rev.* 1998. Vol. 78. P. 547–581.
 27. Bertolino A., Callicott J.H., Elman I. Regionally specific neuronal pathology in untreated patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study // *Biol. Psychiatry*. 1998. Vol. 43. P. 641–648.
 28. Blackwood D.H., Fordyce A., Walker M.T., St Clair D.M., Porteous D.J., Muir W.J. Schizophrenia and affective disorders – cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. Vol. 69. P. 428–433.
 29. Bustillo J.R., Lauriello J., Rowland L.M. Longitudinal follow-up of neurochemical changes during the first year of antipsychotic treatment in schizophrenia patients with minimal previous medication exposure // *Schizophrenia Res.* 2002. Vol. 58. P. 313–321.
 30. Cacabelos R., Hashimoto R., Takeda M. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011. Vol. 65. P. 3–19.
 31. Cai H.L., Fang P.F., Li H.D., Zhang X., Hu L., Yang W., Hy H.S. Abnormal plasma monoamine metabolism in schizophrenia and its correlation with clinical responses to risperidone treatment // *Psychiatry Res.* 2011. Vol. 188. P. 197–202.
 32. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia // *Neuropsychopharmacol.* 1988. Vol. 1. P. 179–186.
 33. Carlsson A., Waters N., Holm-Waters S. Interactions between monoamines, glutamate and GABA in schizophrenia: new evidence // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001. Vol. 41. P. 237–260.
 34. Chumakov I., Blumenfeld M., Guerassimenko O., Cavarec L., Palicio M., Abderrahim H. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99. P. 13675–13680.
 35. Clair D., Blackwood D., Muir W., Carothers A., Walker M., Spowart G. et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness // *Lancet*. 1990. Vol. 336. P. 13–16.
 36. Cornblatt B.A., Lencz T., Smith C.W. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 546–557.
 37. Coyle J.T., Tsai G. NMDA receptor function, neuroplasticity and the pathophysiology of schizophrenia // *Int. Rev. Neurobiol.* 2004. Vol. 59. P. 491–515.
 38. de la Fuente-Sandoval C., Leon-Ortiz P., Azcarraga M., Stephano S., Favila R., Diaz-Galvis L. Glutamate levels in the associative striatum before and after 4 weeks of antipsychotic treatment in first-episode psychosis: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study // *JAMA Psychiatry*. 2013. Vol. 70. P. 1057–1066.
 39. Emami E.S., Hall D., Birnbaum M.J., Karayiorgou M., Gogos J.A. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia // *Nature Genetics*. 2004. Vol. 36. P. 131–137.
 40. Erhardt S., Blennow K., Nordin C., Skogh E., Lindstrom L.H., Engberg G. Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia // *Neurosci. Lett.* 2001. Vol. 313. P. 96–98.
 41. Erhardt S., Engberg G. Increased phasic activity of dopaminergic neurons in the rat ventral tegmental area following pharmacologically elevated levels of endogenous kynurenic acid // *Acta Physiol. Scand.* 2002. Vol. 175. P. 45–53.
 42. Erritzoe D., Talbot P., Frankle W.G., Abi-Dargham A. Positron emission tomography and single photon emission CT molecular imaging in schizophrenia // *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2003. Vol. 13. P. 817–832.
 43. Escudero I., Johnstone M. Genetics of schizophrenia // *Curr. Psychiatry Rep.* 2014. Vol. 16. P. 502.
 44. Evans D.R., Parikh V.V., Khan M.M. Red blood cell membrane essential fatty acid metabolism in early psychotic patients following antipsychotic drug treatment // *Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2003. Vol. 69. P. 393–399.
 45. Evans D.R., Parikh V.V., Khan M.M., Coussons C., Buckley P.F., Mahadik S.P. Red blood cell membrane essential fatty acid metabolism in early psychotic patients following antipsychotic drug treatment // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2003. Vol. 69. P. 393–399.
 46. Farrell M.S., Werge T., Sklar P., Owen M.J., Ophoff R.A., O'Donovan M.C., Corvin A., Cichon S., Sullivan P.F. Evaluating historical candidate genes for schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 2015. Vol. 20. P. 555–562.
 47. Fatow J., Buckley P., Miller B.J. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2013. Vol. 74. P. 400–409.
 48. Fedorenko O., Strutz-Seebohm N., Henrion U. et al. A schizophrenia-linked mutation in PIP5K2A fails to activate neuronal M-channels // *Psychopharmacology*. 2008. Vol. 199. P. 47–54.
 49. Fukuzako H., Fukuzako T., Hashiguchi T., Kodama S., Takigawa M., Fujimoto I. Changes in levels of phosphorus metabolites in temporal lobes of drug-naïve schizophrenic patients // *Am. J. Psychiatry*. 1999. Vol. 156. P. 1205–1208.
 50. Gogos J.A., Gerber D.J. Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions // *Trends in Pharmacological Sciences*. 2006. Vol. 27. P. 226–233.
 51. Gryzunov Yu.A., Syreyschikova T.I., Komarova M.N., Misionzhnik E.Y., Uzbekov M.G., Molodetsky A.V., Dobretsov G.E., Yakimenko M.N. Serum albumin binding sites properties in donors and schizophrenia patients: the study of fluorescent decay of the probe K-35 using synchrotron pulse excitation // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*. 2000. Vol. 448. Section A. P. 478–482.
 52. Guze B.H. Magnetic resonance spectroscopy. A technique for functional brain imaging // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1991. Vol. 48. P. 572–574.
 53. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2007. 851 p.
 54. Harrington M.G., Fonteh A.N., Biringir R.G. Prostaglandin D synthase isoforms from cerebrospinal fluid vary with brain pathology // *Dis. Markers*. 2006. Vol. 22. P. 73–82.
 55. Harrison P.J., Weinberger D.R. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence // *Mol. Psychiatry*. 2005. Vol. 10. P. 40–68.
 56. Hashimoto K., Engberg G., Shimizu E. Elevated glutamine/glutamate ratio in cerebrospinal fluid of first episode and drug naïve schizophrenic patients // *BMC Psychiatry*. 2005. Vol. 31. P. 55–64.
 57. He Z., Li Z., Shi Y. The PIP5K2A gene and schizophrenia in the Chinese population – a case-control study // *Schizophr Res.* 2007. Vol. 94. P. 359–365.
 58. Hodgkinson C.A., Goldman D., Jaeger J. Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1): association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 75. P. 862–872.
 59. Holmes E., Tsang T.M., Huang J.T.-J., Leweke F.M., Koethe D., Gerth C.W., Nolden B.M., Gross S., Schreiber D., Nicholson J.K., Bahn S. CSF metabolic profile in schizophrenia // *PLoS Medicine*. 2006. Vol. 3. P. 1420–1428.
 60. Hsiao J.K., Colison J., Bartko J.J., Doran A.R., Konicki P.E., Potter W.Z., Pickar D. Monoamine neurotransmitter interactions in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenics // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1993. Vol. 50. P. 606–614.
 61. Huang J.T.-J., Leweke F.M., Oxley D., Wang L., Harris N., Koethe D., Gerth C.W., Nolden B.M., Gross S., Schreiber D., Reed B., Bahn S. Disease biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with first-onset psychosis // *PLoS Medicine*. 2006. Vol. 3. P. 2145–2158.
 62. Huhner A.F., Biringir R.G., Amato H., Fonteh A.N., Harrington M.G. Protein analyses in human cerebrospinal fluid: Physiological aspects, current progress and future challenges // *Disease Markers*. 2006. Vol. 22. P. 2–26.
 63. Hurlmann R., Matusch A., Kuhn K.U. 5-HT 2A receptor density is decreased in the at-risk mental state // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2008. Vol. 195. P. 579–590.
 64. Ivanova S.A., Smirnova L.P., Shchigoreva Yu.G., Boiko A.S., Semke A.V., Uzbekov M.G., Bokhan N.A. The activities of glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase in the erythrocytes of schizophrenia patients subjected to the pharmacotherapy with traditional antipsychotic drugs // *Neurochem. J.* 2014. Vol. 8. P. 66–70.
 65. Jessen F., Scherk H., Traber F. Proton magnetic resonance spectroscopy in subjects at risk for schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2006. Vol. 87. P. 81–88.
 66. Kahn R.S., Davidson M., Knott P., Stern R.G., Apter S., Davis K.L. Effect of neuroleptic medication on cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations in schizophrenia. Serotonin-dopamine interactions as a target for treatment // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1993. Vol. 50. P. 599–605.
 67. Katila H., Hanninen K., Hurme M. Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 1999. Vol. 4. P. 179–185.
 68. Kim J.S., Kornhuber H.H., Schmid-Burgk W., Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis in schizophrenia // *Neurosci. Lett.* 1980. Vol. 20. P. 379–382.
 69. Kim Y.K., Kim L., Lee M.S. Relationship between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics // *Schizophr. Res.* 2000. Vol. 44. P. 165–175.

70. Kobeissy F., Alawieh A., Mondello S., Boustany R.-M., Gold N. Biomarkers in psychiatry: how close are we? // *Frontiers in Psychiatry*. 2013. Vol. 3. P. 114–115.
71. Kondziella D., Brenner E., Eyjolfsson E.M., Markinhuhta K.R., Carlsson M.L., Sonnewald U. Glial-neuronal interactions are impaired in the schizophrenia model of repeated MK801 exposure // *Neuropsychopharmacology*. 2006. Vol. 31. P. 1880–1887.
72. Lane H.Y., Chang Y.C., Liu Y.C. Sarcosine or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005. Vol. 62. P. 1196–1204.
73. Levinson D.F., Holmans P., Straub R.E. et al. Multicenter linkage study of schizophrenia candidate regions on chromosomes 5q, 6q, 10p, and 13q: schizophrenia linkage collaborative group III // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. Vol. 67, N 3. P. 652–663.
74. Linden D.E. The challenges and promise of neuroimaging in psychiatry // *Neuron*. 2012. Vol. 73. P. 8–22.
75. Madhavarao C.N., Arun P., Moffett J.R. Defective N-acetylaspartate catabolism reduces brain acetate levels and myelin lipid synthesis in Canavan's disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102. P. 5221–5226.
76. Mahadik S.P., Mukherjee S., Scheffer R. Elevated plasma lipid peroxides at the onset of nonaffective psychosis // *Biol. Psychiatry*. 1998. Vol. 43. P. 674–679.
77. Marx C.E., Jarskog L.F., Lauder J.M., Lieberman J.A., Gilmore B. Cytokine effects on cortical neurons MAP-2 immunoreactivity: implications for schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2001. Vol. 50. P. 743–749.
78. McEvoy J., Baillie R.A., Zhu H., Buckley P., Keshavan M.S., Nasrallah H.A. et al. Lipidomics reveals early metabolic changes in subjects with schizophrenia: effects of atypical antipsychotics // *PLoS One*. 2013. Vol. 8: e68717. doi: 10.1371/journal.pone.0068717
79. Millar J.K., Christie S., Anderson S. et al. Genomic structure and localisation within a linkage hotspot of disrupted in schizophrenia 1, a gene disrupted by a translocation segregating with schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 2001. Vol. 6. P. 173–178.
80. Miller B.J., Buckley P., Seabolt V.V., Mellor A., Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects // *Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 70. P. 663–671.
81. Morris D.W., Rodgers A., McGhee K.A., Schwaiger S., Scully P., Quinn J., Meagher D., Waddington J.L., Gill M., Corvin A.P. Confirming RGS4 as a susceptibility gene for schizophrenia // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2004. Vol. 125B. P. 50–53.
82. Notaras M., Hill R., van den Buuse M. A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. Vol. 51. P. 15–30.
83. Noto C., Ota V.K., Gouvea E.S., Rizzo L.B., Spinodola L.M., Honda P.H. Effects of risperidone on cytokine profile in drug-naïve first-episode psychosis // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 18. Doi:10.1093/ijnp/pyu042
84. Pae C.U., Paik I.H., Lee C., Lee S.J., Kim J.J., Lee C.U. Decreased plasma antioxidants in schizophrenia // *Neuropsychobiology*. 2004. Vol. 50. P. 54–56.
85. Ponizovsky A.M., Barshtein G., Bergelson L.D. Biochemical alterations of erythrocytes as an indicator of mental disorders: An Overview // *Harv. Rev. Psychiatry*. 2003. Vol. 11. P. 1–16.
86. Raffa M., Barhoumi S., Atig F., Fendri C., Kerkeni A., Mechri A. Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2012. Vol. 39. P. 371–375.
87. Reddy R.D., Keshavan M.S., Yao J.K. Blunted serotonergic responsivity in neuroleptic-naïve patients at first-episode of schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 90. P. 81–85.
88. Reddy R.D., Keshavan M.S., Yao J.K. Reduced red blood cell membrane essential polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia at neuroleptic-naïve baseline // *Schizophrenia Bulletin*. 2004. Vol. 30. P. 901–911.
89. Riley B., Kendler K.S. Molecular genetic studies of schizophrenia // *Eur. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 14. P. 669–680.
90. Sakash J.B., Byrne G.I., Lichtman A., Libby P. Cytokines induce indoleamine -2,3- dioxygenase expression in human atheroma-associated cells: implication for persistent infection // *Infect. Immun.* 2003. Vol. 70. P. 3959–3961.
91. Sand P.G., Eichhammer P., Langguth B., Hajak G. COMT association data in schizophrenia: new caveats // *Biol. Psychiatry*. 2006. Vol. 60. P. 63–66.
92. Schwab S.G., Knapp M., Sklar P. et al. Evidence for association of DNA sequence variants in the phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase II alpha gene (PIP5K2A) with schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 2006. Vol. 11. P. 837–846.
93. Schwarz M.J., Chiang S., Muller N., Ackenheil M. T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders // *Brain Behav. Immun.* 2001. Vol. 15. P. 340–370.
94. Scottish Schizophrenia Research Group. Smoking habits and plasma lipid peroxide and vitamin E levels in never-treated first-episode patients with schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. 2000. Vol. 176. P. 290–293.
95. Smesny S., Kinder D., Willhardt I., Lasch J., Berger G., Sauer H. Increased calcium-independent phospholipase A2 activity in first but not in multipisode chronic schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2005. Vol. 57. P. 399–405.
96. Stahl S.M. Peripheral models for the study of neurotransmitter receptors in man // *Psychopharmacol. Bul.* 1985. Vol. 21. P. 663–671.
97. Stober G., Ben-Shachar D., Cardon M., Falkai P., Fonteh A.N., Gawlik M., Glenthøj B.Y., Grunblatt E., Jablensky A., Kim Y.-K., Kornhuber J., McNeil T.F., Muller N., Oranje B., Saito T., Saoud M., Schmitt A., Schwartz M., Thome J., Uzbekov M., Durany N., Riederer P. Schizophrenia: From the brain to peripheral markers – A consensus paper of the WFSBP Task Force on biological markers // *World J. Biol. Psychiatry*. 2009. Vol. 10. P. 127–155.
98. Straub R.E., Jiang Y., MacLean C.J. et al. Genetic Variation in the 6p22.3 Gene DTNBP1, the Human Ortholog of the Mouse Dysbindin Gene, Is Associated with Schizophrenia // *Am. J. Hum. Genet.* 2002. Vol. 71. P. 337–348.
99. Sullivan P.F. Questions about DISC1 as a genetic risk factor for schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 2013. Vol. 18. P. 1050–1052.
100. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. Vol. 60. P. 1187–1192.
101. Terzić T., Kastelic M., Dolžan V., Plesničar B.K. Genetic variability testing of neurodevelopmental genes in schizophrenic patients // *J. Mol. Neurosci.* 2015. Vol. 56. P. 205–211.
102. Theberge J., Bartha R., Drost D.J. Glutamate and glutamine measured with 4.0T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers // *Am. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 159. P. 1944–1946.
103. Thome J., Ehli A.C., Fallgatter A.J., Krauel K., Lange K.W., Riederer P., Romanos M., Taurines R., Tucha O., Uzbekov M., Gerlach M. Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD // *World J. Biol. Psychiatry*. 2012. Vol. 13. P. 379–400.
104. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Yu., Gurovich I.Y., Shmukler A.B. Aspects of metabolic changes in first-episode drug-naïve schizophrenic patients // *Acta Neuropsychiatrica*. 2013. Vol. 25. P. 268–274.
105. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Y., Maximova N.M., Vertogradova O.P. Biochemical profile in patients with anxious depression under the treatment with serotonergic antidepressants with different mechanisms of action // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2006. Vol. 21. P. 109–115.
106. Vereczkei A., Mirmics K. Genetic predisposition to schizophrenia: what did we learn and what does the future hold? // *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2011. Vol. 13. P. 205–210.
107. Wang X., He G., Gu N. Association of G72/G30 with schizophrenia in the Chinese population // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 319. P. 1281–1286.
108. Welter D., MacArthur J., Morales J. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP trait associations // *Nucl. Acids Res.* 2014. Vol. 42. P. D1001–D1006.
109. Williams N.M., Preece A., Mortis D.W., Spurlock G., Bray N.J., Stephens M., Norton N., Williams H., Clement M., Dwyer S., Curran C., Wilkinson J., Moskvina V., Waddington J.L., Gill M., Corvin A.P., Zammit S., Kirov G., Owen M.J., O'Donovan M.C. Identification in 2 independent samples of a novel schizophrenia risk haplotype of the dystrobrevin binding protein gene (DTNBP1) // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004. Vol. 61. P. 336–344.
110. Williams N. M., Preece A., Spurlock G., Norton N., Williams H.J., Zammit S., O'Donovan M. C., Owen M. J. Support for genetic variation in neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia // *Mol Psychiatry*. 2003. Vol. 8. P. 485–487.
111. Wood S.J., Berger G., Velakoulis D. Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals // *Schizophr. Bull.* 2003. Vol. 29. P. 831–843.
112. Wood S.J., Berger G.E., Wellard R.M., Proffitt T.-M., McConchie M., Berk M., McGorry P.D., Pantelis C. Medial temporal lobe glutathione concentration in first episode psychosis: A 1H-MRS investigation // *Neurobiology of Disease*. 2009. Vol. 33. P. 354–357.
113. Yang C.J., Liu C.L., Sang B., Zhu X.M., Du Y.J. The combined role of serotonin and interleukin-6 as biomarker for autism // *Neurosci.* 2015. Vol. 284. P. 290–296.
114. Yao J.K., Stanley J.A., Reddy R.D., Keshavan M.S., Pettegrew J.W. Correlations between peripheral polyunsaturated fatty acid content and in vivo membrane phospholipid metabolites // *Biol. Psychiatry*. 2002. Vol. 52. P. 823–830.
115. Yao J.K., van Kammen D.P., Welker J.A. Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia: II. Fatty acid composition // *Schizophrenia Res.* 1994. Vol. 13. P. 217–226.

116. Yao J.R., Keshavan M.S. Antioxidants, redox signaling and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view // *Antioxidants and Redox Signaling*. 2001. Vol. 15. P. 2011–2031.
117. Zalcman S., Murray L., Dyck D.G., Greenberg A.H., Nance D.M. Interleukin-2 and -6 induce behavioral-activating effects in mice //

- Brain Res*. 1998. Vol. 811. P. 111–121.
118. Zong X., Hu M., Li Z., Cao H., He Y., Liao Y. et al. N-acetylaspartate reduction in the medial prefrontal cortex following 8 weeks of risperidone treatment in first-episode drug-naïve schizophrenia patients // *Sci. Rep*. 2015. Vol. 5. doi: 10.1038/srep09109

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АСПЕКТЕ СИСТЕМНОГО ПОДХОДА

М.Г. Узбекиков, И.Я. Гурович, С.А. Иванова

В настоящей публикации делается попытка обобщения имеющихся данных по поиску биологических маркеров психических заболеваний. С точки зрения потенциальных биомаркеров рассматриваются цитокины, глутаматергическая и моноаминергические системы, N-ацетиласпартат, мембраны, липиды, перекисное

окисление липидов, антиоксидантные системы, спинномозговая жидкость, эндогенная интоксикация, данные генетических исследований.

Ключевые слова: моноамины, глутамат, цитокины, липиды, эндогенная интоксикация, гены.

POTENTIAL BIOMARKERS OF MENTAL DISORDERS FROM THE STANDPOINT OF SYSTEMS BIOLOGY

M.G. Uzbekov, I.Ya. Gurovich, S.A. Ivanova

The aim of the publication is to summarize literature data focusing on the search of biological markers of mental disorders. From this point of view the following potential biomarkers are considered: cytokines, glutamatergic and monoaminergic systems, N-acetylaspartate, membranes, lipid

peroxidation, antioxidant systems, cerebrospinal fluid, endogenous intoxication, data of genetic investigations.

Key words: monoamines, glutamate, cytokines, lipids, endogenous intoxication, genes.

Узбекиков Марат Галиевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории патологии мозга Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: uzbekovmg@mtu-net.ru

Гурович Исаак Яковлевич – профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: prof.gurovich@gmail.com

Иванова Светлана Александровна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клеточных и молекулярно-биологических исследований Государственного учреждения Научно-исследовательского института психического здоровья Томского научного центра СО РАМН, Томск; e-mail: svetlana@mail.tomsknet.ru