

## ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

М.Г. Узбекиов

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –  
филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России*

Эндогенная интоксикация (эндотоксикоз) – 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 [18, 23, 42]. Ранее мы высказали гипотезу, что эндогенная интоксикация является интегральным компонентом патогенеза психических расстройств [18].

Причины развития эндогенной интоксикации можно подразделить на несколько групп [18, 23]. Во-первых, это деструктивные процессы. Во-вторых, нарушение и повреждение функционального состояния систем организма, которые предназначены для связывания, инактивации и выведения продуктов обмена веществ. Третье, важной причиной интоксикации является повреждение барьерных систем, которые в нормальных условиях регулируют обмен различными веществами и соединениями между клеткой и кровью, клеткой и межклеточным пространством, препятствуют проникновению токсических продуктов в клетку. Далее, развитию эндотоксикоза способствуют нарушения эндокринной, иммунной и других систем организма.

Многочисленные попытки выделить специфический для отдельных патологических состояний токсин или токсины пока не увенчались успехом.

Эндогенные токсины, являясь следствием воздействия известного или неизвестного этиологического фактора или факторов, во многом предопределяет клиническое течение и исход основного заболевания. Однако, не поддающееся учету число веществ эндогенного происхождения, обладающих токсическими свойствами, и многообразие точек приложения их повреждающего действия предопределяет малую выраженность специфических и наличие общих клинических проявлений этого синдрома. Поэтому можно вести речь о неспецифическом синдроме эндогенной интоксикации, сопровождающем практи-

чески все заболевания, который сам по себе является важным фактором в патогенезе заболеваний.

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

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

Однако, несмотря на важность проблемы, метаболическим основам и патогенетическим механизмам развития синдрома эндогенной интоксикации при психической патологии уделялось и уделяется недостаточное внимание.

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

**Перекисное окисление липидов.** 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 [4, 22, 27, 33, 46].

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 глутатион-пероксидазы, или по уровню промежуточных и конечных продуктов окисления липидов, например, малонового диальдегида (конечный продукт ПОЛ) или диеновых конъюгатов.

В плазме крови больных с эндогенными расстройствами (приступообразная шизофрения и маниакально-депрессивный психоз) с различными психопатологическими 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 [16]. Накопление в крови флуоресцирующих Шиффовых оснований у больных депрессией свидетельствует об окислительном повреждении мембран [12].

За последние годы 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 [22].

**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.

Так, нами было показано, что у больных хронической шизофренией [10], первым эпизодом шизофрении [19], тревожной депрессией [42] активность МАО тромбоцитов была повышена на 100 и более процентов. Как указывается в литературе [31, 38], активность МАО тромбоцитов может отражать активность МАО в головном мозге.

Явления, связанные с повышением активности МАО, рассматриваются нами с нескольких точек зрения. Во-первых, это указывает на нарушение обмена моноаминов. МАО, обладая различным сродством к серотонину и норадреналину [5], деза-

минирует их с различной скоростью. Исходя из этого, можно полагать, что у психически больных изменятся не только абсолютная их концентрация в головном мозге, но и баланс между двумя этими моноаминами, присущий нормальному организму.

Во-вторых, МАО является интегральным компонентом наружной митохондриальной мембраны. Нарушение активности МАО при эндогенных расстройствах указывает на то, что эти патологические состояния сопровождаются повреждением мембранных структур и появлением в крови различных токсичных продуктов [12]. Аккумуляция этих соединений в крови вносит вклад в увеличение уровня средних молекул и повышение степени эндотоксикоза.

В-третьих, повышение активности МАО сопровождается увеличением продукции перекиси водорода. Известно, что перекись водорода, образующаяся в реакциях дезаминирования, катализируемых МАО (через реакцию Фентона), является основным источником свободных радикалов в головном мозге [27, 32]. Следовательно, увеличение активности МАО при психической патологии активизирует свободно-радикальные реакции и процессы перекисного окисления липидов. Кроме того, высокая активность МАО способствует повышению в крови и тканях уровня токсических соединений (альдегид и аммиак), образующихся в реакции дезаминирования. Все вышесказанное указывает, что нарушение активности МАО вносит значительный вклад в выраженность эндотоксикоза.

**Семикарбазид-чувствительная аминоксидаза.** Семикарбазид-чувствительная аминоксидаза (САО) сыворотки крови является ферментом, который по целому ряду свойств отличается от моноаминоксидазы [39]. Высказываются предположения, что САО принимает участие в окислении ряда ксенобиотиков, например, различных фармакологических препаратов. Ряд эндогенных метаболитов – эндометаболитов, таких как полиамины (спермин и спермидин), аминокетон, синтезирующийся из L-треонина, являются субстратами этого фермента. Продукты дезаминирования полиаминов и аминокетона – акролеин и метилглиоксаль, соответственно, являются канцерогенными и цитотоксическими соединениями [30, 41]. В. Callingham и соавт. [30] высказывают предположение, что опасность, которую несет с собой накопление таких токсических соединений в организме, может быть уменьшена или физиологически путем в результате компенсаторного снижения активности САО, или фармакологически при помощи ингибиторов этого фермента, например, амингуанидина. Указывается на нарушение активности этого фермента при ряде заболеваний человека – злокачественные опухоли, диабет, заболевания сердца, ожоговая болезнь [28, 41]. Активность этого фермента при психической патологии практически не изучалась.

В наших исследованиях было установлено, что тревожная депрессия [42], первый эпизод шизофрении [19, 43] сопровождались достоверным снижением активности фермента, приблизительно на 30–40% по сравнению со здоровыми контролями. Мы полагаем, что выраженное накопление в крови разных эндометаболических, которые могут быть субстратами САО, оказывает ингибирующее влияние на активность этого фермента. Можно предположить, что у больных ПЭШ повышается концентрация токсических метаболитов. Нами была высказана гипотеза, что по мере нарастания их концентрации может сработать компенсаторный механизм по типу аллостерического ингибирования, в результате чего происходит торможение активности фермента и снижение продукции токсических метаболитов [19].

**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 [1, 2]. Уникальной способностью к комплексообразованию обладает сывороточный альбумин. Для оценки функциональных свойств альбумина мы использовали флуоресцентный метод, позволяющий определить связывающую способность альбумина. Метод стационарной флуоресцентной спектроскопии основан на использовании нового флуоресцентного зонда К-35 [6, 9]. Альбумин является единственным белком сыворотки крови, с которым специфически связывается зонд К-35. В цельной сыворотке определяется так называемая «эффективная концентрация альбумина» (ЭКА) и общая концентрация альбумина (ОКА). На основании этих параметров вычисляют 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 [7, 18, 42] и нарушение его конформационного состояния [7], транспортной и детоксицирующей функции и нарастание эндогенной интоксикации [21].

Исследования физико-химических свойств альбумина проводились у больных с разной психической патологией. Так, у больных тревожной депрессией при практически нормальном содержании альбумина в сыворотке величины ЭКА и РСА были достоверно снижены на 30 и 38% соответственно, что говорит о нарушении его функциональных свойств [42]. Аналогичные результаты были получены и при исследовании больных параноидной шизофренией [17].

Однако метод стационарной флуоресцентной спектроскопии не давал информации о молекулярной природе конформационных изменений в молекуле альбумина. Более того, при исследовании альбумина больных с первым эпизодом шизофрении мы не зарегистрировали каких-либо изменений в конформации этого белка, хотя некоторые другие нейрохимические параметры уже были изменены так же, как и при хронической шизофрении [19].

Это позволило нам предположить, что у больных первого эпизода шизофрении имеются нарушения в молекуле альбумина, но метод стационарной флуориметрии не обладает достаточной чувствительностью для обнаружения таких очень тонких изменений.

Исходя из сказанного, специалисты из Московского НИИ психиатрии, НИИ физико-химической медицины МФБА, Физического института им. П.Н.Лебедева РАН (Москва) и Российского федерального ядерного Центра – ВНИИ экспериментальной физики (Саров) сконцентрировали свои усилия на исследовании альбумина крови человека в норме и при психической патологии с помощью новых технологических подходов [21, 37]. Был разработан метод, основанный на анализе кинетики затухания флуоресцентного зонда в субнаносекундном диапазоне, присоединенного к молекуле альбумина крови у лиц, страдающих психическими расстройствами. Использование разрешенной во времени флуоресцентной спектроскопии позволило избирательно следить за состоянием главных связывающих центров альбумина.

Для выявления таких тонких изменений была использована специфическая техника, базирующаяся на нанотехнологических принципах: специальные молекулярные флуоресцентные зонды и регистрация затухания их флуоресценции в диапазоне времен  $10^{-11}$ – $10^{-9}$  секунд с разрешением в 33 пикосекунды (нано- и пикосекундная флуоресцентная спектроскопия). Флуоресцентный зонд К-35, избирательно связывающийся в плазме или сыворотке крови практически только с альбумином, имеет размер около 1,5 нанометров и хорошо встраивается в специальные участки его молекулы [13].

В Физическом Институте им. П.Н.Лебедева РАН была создана новая установка на основе пульсирующего лазерного источника света [40]. Длительность импульсов возбуждающего излучения составляла приблизительно 700 пикосекунд. Детектором фотонов служил фотоэлектронный умножитель. Время – амплитудный конвертор содержит 4096 каналов регистрации фотонов с шириной канала в 33 пикосекунды. Процесс измерения и обработка экспериментальных данных производится на базе персонального компьютера.

Если возбудить молекулы зонда К-35 коротким световым импульсом, то молекулы постепенно излучают поглощенные кванты света, и флуоресценция затухает. Весь процесс занимает примерно

10–20 наносекунд. Для регистрации таких быстрых процессов и была применена вышеуказанная специальная физическая техника [13].

Однако после возбуждения импульсами лазерного источника молекул зонда, связанных с сывороточным альбумином, возникает не менее трех типов флуоресцирующих молекул. То есть, зонд К-35 связывается с тремя связывающими центрами на молекуле альбумина с амплитудой затухания флуоресценции в 9, 3 и 1 наносекунды. Эти центры были обозначены как центры «9», «3» и «1» наносекунд. При измерении затухания флуоресценции получается более многогранная картина состояния связывающих центров альбумина, чем при стационарной флуориметрии. Вместо одного суммарного, усредненного показателя – «эффективная концентрация альбумина» – мы видим состояние трех главных связывающих центров альбумина и их возможные изменения при патологических процессах [13].

Так, у больных первого эпизода шизофрении нами были установлены достоверные изменения во втором типе связывающих центров для К-35 («3 наносекунды») по сравнению со здоровыми контролями. Для выявления различий между свойствами связывающих центров в этих группах применяли дополнительную нагрузку на молекулу альбумина. В качестве провоцирующих факторов использовали изменения ионной силы среды. Оказалось, что глобула альбумина сыворотки больных первого эпизода шизофрении и здоровых по-разному реагирует на увеличение ионной силы раствора. У больных первого эпизода шизофрении показатель, характеризующий центр «3 наносекунды» был достоверно ниже, чем в группе здоровых добровольцев ( $p < 0,01$ ) [21].

Таким образом, можно полагать, что изменение конформационных, физико-химических свойств альбумина влечет за собой нарушение и его функциональных свойств: транспортных [26], детоксицирующих и антиоксидантных [21]. Это вносит значительный вклад в нарастание эндогенной интоксикации.

**Средние молекулы.** Средние молекулы (СМ) представляют собой фракцию различных соединений плазмы крови с молекулярным весом от 300 до 5 000–6 000 Дальтон [36]. В зарубежной литературе для обозначения фракции средних молекул нами введен термин «middle-mass endotoxic molecules» [42]. Повышение концентрации СМ в плазме крови указывает на усиление выраженности эндотоксикоза [8, 15, 18, 23, 24]. Показано, что СМ проявляют свое токсическое действие в значительно более низких концентрациях, чем мочевины, мочевая кислота, ароматические амины и др. [14]. 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.

Нами было проведено определение уровня средних молекул у больных хронической шизофренией в двух независимых исследованиях [10, 16], у больных тревожной депрессией [42] и у больных первым эпизодом шизофрении [19]. Во всех этих исследованиях было установлено более, чем двукратное повышение уровня СМ. На фоне различных терапевтических воздействий была выявлена общая закономерность, что улучшение состояния больных сопровождается снижением или тенденцией к снижению концентрации средних молекул, тогда как у нонреспондеров отмечалось дальнейшее увеличение уровня средних молекул или повышенный их уровень не изменялся [16].

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

Нами были выявлены качественные изменения фракции СМ в динамике терапии у больных с депрессивными расстройствами. При помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии у этих больных были установлены качественные (появление двух дополнительных фракций по сравнению с нормой) и количественные изменения профиля СМ. Проведение плазмафереза приводило к улучшению психического статуса, что сопровождалось исчезновением дополнительных фракций [18].

**Тиолы альбумин.** Большой интерес представляет состояние систем защиты против возникающей интоксикации и развивающегося окислительного стресса у больных с психической патологией. Концентрация и реакционная способность тиоловых групп альбумина – активных участников оксидативных процессов в сыворотке крови при психических заболеваниях ранее никем не определялись. Однако нарушение этого звена окислительно-восстановительных процессов у психически больных, возможно, играет роль в развитии метаболических нарушений, которые были определены ранее как синдром эндогенной интоксикации [18].

Сывороточный альбумин имеет одну восстановленную SH-группу в положении Cys-34. При обрыве цепи свободнорадикального окисления эта тиоловая группа окисляется безвозвратно. При физиологических условиях до 80% всех определяемых высокомолекулярных тиолов плазмы составляют именно тиолы альбумина [34].

Считается, что альбумин вовлечен в реакции с участием радикалов не специфически, а в силу того, что его концентрация во внеклеточном пространстве высока и его обмен происходит относительно быстро (около 20-ти дней) [11].

Выполнение альбумином антиоксидантной функции зависит не только от его восстановленных тиолов, но и от конформационного состояния молекулы альбумина [2]. Таким образом, состо-

яние тиоловой группы альбумина может выступать маркером его конформационных изменений, которые в итоге скажутся на выполнении альбумином его транспортной и антиоксидантной функций.

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

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

Сопоставление концентрации восстановленных тиоловых групп альбумина у здоровых лиц и больных ПЭШ показало некоторую тенденцию (недостовверную) к снижению в группе больных.

При исследовании реакционной способности SH-групп, оставшихся восстановленными в альбуминовой фракции исходной сыворотки крови, было обнаружено достоверное (на 24%,  $p < 0,05$ ) снижение константы скорости реакции ( $K_V$ ) в группе ПЭШ.

Было показано, что первый эпизод шизофрении сопровождается изменением реакционной способности альбумина сыворотки крови, что может повлиять на свободнорадикальные процессы в организме пациентов [3].

Так как альбумин составляет более половины всех белков сыворотки крови, участвует в транспорте многих соединений, а также участвует в защите от свободнорадикального окисления, то изменение его функций может оказывать значительное влияние на изменение окислительно-восстановительных процессов в организме и нарастание выраженности эндогенной интоксикации [22].

**Нейротропные факторы.** Нейротропные факторы – это огромная группа белков, включающая в себя такие факторы, как мозговой нейротрофический фактор (BDNF), глио-фибрилярный кислый белок (GFAP), фактор роста нервов (NGF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), артемин (ARTN), персифин (PSPN), семейство нейрегулинов и ряд других. Главной их особенностью является способность контролировать развитие нервной системы, миграцию и дифференциацию нервных клеток. Их сигнальные пути и функции во многом перекрываются между собой.

Нейротрофины играют жизненно важные роли в развитии нервной системы. Однако их клиническое применение, несмотря на вышеописанные попытки, сильно ограничено. Главными проблемами являются их дороговизна получения и сложность доставки в ткани мозга, что практически неприменимо в клинической практике (по крайней мере, в ближайшей перспективе).

В лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии было проведено исследование цилиарного нейротрофического фактора при меланхолической депрессии. Следует подчеркнуть, что литературные данные по изучению уровня ЦНТФ в крови у больных депрессией отсутствуют.

Цилиарный нейротрофический фактор (ЦНТФ) является цитокином с молекулярным весом в 22 кД, принадлежит к семейству интерлейкинов-6 (IL-6) и экспрессируется преимущественно глиальными клетками центральной и периферической нервной систем [25]. Цилиарный нейротрофический фактор является нейротрофином, который может выполнять функции нейропротективного агента [29].

ЦНТФ играет важную роль в регуляции нейронального развития, нейропротекции и может влиять на когнитивные процессы. Однако физиологическое значение ЦНТФ, циркулирующего в крови, до настоящего времени не ясно. М.Г.Узбеков и С.Н.Шихов исследовали содержание ЦНТФ в крови 27 больных меланхолической депрессией до начала психофармакотерапии [45]. Было установлено, что у больных меланхолической депрессией уровень исследованного нейротропного фактора составлял 679,11 пикограмм/мл сыворотки крови, что было достоверно на 71% выше, чем у здоровых добровольцев (405,96 пикограмм/мл сыворотки,  $p = 0,01$ ). Имеются данные, что депрессия сопровождается повреждением проницаемости гемато-энцефалического барьера [35].

Мы полагаем, что при патологических условиях ЦНТФ синтезируется и секретируется в ткани головного мозга в больших количествах, чем в норме, но он не проявляет нейропротективные свойства, так как немедленно выводится в кровеносное русло через поврежденный гемато-энцефалический барьер [45]. Наши предварительные исследования подтвердили это предположение. Проведенная антидепрессивная терапия венлафаксином не оказала влияния на содержание ЦНТФ в сыворотке крови больных: уровень этого нейротропного фактора после фармакотерапии было практически таким же, как и у больных при поступлении в клинику, что указывает на отсутствие влияния антидепрессанта на восстановление функции гемато-энцефалического барьера.

Интересен опыт фармакотерапии эпилепсии с использованием цитиколина – природного вещества, которое является промежуточным соединением в синтезе фосфатидилхолина, представляющего собой один из основных структурных компонентов клеточной мембраны и обладающего ноотропным действием [44]. Нами было показано, что у больных эпилепсией достоверно был повышен уровень ЦНТФ в сыворотке крови до начала лечения. Включение цитиколина в комплекс противосудорожной фармакотерапии способствовало достоверному снижению уровня ЦНТФ в сыворотке. Это, по всей видимости, связано с определенным восстановле-

нием структуры мембран гемато-энцефалического барьера под действием цитиколина и снижением «утечки» ЦНТФ из тканей мозга [44].

Исследование содержания указанных выше нейротропных факторов у здоровых людей и у больных депрессией может способствовать выявлению новых, неизученных ранее механизмов взаимодействия нейронов и глиальных клеток в патогенетических механизмах депрессии, а также будет способствовать разработке новых фармакотерапевтических подходов и выявлению потенциальных биомаркеров. В частности наше исследование показало, что уровень ЦНТФ является биомаркером,

указывающим на отсутствие восстановления метаболических процессов у больных меланхолической депрессией при антидепрессивной терапии венлафаксином и сохранение состояния эндогенной интоксикации.

В заключение отметим, что разработанный в наших исследованиях подход [19, 20, 42] позволяет дать интегральную картину выраженности эндогенной интоксикации и состояния нейрхимического гомеостаза у больных и в сочетании с клиническими данными способствует объективизации оценки эффективности или неэффективности терапии эндогенных психических расстройств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю.А.Грызунова и Г.Е.Добрецова. М., "Ириус", 1994. Кн. 1. 226 с.
2. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю.А.Грызунова и Г.Е.Добрецова. М., "ГЭОТАР", 1998. Кн. 2. 439 с.
3. Бриллиантова В.В., Смолина Н.В., Сырейщикова Т.И., Узбекиев М.Г., Добрецов Г.Е. Состояние тиоловых групп альбумина у больных с первым эпизодом шизофрении // Нейрохимия. 2018. Т. 35. № 1. С. 96–100.
4. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В., Осипов А.Н., Рощупкин Д.И. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники, серия Биофизика. 1991. Т. 29. С. 1–250.
5. Горкин В.З. Аминоксидазы и их значение в медицине. М., 1981.
6. Грызунов Ю.А., Мисионжик Э.Ю., Узбекиев М.Г., Молодецких А.В. Влияние терапии галоперидолом на динамику показателей связывающей способности альбумина сыворотки крови у больных шизофренией // Клин. лаб. диагностика. 1994. № 5. С. 31–33.
7. Грызунов Ю.А., Смолина Н.В., Добрецов Г.Е., Узбекиев М.Г., Мисионжик Э.Ю., Максимова Н.М., Курмышева Н.Я., Сырейщикова Т.И., Комар А.А. Конформационные изменения альбумина при психических расстройствах. В трудах II Международной конференции «Современные информационные и телемедицинские технологии для здравоохранения». Минск, 2008. С. 158–163.
8. Иванова С.А., Алифирова В.М., Семке А.В. Клинико-диагностическое значение молекул средней массы у больных психическими и неврологическими расстройствами. Пособие для врачей. Томск, 2010. 32 с.
9. Моин В.М., Мисионжик Э.Ю., Кузнецова З.И., Грызунов Ю.А., Кирковский В.В., Узбекиев М.Г., Зубовский Д.И. Некоторые характеристики метода и реактивов для флуоресцентного определения эффективной и общей концентрации сывороточного альбумина // Клин. Лаб. Диагностика. 1994. № 5. С. 33–35.
10. Мосолов С.Н., Узбекиев М.Г., Сайкин М.А., Мисионжик 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. 57–62.
11. Пиккеринг У.Ф. Современная аналитическая химия. М.: Химия, 1977. 559 с.
12. Прилипко Л.Л., Ерин А.Н., Беляев Б.С., Пятницкий А.Н., Сюняков С.А., Пантелеева Г.П., Цуцурловская М.Я., Лидеман Р.Р. Активация перекисного окисления липидов в организме больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом // Журн. невропатол. и психиатр. 1987. № 1. С. 100–103.
13. Смолина Н.В., Сырейщикова Т.И., Узбекиев М.Г., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды как источник клинически значимой информации. В коллективной монографии «Фундаментальные науки - медицине Биофизические медицинские технологии» / Под ред. А.И.Григорьева и Ю.А.Владимирова. Москва: «МАКС ПРЕСС», 2015. С. 293–327.
14. Тупикова З.А. Средне-молекулярные уремические токсины (обзор литературы) // Вопр. мед. химии. 1983. № 1. С. 2–10.
15. Туряница И.М., Мишанич И.И., Росток Л.М. Среднемолекулярный спектр крови больных непрерывно прогрессирующей параноидной формой шизофрении, находящихся на лечении // Журн. невропатол. и психиатр. 1988. № 5. С. 109–111.
16. Узбекиев М.Г., Мисионжик 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.
17. Узбекиев М.Г., Мисионжик Э.Ю., Молодецких А.В., Грызунов Ю.А., Комарова М.Н., Сырейщикова Т.И., Якименко М.Н. Физико-химические изменения связывающих центров альбумина крови больных шизофренией // Нейрохимия. 1998. Т. 15. № 2. С. 215–216.
18. Узбекиев М.Г., Мисионжик Э.Ю. Неспецифический синдром эндогенной интоксикации как интегральный компонент патогенеза психических расстройств // Российский психиатрический журнал. 2000. № 4. С. 56–65.
19. Узбекиев М.Г., Мисионжик 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 у больных с первым эпизодом шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2009. Т. 109. № 5. С. 48–52.
20. Узбекиев М.Г., Добрецов Г.Е., Сырейщикова Т.И., Смолина Н.В. Нанотехнологические подходы для изучения метаболических нарушений у больных с психической патологией // Современные медицинские технологии. 2011. № 6. С. 68–71.
21. Узбекиев М.Г., Сырейщикова Т.И., Бабушкина Т.А., Смолина Н.В., Калинина В.В., Добрецов Г.Е., Климова Т.П., Перегудов А.С., Мисионжик Э.Ю., Токарев В.А. Высокотехнологические подходы позволяют выявить конформационные изменения в молекуле альбумина у больных первого эпизода шизофрении // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. № 1. С. 26–30.
22. Узбекиев М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода // Социальная и Клиническая Психиатрия. 2016. Т. 26. № 1, С. 98–109.
23. Уманский М.А., Пинчук Л.Б., Пинчук В.Г. Синдром эндогенной интоксикации. Киев, 1991. 232 с.
24. Чаленко В.В. Возможные причины повышения концентрации средних молекул в патологии // Патол.физиол. эксп. тер.1991. № 4. С. 13–14.
25. Akahori Y., Takumoto N., Inoue S., Nakatsukasa H., Masuyama H., Hiramatsu Y. Circulating levels of ciliary neurotrophic factor in normal pregnancy and preeclampsia // Acta Med. Okayama. 2010. Vol. 64. P. 129–136.
26. Babushkina T.A., Klimova T.P., Peregudov A.S., Gryzunov Yu.A., Smolina N.V., Dobretsov G.E., Uzbekov M.G. Study of High-Resolution H1 Nuclear Magnetic Resonance Spectra of the Serum and Its Albumin Fraction in Patients with the First Schizophrenia Episode // Bull. Exp. Biol. Med. 2012. Vol. 152. N 6. P. 748–751.
27. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures // Physiol. Rev. 1998. Vol. 78. N 2. P. 547–581.
28. Boomsma F., Bhaggoe U.M., van der Houwen A.M.B., van der Meiracker A.H. Plasma semicarbazide-sensitive amine oxidase in human(patho)physiology // Biochim. Biophys Acta. 2003. Vol. 1647. P. 48–54.
29. Brondino N., Rocchetti M., Fusar-Poli L. Increased CNTF levels in adults with autism spectrum disorders // World J. Biol. Psych. 2018. Vol. 19. P. 1–5.
30. Callingham B.A., Crosbie A.E., Rous B.A. Some aspects of the pathophysiology of semicarbazide-sensitive amine oxidase enzymes // Prog. Brain Res.1995. Vol.106. P. 305–321.
31. Chen K., Wu H.F., Shih J.C. The deduced amino acid sequences of human platelet and frontal cortex monoamine oxidase are identical //

- J. Neurochem. 1993. Vol. 61. P. 187–190.
32. Gorkin V.Z. Studies on the nature and specific inhibition of monoamine oxidases. In *Neuropharmacology '85*, K. Keleman, K. Magyar, E.S. Visi (Eds). Akademiai Kiado: Budapest. 1985. P. 9–14.
  33. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2007. 851 p.
  34. Jocelyn P.C. *Biochemistry of the SH group*. London, New York: Academic Press, 1972. 404 p.
  35. Najjar S., Pearlman D., Devinsky O., Najjar A., Zagzag D. Neurovascular unit dysfunction with blood-brain barrier hyperpermeability contributes to major depressive disorder: a review of clinical and experimental evidence // *J. Neuroinflammation*. 2013. Vol. 10. P. 142–158.
  36. Ringoir S., Vanholder R., Massry S.G. (Eds). *Uremic Toxins*. New York–London, 1987. 267 p.
  37. Smolina N., Gryzunov Yu., Syrejshchikova T., Uzbekov M., Dobretsov G., Misionzhnik E., Komar A., Tokarev V. Albumin binding sites in first-episode drug-naïve patients with paranoid schizophrenia studied by subnanosecond fluorescence spectroscopy // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2009. Vol. 259. P. 98.
  38. Stahl S.M. Peripheral models for the study of neurotransmitter receptors in man // *Psychopharmacol. Bull*. 1985. V. 21. N 3. P. 663–671.
  39. Strolin Benedetti M., Whomsley R., Baltes E. Involvement of enzymes other than CYPs in the oxidative metabolism of xenobiotics // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. 2006. Vol. 2. P. 895–921.
  40. Syrejshchikova T.I., Gryzunov Ju.A., Smolina N.V., Komar A.A., Uzbekov M.G., Misionzhnik E.J., Maksimova N.M. Subnanosecond Fluorescence Spectroscopy of Human Serum Albumin as a Method to Estimate the Efficiency of the Depression Therapy // *Laser Physics*. 2010. Vol. 20. N 5. P. 1074–1078.
  41. Toninello A., Pietrangeli P., De Marchi U., Salvi M., Mondovi B. Amine oxidases in apoptosis and cancer // *Biocim. Biophys. Acta*. 2006. Vol. 1765. P. 1–13.
  42. 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.
  43. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Yu., Gurovich I.Y., Shmukler A.B., Moskvitina T.A. Aspects of metabolic changes in first-episode drug-naïve schizophrenic patients // *Acta Neuropsychiatrica*. 2013. Vol. 25. N. 5. P. 268–274.
  44. Uzbekov M., Musina L. Serum ciliary neurotrophic factor concentration as a potential biomarker of efficacy of citicoline pharmacotherapy of temporal-lobe epilepsy in women // *Theranostics Brain, Spine Neural Dis*. 2018. Vol. 3. N 4. P.1–2.
  45. Uzbekov M., Shikhov S. Ciliary neurotrophic factor disturbances in patients with melancholic depression // *Biomed J. Sci. Tech. Res*. 2019. Vol. 13. P. 1–2.
  46. Yao J.K., Keshavan M.S. Antioxidants, Redox Signaling, Pathophysiology in Schizophrenia: An Integrative View // *Antioxidants Redox Signalling*. 2011. Vol. 16. N 7. P. 2011–2035.

## ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

М.Г. Узбекиов

В статье рассматриваются вопросы эндогенной интоксикации как интегрального компонента патогенеза психических расстройств. Обсуждается вклад процессов перекисного окисления липидов, нарушений активности моноаминоксидазы и семикарбазид-чувствительной аминоксидазы, изменения концентрации средних молекул и функционального состояния альбумина в выраженность эндотоксикоза и гомеостаза в целом. Предлагается комплексный подход для оценки как

метаболических нарушений у больных эндогенными психическими расстройствами, так и эффективности проводимой психофармакотерапии.

**Ключевые слова:** эндогенная интоксикация, моноаминоксидазы, семикарбазид-чувствительная аминоксидазы, средние молекулы, альбумин, перекисное окисление липидов, тиолы, нейротропные факторы.

## ENDOGENOUS INTOXICATION AND ITS ROLE IN PATHOGENETIC MECHANISMS OF MENTAL DISORDERS

M.G. Uzbekov

The problems of endogenous intoxication as an integral component of mental disorders are considered. There are discussed the role of lipid peroxidation processes, disturbances of the activities of monoamine oxidase and semicarbazide-sensitive amine oxidase, changes in concentrations of middle-mass endotoxic molecules, functional state of serum albumin and its thiol groups, the role of neurotrophic factors and their contribution in

the degree of endogenous intoxication and in homeostasis in the hole. The complex approach for the evaluation of metabolic disturbances in patients with mental disorders as well the efficacy of pharmacotherapy is offered.

**Key words:** endogenous intoxication, monoamine oxidase, semicarbazide-sensitive amine oxidase, middle-mass endotoxic molecules, lipid peroxidation, albumin and its thiol groups, neurotrophic factors

---

**Узбеков Марат Галиевич** – профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории патологии мозга Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: [uzbekovmg@gmail.com](mailto:uzbekovmg@gmail.com)