

## ТРЕВОЖНАЯ И МЕЛАНХОЛИЧЕСКАЯ ДЕПРЕССИИ СОПРОВОЖДАЮТСЯ РАЗНОНАПРАВЛЕННЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ КОНФОРМАЦИИ АЛЬБУМИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ

© 2024 г. М. Г. Узбеков<sup>1, \*</sup>, Н. В. Смолина<sup>1</sup>, Т. И. Сырейщикова<sup>1</sup>, Н. М. Максимова<sup>1</sup>,  
С. Н. Шихов<sup>1</sup>, Г. Е. Добрецов<sup>1</sup>, В. В. Бриллиантова<sup>1</sup>, В. В. Крюков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава РФ, Москва, Россия

\*E-mail: [uzbekovmg@gmail.com](mailto:uzbekovmg@gmail.com)

Поступила в редакцию 05.06.2023 г.

После доработки 06.06.2023 г.

Принята к публикации 07.06.2023 г.

Целью работы было изучение особенностей конформационных изменений молекулы альбумина сыворотки крови у больных тревожной и меланхолической депрессией в динамике фармакотерапии. Для исследования конформации альбумина был применен метод субнаносекундной лазерной разрешенной во времени флуоресцентной спектроскопии. Тревожная депрессия сопровождалась достоверным снижением величин трех амплитуд на альбумине сыворотки крови по сравнению с контролем. При меланхолической депрессии величины трех амплитуд на молекуле альбумина были достоверно повышены по сравнению с контролем. Эти данные указывают, что у больных тревожной и меланхолической депрессией происходили разнонаправленные изменения конформации альбумина.

*Ключевые слова:* тревожная депрессия, меланхолическая депрессия, альбумин сыворотки крови, субнаносекундная лазерная флуоресцентная спектроскопия, связывающие центры, амплитуды

DOI: 10.31857/S1027813324010022, EDN: GZHVJ

### ВВЕДЕНИЕ

Депрессия является одной из наиболее распространенных болезней человека и одной из основных причин потери трудоспособности в мире. Это заболевание представляет собой самую главную клиническую, эмоциональную и социо-экономическую нагрузку на общество. В настоящее время около 300 миллионов человек по всему миру страдают от депрессии, а от 5 до 17% людей в популяции страдает от депрессии хотя бы один раз в жизни. В 1999 г. Всемирный банк на основании инициированного им исследования прогнозировал, что к 2020 г. заболеваемость депрессией возрастет во всех регионах мира и что депрессии должны выйти на второе место после сердечно-сосудистых заболеваний среди основных причин нетрудоспособности. Однако по прогнозу Всемирной организации здравоохранения от 2012 к 2030 г. депрессия будет ведущей причиной инвалидизации в мире [1, 2]. Но уже к концу 2000-х гг. депрессии стали основной причиной нетрудоспособности в Европе [3].

Депрессия – также фактор риска многих серьезных соматических заболеваний. Она усугубляет

их течение и создает риск развития осложнений и преждевременной смерти. Депрессии превратились в большую медико-социальную проблему, которая в ближайшие годы будет только обостряться. Поэтому всестороннее исследование депрессии и патогенетических механизмов этого заболевания становится одной из главных задач медицинской науки. Прогнозирование и оценка эффективности лечения депрессии по важности выдвигаются на первый план [4].

Трудности поиска новых эффективных методов диагностики, дифференциальной диагностики, прогноза и оценки эффективности терапии являются в значительной мере следствием непонимания этиологии и ограниченность в понимании патогенетических и патофизиологических механизмов развития психических расстройств.

В последние годы усилия исследователей сосредоточились на поиске биохимических и, в значительной степени меньшей степени, – биофизических маркеров основных психических заболеваний. Стало ясно, что важным звеном нарушения молекулярных процессов при развитии патологических

процессов в организме могут быть конформационные изменения белков, т.е. ориентация белковой молекулы в пространстве. К настоящему времени накопился значительный материал в пользу существования связи между конформацией белков и патологическими процессами в организме [5]. Стало очевидно, что для развития патологических процессов в организме важны не только изменения химической структуры белков, но не менее важными могут быть изменения конформации молекулы белка. Таким образом, белки с измененной конформацией могут приводить к “патологической” направленности биохимических и физико-химических процессов в организме и тем самым вызывать развитие заболеваний.

Альбумин – главный (до 50% по массе) белок плазмы крови, выполняющий в организме важные функции. Альбумин благодаря своим уникальным свойствам сопрягает в организме множество метаболических процессов: поддерживает онкотическое давление плазмы, обеспечивает перенос низкомолекулярных гидрофобных и амфифильных соединений, транспортирует к клеткам тканей жирные кислоты и многие лекарственные соединения; доставляет метаболиты и ксенобиотики к органам-мишеням, в том числе к органам детоксикации. Благодаря наличию в альбуминовой глобуле высокореактивного тиола (SH-группы), альбумин является важным участником окислительно-восстановительных процессов в крови. Он является мощным антиоксидантом. Таким образом, изменение конформации связывающих центров альбумина может явиться одним из неизвестных ранее и чрезвычайно важных факторов патогенеза заболеваний [6].

Целью настоящей работы было изучение особенностей конформационных изменений молекулы альбумина сыворотки крови у больных тревожной и меланхолической депрессией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В первой группе были обследованы 10 пациентов с тревожной депрессией. Состояние больных в соответствии с Международной Классификацией Болезней, 10-е издание, клинические модификации (ICD-10-CM) оценивалось как депрессивный эпизод (F32) или как рекуррентное депрессивное расстройство (F33). Наличие тревоги в рамках депрессии было основным показателем для включения в исследование. Клиническая тяжесть заболевания оценивалась по шкале Гамильтона для депрессии (Hamilton Rating Scale for depression, HAM-D) (21 пункт) и по шкале Гамильтона для тревоги (Hamilton Rating Scale for anxiety, HAM-A) [7]. Контрольная группа в этой части исследования состояла из 10 здоровых добровольцев.

Во второй группе было обследовано 22 пациента (14 женщин и 8 мужчин) с меланхолической депрессией (МД) в соответствии с “The Criteria for Melancholic Features Specifiers, The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition/ Test Revision, (DSM-IV-TR)”. Состояние больных в соответствии с Международной Классификацией Болезней, 10-е издание, клинические модификации (ICD-10-CM) оценивалось как депрессивный эпизод в рамках биполярного депрессивного расстройства (Тип 2) (F32) или структуре рекуррентного депрессивного расстройства (F33). Тяжесть заболевания оценивалась с помощью шкалы Гамильтона для депрессии (HAM-D) (21 пункт). Контрольная группа состояла из 54 добровольцев, которые по клинико-биохимическим параметрам были здоровыми индивидуумами и были демографически и по возрасту сравнимы с больными МД.

Все пациенты на момент госпитализации в клинику аффективных расстройств Московского НИИ психиатрии не получали, по крайней мере в течение 2 недель, никакой антидепрессивной терапии.

Клиническая картина, критерии включения и исключения из исследования описаны ранее [8, 9].

Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о медицинских исследованиях с участием людей и заключением локального этического комитета Московского научно-исследовательского института психиатрии (№ 16 от 13.03.2017 и № 41/2 от 24.04.2023).

Для исследования конформации альбумина был применен метод субнаносекундной лазерной разрешенной во времени флуоресцентной спектроскопии. В качестве флуоресцентного зонда использовался dimethylaminonaphthalic acid N-carboxyphenylimide (CAPIDAN) [10]. Метод проведения исследования конформационных изменений в молекуле альбумина сыворотки крови у больных депрессией подробно описан ранее [11].

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета Statistica, версия 6.0 для Windows. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Первая группа.** При исследовании альбумина сыворотки крови было выявлено различное влияние ионной силы раствора на структуру

альбумина. Мы оценили кривые затухания флуоресценции при трех величинах ионной силы раствора. Лучшие и наиболее стабильные результаты были получены при использовании раствора с ионной силой среды около 0.6 М (KCl) [6]. При проведении флуоресцентной спектроскопии на молекуле альбумина в контроле было выявлено три связывающих центра с амплитудами ( $A_1$ ,  $A_2$  и  $A_3$ ), соответствовавшие трем временам затухания флуоресценции – 9, 3 и 1 нс. В настоящей работе мы представим данные, полученные при исследовании связывающего центра с амплитудой  $A_1$  (9 нс), так как два других связывающих центра ( $A_2$  и  $A_3$ ) дали приблизительно такие же результаты, как центр  $A_1$ . Значения амплитуды  $A_1$  для контроля и пациентов с тревожной депрессией до начала терапии достоверно различались и равнялись  $52.2 \pm 1.4$  и  $42.5 \pm 2.2$  относительных единиц ( $p < 0.02$ ) соответственно.

**Вторая группа.** Так же как и в первой группе экспериментов, было выявлено три связывающих центра на молекуле альбумина сыворотки крови здоровых добровольцев (контроль) со временем затухания флуоресценции 9, 3 и 1 нс с амплитудами  $A_1$ ,  $A_2$  и  $A_3$  соответственно.

Анализ всех параметров затухания флуоресценции зонда CAPIDAN в альбумине сыворотки крови контролей и больных с МД показал, что до начала антидепрессивной терапии средние значения амплитуд  $A_1$ ,  $A_2$  и  $A_3$  в альбумине сыворотки пациентов были достоверно выше, чем в группе контроля. Были установлены достоверные различия между амплитудами для каждого компонента:  $A_1$  –  $117 \pm 7$  и  $142 \pm 10$ ;  $A_2$  –  $358 \pm 14$  и  $420 \pm 26$ ;  $A_3$  –  $371 \pm 16$  и  $433 \pm 29$  относительных единиц, соответственно, для контролей и МД пациентов ( $p = 0.025$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Использование нанотехнологических подходов, в частности субнаносекундной флуоресцентной спектроскопии, позволяют выявить тонкие изменения в молекуле альбумина. В наших исследованиях с помощью этого приема на молекуле альбумина было выявлено три центра, связывающих специфический флуоресцентный зонд CAPIDAN. Это способствует расширению исследовательских возможностей молекулы альбумина в отличие от метода стационарной флуоресцентной спектроскопии, при котором мы получали суммарную информацию, так называемую эффективную концентрацию альбумина, или резерв связывания альбумина [9].

Были выявлены однонаправленные изменения в молекуле альбумина при тревожной депрессии – снижение величин амплитуд  $A_1$ ,  $A_2$  и  $A_3$  у пациентов до начала антидепрессивной терапии. При меланхолической депрессии до начала терапии было

установлено однонаправленное повышение величин амплитуд  $A_1$ ,  $A_2$  и  $A_3$ .

Результаты настоящего исследования и данные наших предыдущих работ [6] указывают, что шизофрения и различные типы депрессий сопровождаются различными конформационными нарушениями молекулы альбумина.

Это привело к заключению, что описанный метод может рассматриваться как потенциально полезный для объективной оценки эффективности фармакотерапии, тогда как изученные параметры могут служить в качестве потенциального биомаркера.

Что может быть причиной нарушения конформации белков, и в частности альбумина? Изменения конформационной стабильности [5] альбумина может быть результатом его посттрансляционной модификации. Но это должно повлечь за собой нарушение первичной структуры белка, т.е. его аминокислотной последовательности. Однако это вряд ли происходит. Как было установлено нами, у больных первого эпизода шизофрении после проведенной терапии конформационное состояние альбумина восстанавливалось, что мы считаем, не могло бы произойти при нарушенной первичной структуре.

Нарушение конформационной устойчивости белков (альбумина) может быть следствием патологического изменения параметров внутренней среды организма [5], а также окислительного стресса и процессов нейровоспаления, сопровождающих депрессию [12].

Основным последствием изменения конформационной стабильности альбумина при депрессии может быть нарушение его функций, о которых мы указывали выше. В подтверждение этого тезиса мы можем привести наши данные по изучению влияния конформационных изменений альбумина на его антиоксидантные свойства при первом эпизоде шизофрении [13]. Известно, что выполнение альбумином антиоксидантной функции зависит не только от его восстановленных тиоловых (SH) групп, но и от конформационного состояния молекулы альбумина [10]. У больных с первым эпизодом шизофрении еще до начала лечения была достоверно, на 25% ( $p < 0,05$ ), снижена реакционная способность SH-групп альбумина, т.е. снижена его антиоксидантная активность [13]. Таким образом, это исследование подтвердило, что изменение конформации молекулы альбумина нарушает его нормальное функционирование.

Однако механизм разнонаправленного изменения конформационных свойств молекулы альбумина сыворотки крови при тревожной и меланхолической депрессии остается непонятным. Мы полагаем, что определенный вклад в эти патологические процессы вносит эндогенная интоксикация

[14]. Нельзя исключить, что это также связано с какими-то неизвестными этиологическими факторами.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований указывают, что тревожная и меланхолическая депрессия сопровождаются конформационными изменениями молекулы альбумина, что может повреждать его функциональные свойства. Изученные параметры могут служить в качестве потенциальных биомаркеров для оценки эффективности психофармакотерапии.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках научной темы госзадания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. П. Сербского» Минздрава России «Разработка стационарных и динамических прогностических маркеров расстройств аффективного спектра и шизоаффективного расстройства на основе клинико-патогенетических, нейробиологических и психопатологических исследований» 2021–2023 гг. Регистрационный номер: 121041300179-3.

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

*Этическое одобрение.* Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о медицинских исследованиях с участием людей и заключением локального этического комитета Московского научно-исследовательского института психиатрии (№ 16 от 13.03.2017 и № 41/2 от 24.04.2023).

*Информированное согласие.* Все больные и здоровые добровольцы дали информированное согласие на участие в исследовании.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Goodwin F.K., Jamison K.R. Maniac Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. N.Y.: Oxford University Press, 2007. 159 p.
2. World Health Assembly. Global Burden of Mental Disorders and the Need for a Comprehensive, Coordinated Response from Health and Social Sectors at the Country Level // Report by the Secretariat World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2012.
3. Spinney L. // Eur. Psychiatry. 2009. V. 24. P. 550–551.
4. Краснов В.Н. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. Вып. 2. Депрессия. С. 3–11.
5. Сахаров В.Н., Лутвицкий П.Ф. // Вестник РАМН. 2016. Т. 71. № 1. С. 46–51.
6. Dobretsov G.E., Syrejschikova T.I., Smolina N.V., and Uzbekov M.G. // Human Serum Albumin, Ed. Stokes T.N.Y: Nova Science Publishers. 2015. P. 129–171.
7. Hamilton M. Handbook of Anxiety Disorders / Eds. Last C., Hersen M. Oxford: Pergamon Press. 1988. P. 143–155.
8. Сырейщикова Т.И., Смолина Н.В., Узбекиков М.Г., Добрецов Г.Е., Калинина В.В., Крюков В.В., Антипова О.С., Емельянова И.Н., Краснов В.Н. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 1. Вып. 2. С. 56–59.
9. Uzbekov M., Misionzhnik E., Maximova N., Vertogradova O. // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2006. V. 21. P. 109–115.
10. Gryzunov Yu.A., Dobretsov G.E. Protein Conformation: New Research / Ed. Roswell L.B. N. Y.: Nova Publ., 2008. P. 125–159.
11. Узбекиков М.Г., Смолина Н.В., Сырейщикова Т.И., Бриллиантова В.В., Добрецов Г.Е., Шихов С.Н. // Нейрохимия. 2022. Т. 39. № 4. С. 78–84.
12. Узбекиков М.Г. // Социальная и клиническая психиатрия. 2022. Т. 32. № 3. С. 83–87.
13. Бриллиантова В.В., Смолина Н.В., Сырейщикова Т.И., Узбекиков М.Г., Добрецов Г.Е. // Нейрохимия. 2018. Т. 35. № 1. С. 96–100.
14. Узбекиков М.Г. // Биохимия. 2023, Т. 88. Вып. 4. С. 600–613.

## Anxious and Melancholic Depression are Followed by Differently Directed Serum Albumin Conformation

M. G. Uzbekov<sup>1</sup>, N. V. Smolina<sup>1</sup>, T. I. Syrejschikova<sup>1</sup>, N. M. Maximova<sup>1</sup>, S. N. Shikhov<sup>1</sup>,  
G. E. Dobretsov<sup>1</sup>, V. V. Brilliantova<sup>1</sup>, and V. V. Krjukov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow Research Institute of Psychiatry, Moscow, Russia

The aim of the study was investigation of the peculiarities of the conformational changes of serum albumin in patients with anxious and melancholic depression. Albumin conformation was measured by the method

of the subnanosecond laser time resolved fluorescence spectroscopy. Anxious depression was followed with the significant decrease of the values of the three amplitudes on the serum albumin in comparison with controls. In the melancholic depression the values of all three amplitudes on serum albumin molecules were significantly elevated in comparison with controls. These results are clearly indicated that anxious and melancholic depression are followed by differently directed changes in serum albumin conformation.

*Keywords: anxious depression, melancholic depression, serum albumin, subnanosecond laser fluorescent spectroscopy, binding sites, amplitudes*