

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-4-74-80>

УДК 577.112; 616.895.5

Изменение соотношения форм белка-предшественника β -амилоида (APP) в тромбоцитах при шизофрении по сравнению с контрольной группой

Терешкина Е.Б.¹, Бокша И.С.^{1,2}, Прохорова Т.А.¹, Савушкина О.К.¹, Бурбаева Г.Ш.¹, Морозова М.А.¹, Мукаетова-Ладинска Е.Б.³

¹ ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

² НИЦ Эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

³ Университет Лестера, Департамент нейронаук, психологии и поведения, Лестер, Великобритания

ОРИГИНАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

Резюме

Обоснование: белок-предшественник β -амилоида (APP) и его протеолитические фрагменты выполняют важные физиологические функции в нервной системе. Данные литературы свидетельствуют о том, что метаболизм APP при шизофрении может быть нарушен. **Цель исследования:** сравнение концентрации различных форм APP в тромбоцитах крови больных шизофренией и в контрольной группе. **Материал и методы:** исследованы тромбоциты больных параноидной шизофренией (F20.0; $n = 14$; возраст 19–35 лет) и контрольной группы ($n = 14$; возраст 20–36 лет). Взятие крови у больных проводилось до начала курса антипсихотической терапии. Для оценки концентрации форм APP был использован метод иммуноблоттинга с хемилюминесцентным усилением сигнала (ECL). Оценивали интенсивность засветки зон, соответствующих 130 кДа (зона 1), 110 кДа (зона 2) и 100 кДа (зона 3), а также рассчитывали отношение интенсивностей: {зона 1/(зоны 2 + 3)}. **Результаты:** в группе больных шизофренией интенсивность засветки зоны 1 достоверно снижена относительно контроля ($p = 0,0001$), ее доля составляет 9,7% всех детектируемых форм APP (против 29,2% в контроле). Отношение интенсивности засветки зоны 1 к суммарной интенсивности засветки зоны 2 и 3 {зона 1/(зоны 2 + 3)} также достоверно снижено по сравнению с контролем ($p = 0,00003$). У больных наблюдались достоверные обратные корреляции интенсивности засветки зоны 1, зоны 2 и отношения {зона 1/(зоны 2 + 3)} с возрастом: $R = -0,68$, $p = 0,007$, $R = -0,77$, $p = 0,001$, $R = -0,55$, $p = 0,04$ соответственно, но эти связи отсутствовали в группе контроля. Обнаружена отрицательная корреляция отношения интенсивности засветки {зона 1/(зоны 2 + 3)} с баллами по «подшкале» PANSS общей психопатологии (PANSSpsy): $R = -0,57$, $p = 0,035$. **Заключение:** в тромбоцитах больных шизофренией снижено количество отдельных форм APP и изменено их соотношение. Учитывая регуляторную активность фрагментов APP в нервной системе и обнаруженные изменения метаболизма APP, необходимо проведение дальнейших исследований по изучению роли APP при шизофрении.

Ключевые слова: белок-предшественник β -амилоида; тромбоциты; шизофрения.

Для цитирования: Терешкина Е.Б., Бокша И.С., Прохорова Т.А., Савушкина О.К., Бурбаева Г.Ш., Морозова М.А., Мукаетова-Ладинска Е.Б. Изменение соотношения форм белка-предшественника β -амилоида (APP) в тромбоцитах при шизофрении по сравнению с контрольной группой. *Психиатрия*. 2019;17(4):74–80. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-4-74-80>.

Конфликт интересов отсутствует

Change in Ratio of Platelet Beta-Amyloid Precursor Protein (APP) Forms in Schizophrenia Compared with Control Group

Tereshkina E.B.¹, Boksha I.S.^{1,2}, Prokhorova T.A.¹, Savushkina O.K.¹, Burbaeva G.Sh.¹, Morozova M.A.¹, Mukaetova-Ladinska E.B.³

¹ FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

² N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Department of Neuroscience, Psychology and Behavior, University of Leicester, Leicester, UK

RESEARCH

Summary

Background: β -amyloid precursor protein (APP) and its proteolytic fragments have important physiological functions in nervous system. Literature data suggests that APP metabolism may be impaired in schizophrenia. **Aim of study:** to compare concentration of platelet APP forms in patients with schizophrenia and in control group. **Material and methods:** 14 patients (19–35 years old) with acute paranoid schizophrenia (ICD-10 F20.0) and 14 normal controls (20–36 years old) were included to analyse concentration of platelet APP forms by ECL-immunoblotting. Blood was collected before starting antipsychotic therapy. Net intensity was measured for zones corresponding to 130 kDa (zone 1), 110 kDa (zone 2) and 100 kDa (zone 3), and {zone 1/(zone 2 + zone 3)} ratio was calculated. **Results:** intensity of zone 1 was significantly reduced in patients compared with controls ($p = 0,0001$), its proportion comprised 9,7% of all detected APP forms (vs 29,2% in controls). {zone 1/(zone 2 + zone 3)} ratio was also reduced in patients compared with controls ($p = 0,00003$). Significant negative correlations of zone 1, zone 2, and {zone 1/(zone 2 + zone 3)} with age were present in patients: $R = -0,68$, $p = 0,007$, $R = -0,77$, $p = 0,001$, $R = -0,55$, $p = 0,04$, respectively, but these links were absent in control group. Negative correlation between {zone 1/(zone 2 + zone 3)} and PANSSpsy score was found in patients: $R = -0,57$, $p = 0,035$. **Conclusion:** concentration of distinct APP forms in platelets of patients with

schizophrenia and their ratio are altered. Considering the regulatory activity of APP fragments in nervous system and revealed changes in APP metabolism, further research is needed on APP role in schizophrenia.

Keywords: β -amyloid precursor protein; platelets; schizophrenia.

For citation: Tereshkina E.B., Boksha I.S., Prokhorova T.A., Savushkina O.K., Burbaeva G.Sh., Morozova M.A., Mukaetova-Ladinska E.B. Change in Ratio of Platelet Beta-Amyloid Precursor Protein (APP) Forms in Schizophrenia Compared with Control Group. *Psychiatry*. 2019;17(4):74–80. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-4-74-80>.

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Изучение метаболизма белка-предшественника β -амилоида (APP) было связано в основном с исследованием патогенеза болезни Альцгеймера (БА), поскольку одним из диагностических критериев этого нейродегенеративного заболевания является усиленное (по сравнению с непатологическим старением) отложение в мозге амилоидных бляшек, основной компонент которых – агрегаты β -амилоидных пептидов (А β), продуктов расщепления (процессинга) APP. Бета-амилоидные пептиды образуются при амилоидогенном пути процессинга APP, когда сначала происходит расщепление APP β -секретазой (BACE1) с образованием секретрируемого фрагмента sAPP β и связанного с мембраной C-концевого фрагмента, который в дальнейшем расщепляется γ -секретазой с выделением амилоидогенного А β -пептида. В норме преобладает созревание APP по неамилоидогенному пути [1], при котором APP последовательно расщепляется α -секретазой (ADAM) и γ -секретазой. Альфа-расщепление происходит внутри последовательности А β и приводит к образованию крупного секретрируемого фрагмента sAPP α и связанного с мембраной C-концевого фрагмента, который в дальнейшем расщепляется γ -секретазой. Таким образом, в результате процессинга APP образуется ряд фрагментов (молекулярных форм). От соотношения активности упомянутых секретаз очевидно зависит скорость образования различных фрагментов APP. Эти фрагменты, как выяснилось, выполняют физиологически важные функции в ходе развития нервной системы, а также играют роль в процессах нейрональной пластичности, памяти и защиты от нейродегенерации во взрослом и стареющем мозге [1–3], причем нарушения этих процессов могут быть связаны с развитием патологии нервной системы при нейродегенеративных и психических заболеваниях. Актуально выяснить, какой вклад могут вносить нарушения APP-опосредованных физиологических функций в развитие нейродегенеративных и психических заболеваний.

При шизофрении, как и при БА, происходит нарушение когнитивного функционирования, и оно усугубляется с прогрессированием болезни и увеличением возраста больных, иногда вплоть до деменции. В связи с этим и в попытке выяснить вклад амилоидогенного процессинга APP в когнитивное снижение при БА и шизофрении проводились сравнительные исследования концентрационного профиля пептидов А β в спинномозговой жидкости (СМЖ) у больных БА, у пожилых больных шизофренией и в соответствующей по возрасту контрольной группе [4, 5]. Результаты обследо-

вания больных шизофренией в сравнении с контролем не только показали достоверное изменение профиля пептидов А β и снижение их общего количества в СМЖ, но и обнаружили достоверную корреляционную связь уровня А β со степенью снижения когнитивного функционирования этих больных, оцененного по MMSE [6]. На основании своих результатов авторы сделали заключение о нарушении метаболизма APP при шизофрении и впервые высказали предположение о том, что APP может играть защитную роль при этом заболевании [6].

В тромбоцитах, представляющих собой удобный объект для изучения биохимических процессов при патологии нервной системы, концентрация APP относительно высока по сравнению с другими компонентами крови [7]. APP в тромбоцитах заключен в альфа-гранулы и так же, как и в мозге, подвергается процессингу с образованием крупных растворимых фрагментов и пептидов. Весь набор протеаз, участвующих в процессинге APP в тромбоцитах, еще не идентифицирован, однако BACE1, γ -секретаза и ADAM10 (α -секретаза) обнаруживаются как вестерн-блоттингом, так и энзиматическими методами (BACE1). Интересно, что BACE1 может иметь отношение к патогенезу шизофрении, поскольку исследования на животных (мышах) показали, что при выключении экспрессии гена BACE1 наблюдаются нарушения развития синапсов и гипомиелинизация, что приводит к развитию фенотипа, напоминающего шизофрению [8]. Эти свидетельства роли секретазы BACE1 в процессе развития и дифференцировки нервной ткани позволили высказать предположение о возможном вкладе секретазы в патогенез шизофрении [9].

При исследовании метаболизма APP в тромбоцитах больных БА [10, 11] было обнаружено, что в отличие от контрольной группы концентрация форм тромбоцитарного APP с молекулярной массой около 120–130 кДа значительно ниже концентрации форм с молекулярной массой около 110 кДа. Это снижение положительно коррелирует со степенью выраженности деменции, и предполагается, что соотношение форм APP (APPr) может служить биомаркером БА [10]. Изменения APPr в тромбоцитах уже на ранних стадиях развития БА, вероятно, связаны с изменением активности и количества ферментов, участвующих в метаболизме APP, а именно: со снижением содержания и активности α -секретазы и возрастанием активности BACE1 [12].

Изменение уровня APP и его метаболитов в мозге и крови происходит не только при БА, но и при аутизме, который (как и шизофрения) рассматривается

в настоящее время как нейроонтогенетическое заболевание [13]. Было показано, что при аутизме в мозге и в плазме крови повышено содержание sAPP α [14], и было даже высказано предложение об использовании sAPP α в качестве лабораторного параметра для раннего выявления заболеваний аутистического спектра.

Между тем, различие в судьбе A β -продукта расщепления APP при БА и шизофрении состоит в том, что при шизофрении не происходит усиленного отложения бляшек A β в мозге [4, 15]. Что касается аутизма, отложение диффузных амилоидных бляшек наблюдается в мозге по меньшей мере при некоторых генетических вариантах аутистических расстройств [16].

Насколько известно авторам настоящего исследования, на сегодняшний день не опубликовано результатов сравнительных исследований количества форм APP в тромбоцитах больных шизофренией и уравненных по возрасту лиц без психической патологии, и в свете изложенного выше измерение концентрации фрагментов и форм APP в тромбоцитах при этом заболевании представляет интерес.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с одобрения Этического комитета ФГБНУ НЦПЗ (Протокол №343 от 14.04.2017) с соблюдением современных этических норм и правил биомедицинских исследований в соответствии с Хельсинкским соглашением Всемирной медицинской ассоциации (в редакциях 1975/2000 гг.).

ПАЦИЕНТЫ

В исследование были включены 14 больных в возрасте 19–35 лет (медиана возраста 24 года) с диагнозом параноидной шизофрении (МКБ-10 F20.0). Для оценки выраженности психотической симптоматики применялась шкала позитивных и негативных симптомов (PANSS).

Психопатологическую оценку по PANSS и забор крови для исследования проводили перед началом курса антипсихотической терапии.

Контрольную группу составили 14 человек в возрасте 20–36 лет (медиана возраста 25 лет) без психической патологии.

Демографические данные исследуемых групп и клинические характеристики больных шизофренией представлены в табл. 1.

Выделение тромбоцитов

Образцы крови собирали в вакутейнеры с 3,2% цитратом натрия с глюкозой и обрабатывали в течение 2 ч после забора крови. Тромбоциты выделяли по методу, описанному ранее [17]. Вакутейнеры центрифугировали 10 мин при 1000 об/мин и комнатной температуре (Beckman J-6 centrifuge) для получения обогащенной тромбоцитами плазмы. Затем плазму центрифугировали 20 мин при 10 000 об/мин, 5 °C (Beckman J-21 centrifuge, JA20.1 rotor). Супернатант удаляли, осадок

Таблица 1. Демографические данные и клиническая характеристика исследуемых групп

Table 1. Demography data and clinical characteristics of examined groups

	Лица без психической патологии (n = 14). Медиана (минимум:максимум)/Healthy subjects (n = 14). Me (min:max)	Больные шизофренией (n = 14). Медиана (минимум:максимум)/Patients with schizophrenia (n = 14). Me (min:max)
Возраст (лет)/Age (years)	25 (20:36)	24 (19:35)
Пол (муж./жен.)/m/f	12/2	13/1
Длительность заболевания (лет)/Disease duration (y)	–	2 (0,2:13)
Возраст манифестации (лет)/Onset age (y)	–	20 (15:30)
Сумма баллов по PANSS: PANSS score		
PANSS pos	–	20 (14:24)
PANSS neg	–	21 (17:27)
PANSS psy	–	42 (30:52)
PANSS tot	–	82 (65:102)

ресуспендировали в 0,1 М цитратном буфере с 0,1 М глюкозой (pH 5,7) и повторно центрифугировали в тех же условиях. Осадок тромбоцитов ресуспендировали в 100 мкл 50 mM TRIS-HCl, pH 7,0, аликвоты замораживали и хранили при –80 °C.

Определение концентрации фрагментов APP методом ECL-иммуноблоттинга

Перед проведением электрофореза по Лэммли (10% полиакриламидный гель) и ECL-иммуноблоттинга к размороженной суспензии тромбоцитов добавляли 62,5 mM TRIS-HCl буфер, pH 6,8, с додецилсульфатом натрия (SDS) до конечной концентрации SDS 2% и концентрации суммарного белка 1–3 мг/мл.

Концентрацию белка определяли по Лоури, используя набор реагентов для определения концентрации белка в присутствии детергентов DC Bio-Rad (USA). Перед проведением электрофореза в каждую пробу добавляли β -меркаптоэтанол до его конечной концентрации 5% и прогревали 5 мин при 95 °C.

При проведении электрофореза по Лэммли на каждую дорожку нагружали 10 мкг суммарного белка. Иммуноблоттинг проводили в соответствии с протоколом, подробно описанным в Neuromethods (2018) [18]. После электрофореза белки переносили на Hybond-ECL нитроцеллюлозную мембрану (Amersham Biosciences, GE Health Care Life Sciences, США). Мембрану инкубировали с 10% фетальной сывороткой теленка для блокирования свободных сайтов связывания на нитроцеллюлозе, затем инкубировали с кроличьими поликлональными антителами к N-концевой последовательности APP (A8967, Sigma, США) в разведении 1:5000. Далее проводили обработку антителами к IgG кролика, конъюгированными с пероксидазой хрена (SAB 3700848, Amersham Biosciences, GE Health Care Life Sciences, США) в разведении 1:12000, с последующим

хемилюминесцентным усилением сигнала ECL реагентами (Amersham Biosciences, GE Health Care Life Sciences, США), экспонированием фотопленок, захватом и анализом изображений на системе Kodak Image Station 2000 (Kodak, США) в соответствии с методами, описанными ранее [18]. После захвата и анализа изображений для количественной оценки APP определяли интенсивность засветки зон, соответствующих ~130 кДа (APP зона 1), 110 кДа (APP зона 2) и 100 кДа (APP зона 3), а также — в каждом случае — рассчитывали отношение {зона 1/(зоны 2 + 3)}.

Для построения калибровочной кривой зависимости интенсивности засветки каждой полосы, соответствующей формам белка APP, от количества суммарного белка, нагружаемого на дорожку, использовали экстракт тромбоцитов донора из контрольной группы. При этом наблюдалась линейная зависимость интенсивности засветки каждой полосы APP от количества суммарного белка в диапазоне 5–20 мкг. Для внутренней стандартизации опыта на каждый гель наносили один и тот же образец тромбоцитов донора, содержащий 10 мкг суммарного белка.

Статистический анализ

Поскольку проверка распределения данных на нормальность критерием Шапиро–Уилка показала, что данные не подчинялись закону нормального распределения, для статистической обработки базы данных использовали непараметрический модуль программы Statistica 8.0 (StatSoft). Для поиска достоверных (на уровне $p < 0,05$) различий между группами использовали критерий Манна–Уитни, а для поиска достоверных (на уровне $p < 0,05$) корреляций между параметрами вычисляли коэффициенты Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы провели оценку количества форм APP в тромбоцитах больных шизофренией и лиц без психической патологии методом иммуноблоттинга с использованием коммерчески доступных (Sigma) кроличьих поликлональных антител к N-концу синтетического пептида, соответствующего N-концевому фрагменту APP человека (аминокислоты 46–60). В экстрактах тромбоцитов представителей групп контроля и больных поликлональные антитела окрашивали белковые полосы (зоны) в интервалах молекулярных масс 95–130 кДа (рис. 1).

По данным литературы, основная часть (около 90%) APP в тромбоцитах соответствует растворимым формам и только 10% приходится на полноразмерный трансмембранный APP [11]. Разные формы и пептиды — продукты расщепления APP — хранятся в альфа-гранулах и высвобождаются тромбоцитами при их активации соединениями, которые вызывают дегрануляцию тромбоцитов, причем часть секретируемого тромбоцитами APP может удерживаться на плазматической мембране [19, 20]

Предполагают, что формы с молекулярной массой в диапазоне 100–105 кДа могут соответствовать растворимым фрагментам sAPP α и sAPP β , а зоны с моле-

кулярной массой более 110 кДа могут соответствовать полностью или не полностью гликозилированным полноразмерным изоформам APP [21].

Проведенный нами сравнительный анализ количества форм APP в тромбоцитах больных шизофренией и лиц контрольной группы показал, что в тромбоцитах больных интенсивность засветки APP зоны 1 (или количества формы APP с молекулярной массой 130 кДа) достоверно ниже, чем в тромбоцитах лиц без психической патологии (метод Манна–Уитни, $p = 0,0001$) (рис. 2).

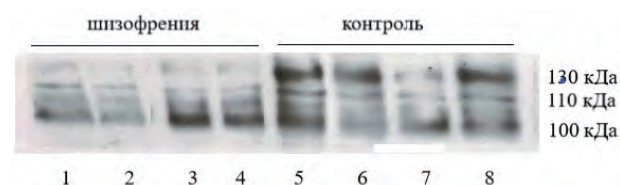


Рис. 1. Пример засветки фотопленки после ECL-иммуноблоттинга, выявляющего различные формы APP с молекулярными массами 130, 110 и 100 кДа в экстрактах тромбоцитов больных шизофренией (1–4) и лиц контрольной группы (5–8)

Fig. 1. Image of film after ECL immunoblotting of platelet extracts from patients with schizophrenia (lanes 1–4) and control subjects (lanes 5–8) revealing various APP forms (with molecular masses of 130, 110 and 100 kDa)

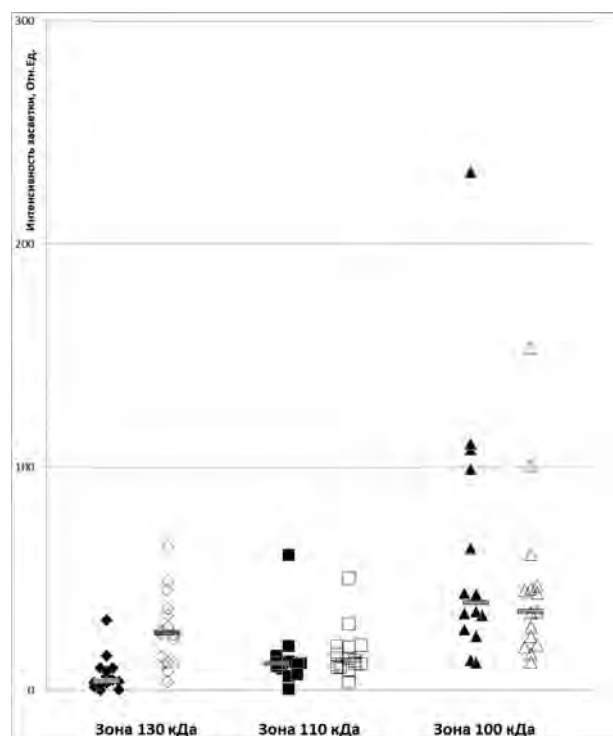


Рис. 2. Интенсивность засветки зон форм APP с молекулярной массой 130, 110 и 100 кДа в группе больных шизофренией (черные символы) и контроля (белые символы)

Fig. 2. Intensities of 130, 110, and 100 kDa APP bands in schizophrenia group (black symbols) and controls (white symbols)

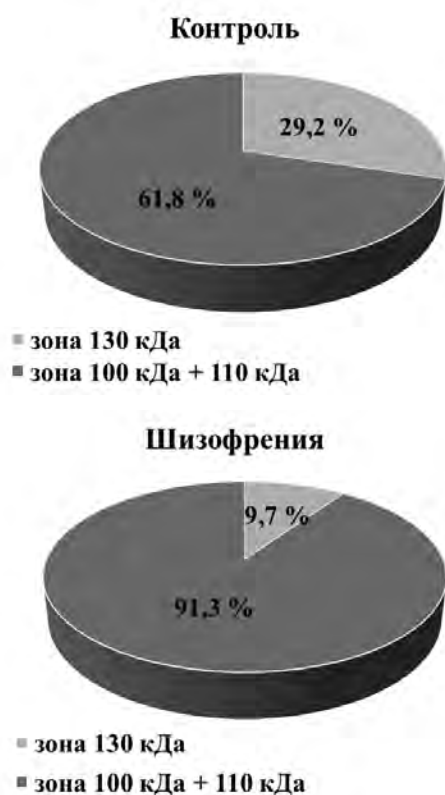


Рис. 3. Доли форм APP молекулярной массы 130 кДа (зона 1) и форм в диапазоне молекулярных масс 100–110 кДа (зоны 2 + 3) в тромбоцитах больных шизофренией и лиц контрольной группы

Fig. 3. The proportions of 130 kDa-APP form (zone 1) and 100–110 kDa-APP forms (zones 2 + 3) in platelets of patients with schizophrenia and control subjects

При этом, если в контроле интенсивность засветки зоны 1 составляет в среднем 29,2% от общего количества всех детектируемых форм APP, то в тромбоцитах больных шизофренией этот показатель в среднем составляет всего 9,7% (рис. 3).

Интересно, что сумма интенсивностей засветки всех детектируемых зон (1 + 2 + 3) (общее количество форм APP) достоверно не различалась в группе больных и в группе контроля.

Поскольку авторы исследований форм APP при БА вычисляли величину отношения $APPr = \{ \text{зона 1} / (\text{зоны 2 + 3}) \}$ [22, 23], в настоящей работе было также вычислено отношение $\{ \text{зона 1} / (\text{зоны 2 + 3}) \}$. $APPr$ оказалось достоверно ниже у больных по сравнению с группой контроля (критерий Манна–Уитни, $p = 0,00003$): при шизофрении — медиана 0,11 (минимум 0,0005, максимум 0,60), в контроле — медиана 0,46 (минимум 0,13, максимум 1,27).

В тромбоцитах лиц контрольной группы и тромбоцитах больных шизофренией наблюдались достоверные корреляции интенсивности засветки зоны 1 и зоны 2 между собой ($R = 0,78$, $p = 0,001$; $R = 0,74$, $p = 0,002$ соответственно). Интенсивность засветки зоны 1 также коррелировала с отношением интенсивностей засветки $\{ \text{зона 1} / (\text{зоны 2 + 3}) \}$ ($R = 0,85$, $p = 0,0001$; $R = 0,58$, $p = 0,03$ соответственно). Только в группе больных наблюдались достоверные обратные корреляции интенсивности засветки зоны 1, зоны 2 и отношения интенсивностей засветки $\{ \text{зона 1} / (\text{зоны 2 + 3}) \}$ с возрастом: $R = -0,68$, $p = 0,007$; $R = -0,77$, $p = 0,001$; $R = -0,55$, $p = 0,04$ соответственно.

Обнаружена отрицательная корреляция отношения интенсивностей засветки $\{ \text{зона 1} / (\text{зоны 2 + 3}) \}$ с баллами по субшкале PANSS общей психопатологии (PANSSPsy): $R = -0,57$, $p = 0,035$, которая означает, что, чем более выражены психопатологические симптомы у больного, тем сильнее снижение у него этого отношения в сравнении с контролем.

Таким образом, полученные нами результаты указывают на изменение метаболизма/протеолиза APP в тромбоцитах при шизофрении. Этот факт согласуется с приведенными выше данными V. Albertini и соавт. [6] об изменении профиля Aβ в СМЖ при этом заболевании, подтверждает предположение авторов об изменении метаболизма APP при шизофрении и указывает на возможную связь нарушения метаболизма APP с развитием патологического процесса при шизофрении (корреляция с PANSS).

Принимая во внимание важную регуляторную активность фрагментов APP в развитии, созревании и старении нервной системы и обнаруженные изменения метаболизма APP при психических и нейродегенеративных заболеваниях, можно заключить, что дальнейшее изучение метаболизма APP при шизофрении представляет интерес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе показано, что в тромбоцитах больных шизофренией снижено количество отдельных форм APP и изменено их соотношение. Данное исследование было проведено на небольшой группе больных. Для дальнейшего изучения возможного вклада APP в патогенез шизофрении необходимо увеличение группы больных шизофренией и лиц контрольной группы и применение широкой панели специфичных антител для детектирования отдельных фрагментов APP.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. van der Kant R, Goldstein LS. Cellular functions of the amyloid precursor protein from development to dementia. *Dev Cell*. 2015;32(4):502–515. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2015.01.022>
2. Coronel R, Bernabeu-Zornoza A, Palmer C, et al. Role of amyloid precursor protein (APP) and its derivatives in the biology and cell fate specification of neural stem cells. *Molecular Neurobiology*.

- 2018;55(9):7107–7117. <https://doi:10.1007/s12035-018-0914-2>
3. Hefter D, Draguhn A. APP as a Protective Factor in Acute Neuronal Insults. *Front Mol. Neurosci.* 2017;10:1–16. <https://doi:10.3389/fnmol.2017.00022>.
4. Religa D, Laudon H, Styczynska M, et al. Amyloid β Pathology in Alzheimer's Disease and Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2003;160:867–872. <https://doi:10.1176/appi.ajp.160.5.867>.
5. Frisoni GB, Prestia A, Geroldi C, et al. Alzheimer's CSF markers in older schizophrenia patients. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2011;26(6):640–648. <https://doi:10.1002/gps.2575>.
6. Albertini V, Benussi L, Paterlini A, et al. Distinct cerebrospinal fluid amyloid beta peptide signatures in cognitive decline associated with Alzheimer's disease and schizophrenia. *Electrophoresis.* 2012;33(24):3738–3744. <https://doi:10.1002/elps.2012003075>.
7. Bush AI, Martins RN, Rumble B, et al. The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease is released by human platelets. *J. Biol. Chem.* 1990;265(26):15977–15983.
8. Savonenko AV, Melnikova T, Laird FM, et al. Alteration of BACE1-dependent NRG1/ErbB4 signaling and schizophrenia-like phenotypes in BACE1-null mice. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2008;105(14):5585–5590. <https://doi:10.1073/pnas.0710373105>.
9. Kamikubo Y, Takasugi N, Niisato K, et al. Consecutive Analysis of BACE1 Function on Developing and Developed Neuronal Cells. *J. Alzheimers Dis.* 2017;56(2):641–653. <https://doi:10.3233/JAD-160806>.
10. Tang K, Hynan LS, Baskin F, Rosenberg RN. Platelet amyloid precursor protein processing: a bio-marker for Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* 2006;240(1–2):53–58. <https://doi:10.1016/j.jns.2005.09.002>.
11. Evin G, Li Q-X. Platelets and Alzheimer's disease: Potential of APP as a biomarker. *World J. Psychiatry.* 2012;2(6):102–113. <https://doi:10.5498/wjp.v2.i6.102>.
12. Colciaghi F, Marcello E, Borroni B, et al. Platelet APP, ADAM 10 and BACE alterations in the early stages of Alzheimer disease. *Neurology.* 2004;62(3):498–501. <https://doi:10.1212/01.WNL.0000106953.49802.9C>.
13. Sokol DK, Chen D, Farlow MR, et al. High levels of Alzheimer beta-amyloid precursor protein (APP) in children with severely autistic behavior and aggression. *J. Child Neurol.* 2006;21(6):444–449. <https://doi:10.1177/08830738060210062201>.
14. Wang H, Xu H, Wang X, et al. Amyloid precursor protein associates with autism spectrum disorder: a potential candidate biomarker for early screening. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016;9(11):22259–22266. www.ijcem.com/ISSN:1940-5901/IJCEM0020275.
15. Chung JK, Nakajima S, Plitman E, et al. β -Amyloid Burden is Not Associated with Cognitive Impairment in Schizophrenia: A Systematic Review. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2016;24(10):923–939. <https://doi:10.1016/j.jagp.2016.03.013>.
16. Wegiel J, Frackowiak J, Mazur-Kolecka B, et al. Abnormal intracellular accumulation and extracellular A β deposition in idiopathic and Dup15q11.2-q13 autism spectrum disorders. *PLoS One.* 2012;7(5):e35414. <https://doi:10.1371/journal.pone.0035414>.
17. Burbaeva GSh, Boksha IS, Tereshkina EB, et al. Effect of olanzapine treatment on platelet glutamine synthetase-like protein and glutamate dehydrogenase immunoreactivity in schizophrenia. *World J. Biol. Psychiatry.* 2006;7(2):75–81. <https://doi:10.1080/15622970510029957>.
18. Boksha IS, Savushkina OK, Tereshkina EB, et al. Enzymes of Glutamate System. In: Biochemical Approaches for Glutamatergic Neurotransmission. Neuromethods. Springer Protocols. Parrot, Sandrine, Denoroy, Luc (Eds.). 2018:469–506. <https://doi:10.1007/978-1-4939-7228-9>.
19. Davies TA, Long HJ, Sgro K, et al. Activated Alzheimer disease platelets retain more beta amyloid precursor protein. *Neurobiol. Aging.* 1997;18(2):147–153. PMID:258891.
20. Prodan CI, Ross ED, Stoner JA, et al. Coated-platelet levels and progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology.* 2011;76(3):247–252. <https://doi:10.1212/WNL.0b013e3182074bd2>.
21. Jelic V, Hagman G, Yamamoto NG, et al. Abnormal platelet amyloid- β protein precursor (A β PP) metabolism in Alzheimer's disease: identification and characterization of a new A β PP isoform as potential biomarker. *J. Alzheimers Dis.* 2013;35(2):285–295. <https://doi:10.3233/JAD-122122>.
22. Zainaghi IA, Talib LL, Diniz BS, et al. Reduced platelet amyloid precursor protein ratio (APP ratio) predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2012;119(7):815–819. <https://doi:10.1007/s00702-012-0807-x>.
23. Borroni B, Agosti C, Marcello E, et al. Blood cell markers in Alzheimer Disease: Amyloid Precursor Protein form ratio in platelets. *Exp. Gerontol.* 2010;45(1):53–56. <https://doi:10.1016/j.exger.2009.08.004>.

Информация об авторах

Терешкина Елена Борисовна, кандидат биологических наук, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4784-899

E-mail: tereshkina.el@yandex.ru

Бокша Ирина Сергеевна, доктор биологических наук, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1369-8658

E-mail: boksha_irina@mail.ru

Прохорова Татьяна Андреевна, научный сотрудник, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3574-2165

E-mail: gnidra@mail.ru

Савушкина Ольга Константиновна, кандидат биологических наук, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5996-6606

E-mail: osavushkina1@yandex.ru

Бурбаева Гульнур Шингожиевна, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией нейробиологии, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия. ORCID:0000-0001-7744-533X

E-mail: gburb@mail.ru

Морозова Маргарита Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории психофармакологии, ФГБНУ НЦПЗ Москва, Россия. ORCID:0000-0002-7847-2716

E-mail: margmorozova@gmail.com

Мукаетова-Ладинска Елизабета, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой Департамента нейронаук, психологии и поведения Университета Лестера, Великобритания

E-mail: eml12@leicester.ac.uk

Information about the authors

Elena B. Tereshkina, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia. ORCID:0000-0002-4784-899

E-mail: tereshkina.el@yandex.ru

Irina S. Boksha, PhD, Dr. of Sci. (Biol.), «Mental Health Research Centre»; Leading Researcher Scientist, Gamaleya Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID:0000-0003-1369-8658

E-mail: boksha_irina@mail.ru

Tatyana A. Prokhorova, Researcher, «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-3574-2165

E-mail: gnidra@mail.ru

Olga K. Savushkina, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5996-6606

E-mail: osavushkina1@yandex.ru

Gulnur Sh. Burbaeva, PhD, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of Neurochemistry, «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia. ORCID:0000-0001-7744-533X

E-mail: gburb@mail.ru

Margarita A. Morozova, PhD, MD, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Psychopharmacology, «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia. ORCID:0000-0002-7847-2716

E-mail: margmorozova@gmail.com

Elizabeta Mukaetova-Ladinska, PhD, MD, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of the Department of Neuroscience, Psychology and Behavior, University of Leicester, Leicester, UK

E-mail: eml12@leicester.ac.uk

Для корреспонденции/Corresponding author

Савушкина Ольга Константиновна/Olga K. Savushkina

E-mail: osavushkina1@yandex.ru

E-mail: neurochem06@mail.ru

Дата поступления 22.08.2019

Date of receipt 22.08.2019

Дата принятия 10.09.2019

Accepted for publication 10.09.2019