

## **СОДЕРЖАНИЕ ДОФАМИНА, НОРАДРЕНАЛИНА, СЕРОТОНИНА И 5-ОКСИИНДОЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ В МОЧЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

**Горошинская И.А., Каплиева И.В., Атаева Е.М., Трепитаки Л.К., Погорелова Ю.А., Качесова П.С., Шевченко А.Н., Швырёв Д.А., Шатова Ю.С., Шапошников А.В., Димитриади С.Н.**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: iagor17@mail.ru*

Цель работы – исследовать содержание биогенных моноаминов в моче больных раком мочевого пузыря, протекающим на фоне сахарного диабета и без него. Предполагаемая роль серотонина и катехоламинов, выполняющих функции нейротрансмиттеров, в канцерогенезе и прогрессировании злокачественных опухолей обуславливает актуальность анализа их содержания в легкодоступной для исследования моче при раке мочевого пузыря в зависимости от наличия у пациентов сахарного диабета 2 типа. 22 больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря были разделены на основную группу – рак на фоне сахарного диабета и контрольную – без сахарного диабета, по 11 пациентов в каждой. В группы сравнения вошли 11 чел. без онкопатологии и диабета (доноры) и 8 пациентов с сахарным диабетом 2 типа без онкопатологии. В моче определяли содержание норадреналина, дофамина, серотонина и продукта его метаболизма 5-оксииндолуксусной кислоты методом иммуноферментного анализа. Использована Statistica 10.0. Для всех больных раком мочевого пузыря было характерно повышение содержания в моче серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты, в полтора раза более выраженное при наличии сахарного диабета. Индекс соотношения 5-оксииндолуксусной кислоты к серотонину был значимо выше, чем в группе доноров, что указывает на интенсификацию моноаминоксидаза-зависимого механизма развития окислительного стресса у больных раком мочевого пузыря, особенно с сахарным диабетом. Индекс соотношения норадреналина к серотонину во всех группах больных был ниже, чем у доноров. Пациенты группы сравнения (сахарный диабет) отличались двукратно сниженным содержанием норадреналина и самым высоким соотношением 5-оксииндолуксусной кислоты к серотонину. Более высокий уровень серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты при раке мочевого пузыря на фоне сахарного диабета, возможно, способствует более тяжелому течению заболевания и худшему прогнозу.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, сахарный диабет 2 типа, моча, катехоламины, серотонин, моноаминоксидазный путь метаболизма, окислительный стресс.

## **CONTENT OF DOPAMINE, NORADRENALINE, SEROTONIN AND 5-HYDROXYINDOLACETIC ACID IN THE URINE OF PATIENTS WITH BLADDER CANCER DEPENDING ON THE PRESENCE OF DIABETES MELLITUS**

**Goroshinskaya I.A., Kaplieva I.V., Ataeva E.M., Trepitaki L.K., Pogorelova Ju.A., Kachesova P.S., Shevchenko A.N., Shvyrev D.A., Shatova Yu.S., Shaposhnikov A.V., Dimitriadi S.N.**

*National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: iagor17@mail.ru*

To study the content of biogenic monoamines in the urine of patients with bladder cancer with and without diabetes mellitus. The presumed role of serotonin and catecholamines, which act as neurotransmitters, in carcinogenesis and progression of malignant tumors makes it urgent to analyze their content in easily accessible urine of patients with bladder cancer, depending on the presence of type 2 diabetes mellitus. 22 patients with non-muscle-invasive bladder cancer were divided into a main group - bladder cancer with diabetes and a control group - without diabetes, 11 patients in each group. The comparison groups included 11 people without cancer and diabetes (donors) and 8 patients with type 2 diabetes without cancer. The content of norepinephrine, dopamine, serotonin and its metabolic product 5-hydroxyindoleacetic acid was determined in urine by linked immunosorbent assay. Statistica 10.0 was used. All patients with bladder cancer were characterized by an increase in the content of serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in the urine, which was one and a half times more pronounced in the presence of diabetes mellitus. The ratio index of 5-hydroxyindoleacetic acid to serotonin was significantly higher than in the donor group, which indicates an intensification of the monoamine oxidase-dependent mechanism of

**development of oxidative stress in patients with bladder cancer, especially with concomitant diabetes mellitus. The ratio of norepinephrine to serotonin in all groups of patients was lower than in donors. Patients in the comparison group (diabetes mellitus without bladder cancer) were distinguished by a twofold lower level of norepinephrine and the highest ratio of 5-hydroxyindoleacetic acid to serotonin. Higher levels of serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in bladder cancer associated with diabetes mellitus may contribute to a more severe course of the disease and a worse prognosis.**

Keywords: bladder cancer, type 2 diabetes mellitus, urine, catecholamines, serotonin, monoamine oxidation pathway, oxidative stress.

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает в мире десятое место среди наиболее распространенных видов рака, встречается чаще у мужчин, подвержен риску рецидивирования и метастазирования и по стоимости лечения, приходящегося на одного пациента, относится к одному из самых дорогостоящих видов рака [1]. В России по данным на 2022 г. заболеваемость РМП оказалась у мужчин на 9 месте (12770 заболевших – 4,5 %), у женщин на 17 месте (3695 заболевших – 1,1 %). Прирост за 2012–2022 гг. составил по «грубым» показателям на 100 тыс. населения для обоих полов 10,93 % и был практически одинаков у мужчин и женщин [2, с. 11, 12, 14–16].

Наличие у пациентов коморбидной патологии может влиять на развитие злокачественного процесса, в частности на степень дифференцировки опухоли при РМП, частоту рецидивирования и прогрессирования [3]. Имеются доказательства наличия положительной связи между риском РМП и сахарным диабетом 2 типа, являющимся одним из наиболее значимых компонентов метаболического синдрома [4]. Согласно некоторым данным, наличие сахарного диабета (СД) ухудшает прогноз у пациентов с РМП. Так, для больных немышечно-инвазивным РМП с уровнем гликозилированного гемоглобина, превышающим верхнюю границу нормы, была характерна более высокая частота рецидивов и худшая безрецидивная выживаемость [5].

Однако ряд работ указывает на противоречивость данных о связи между наличием диабета и развитием РМП. Так метаанализ, проведенный в Нидерландах, показал наличие такой связи с риском только инвазивного РМП и ее зависимость от пола (более значительна для женщин) и возраста пациентов [6].

Известно, что раковые клетки используют сигнальный путь, инициируемый нейротрансмиттерами, для активации неконтролируемой пролиферации и диссеминации. Нейротрансмиттеры могут воздействовать на иммунные и эндотелиальные клетки в микроокружении опухоли, способствуя ее прогрессированию [7]. Данные литературы убедительно демонстрируют, что нейротрансмиттеры влияют на статус пролиферации, покоя и дифференцировки многих клеток головного мозга, участвуя в возникновении и прогрессировании глиобластомы. Считают, что дофамин способствует росту опухоли, индуцируя множество VEGF-зависимых ангиогенных механизмов, и в то же время может оказывать и ингибирующее действие на опухлеиндуцированный ангиогенез путем снижения

рекрутирования эндотелиальных клеток-предшественников с уменьшением зависимой от них экспрессии матриксной металлопротеиназы [8]. Серотонин влияет на пролиферацию, кровоток и ангиогенез и тем самым участвует в онкогенезе и прогрессировании при некоторых типах опухолей [8, 9]. Установлено, что уровень серотонина в сыворотке можно использовать для оценки прогноза уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы предстательной железы и почечно-клеточного рака [8]. Показан противораковый эффект антагонистов рецепторов серотонина при различных видах рака, таких как рак предстательной железы, рак молочной железы, мочевого пузыря, колоректальный рак, карциноид и мелкоклеточный рак легких [10].

Учитывая не только локализацию злокачественного процесса, но и то, что ряд биомаркеров рака, например, мутации гена плекстрина, содержащего S1 (*PLEKHS1*), связанные не только с патогенезом РМП, но и с СД 2 типа и ожирением, легко обнаруживаются в моче [4], а также установление фактов влияния моноаминов на важные параметры как крови, так и мочи [11], авторы посчитали интересным провести сравнительное изучение содержания катехоламинов и серотонина в моче больных РМП в зависимости от наличия у них СД и у людей с СД без онкологической патологии.

Таким образом, целью данной работы явилось исследование содержания биогенных моноаминов в моче при раке мочевого пузыря, протекающем на фоне сахарного диабета и без него.

### **Материалы и методы исследования**

В исследование включены данные, полученные при обследовании 22 больных немышечно-инвазивным РМП, разделенных на 2 группы. Основную группу составили 11 пациентов с установленным диагнозом немышечно-инвазивного РМП, протекающего на фоне сахарного диабета второго типа (СД2), 8 мужчин и 3 женщины, средний возраст  $66,2 \pm 1,9$  лет, контрольную группу – 11 пациентов с РМП без сахарного диабета, 6 мужчин и 5 женщин, средний возраст  $68,3 \pm 4,3$  лет. Группы сравнения были представлены 11 донорами (без онкологических заболеваний и сахарного диабета), в том числе 5 мужчин и 6 женщин, средний возраст  $57,9 \pm 2,5$  лет, а также 8 пациентами с сахарным диабетом 2 типа без онкологических заболеваний, 4 мужчины и 4 женщины, средний возраст  $59,4 \pm 2,0$  лет.

Содержание дофамина (ДА), норадреналина (НА), серотонина (СР) и продукта его метаболизма 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) определяли методом иммуноферментного анализа (IBL International, Германия) в моче больных РМП и у лиц без онкологических заболеваний (доноры и пациенты с СД2) в зависимости от наличия у них сахарного диабета.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере посредством программы STATISTICA 10.0 при помощи параметрического критерия Стьюдента для двух независимых выборок и непараметрического критерия Манна – Уитни. В большинстве групп данные соответствовали закону нормального распределения (о чем судили с помощью критерия Шапиро – Уилка). В таблицах результаты представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ), указаны также медиана и значения нижнего и верхнего квартиля:  $Me$  ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ). Сравнение данных во всех группах больных с показателями у доноров, а также между группами больных производили попарно. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Письменные информированные согласия на медицинское вмешательство, операцию, обработку персональных данных и взятие биологического материала в соответствии с Хельсинкской декларацией были получены как от больных РМП, так и от пациентов группы сравнения. Тема научно-исследовательской работы «Специфика ряда метаболических показателей при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря, сопряженном с сахарным диабетом 2 типа» утверждена 28.09.2022 на заседании Ученого совета НМИЦ онкологии, протокол № 24, и одобрена этической комиссией при ФГБУ «НМИЦ онкологии» 8 сентября 2022 г.

### Результаты исследования и их обсуждение

Исследование содержания катехоламинов в моче не выявило их изменения у больных РМП относительно группы доноров (табл. 1).

**Таблица 1**

Содержание моноаминов в моче больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, протекающим на фоне сахарного диабета 2 типа и без сопутствующей патологии,  $M \pm m$ ;  $Me$  [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]

Группы	Дофамин, нг/мл	Норадреналин, нг/мл	Серотонин, нг/мл	5-ОИУК, мкг/мл
Доноры n = 11	145,8 $\pm$ 14,5 139,8 [94,9; 196,3]	36,76 $\pm$ 3,77 31,68 [25,66;47,86]	72,85 $\pm$ 7,28 70,14 [51,75;97,15]	1,207 $\pm$ 0,124 1,277 [0,772;1,55]
СД 2 типа n = 8	123,34 $\pm$ 22,04 107,65 [65,27; 183,45]	15,89 $\pm$ 2,31 14,70 [13,21;17,83] p = 0,000128	60,47 $\pm$ 9,11 61,70 [50,19;71,46]	2,325 $\pm$ 0,583 1,486 [1,135;4,686] p = 0,043547
РМП n = 11	183,29 $\pm$ 16,96 183,29 [128,1; 220,0]	36,43 $\pm$ 3,15 37,42 [24,82;44,91]	130,15 $\pm$ 11,58 122,83 [99,07;165,5] p = 0,000453	3,499 $\pm$ 0,455 3,113 [2,249;4,686] p = 0,000094
РМП+СД2 n = 11	144,95 $\pm$ 17,38 123,85 [106,24;166,05]	31,12 $\pm$ 3,22 31,29 [19,21;42,46]	200,29 $\pm$ 25,16 170,12 [152,1;230,5]	5,415 $\pm$ 0,755 4,368 [3,144;7,888]

		$p_1 = 0,002735$	$p = 0,000094$	$p = 0,000022$
			$p_1 = 0,000282$	$p_1 = 0,007474$
			$p_2 = 0,019808$	$p_2 = 0,041757$

Примечание. Статистическая значимость различий:  $p$  – относительно показателей в группе доноров;  
 $p_1$  – относительно показателей в группе с сахарным диабетом без онкологической патологии;  
 $p_2$  – между показателями у больных раком мочевого пузыря с сахарным диабетом и без него (указаны только значения  $p < 0,05$ ).

В то время как у пациентов с СД 2 типа наблюдалось снижение содержания норадреналина (в 2,3 раза,  $p = 0,0001$ ), у больных РМП на фоне СД уровень норадреналина в моче двукратно превысил показатель в группе сравнения ( $p = 0,0027$ ).

Для всех больных РМП было характерно повышение содержания в моче серотонина и 5-ОИУК: в основной группе соответственно в 2,7 раз и в 4,5 раз ( $p < 0,0001$ ), в контрольной группе в 1,8 и 2,9 раза ( $p < 0,0005$ ) относительно показателей в моче здоровых людей. У больных РМП на фоне сахарного диабета содержание как серотонина, так и продукта его деградации статистически значимо выше, чем при РМП без СД, в 1,5 раз,  $p < 0,05$  в обоих случаях (табл. 1). При этом их соотношение (табл. 2) в обеих группах больных одинаково и превышало индекс 5-ОИУК/СР в моче здоровых людей в 1,5 раз ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2**

Соотношение содержания моноаминов в моче больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, протекающим на фоне сахарного диабета 2 типа и без сопутствующей патологии,  $M \pm m$ ;  $Me [Q25; Q75]$

Группы	Индекс НА/ДА	Индекс НА/СР	Индекс 5-ОИУК/СР
Доноры $n = 11$	$0,263 \pm 0,031$ $0,278 [0,177; 0,334]$	$0,557 \pm 0,071$ $0,509 [0,327; 0,687]$	$18,47 \pm 2,33$ $20,10 [13,64; 25,82]$
СД 2 типа $n = 8$	$0,203 \pm 0,033$ $0,185 [0,148; 0,230]$	$0,246 \pm 0,024$ $0,249 [0,223; 0,294]$ $p = 0,002158$	$45,46 \pm 8,11$ $43,87 [23,06; 67,92]$ $p = 0,001951$
РМП $n = 11$	$0,208 \pm 0,020$ $0,208 [0,158; 0,260]$	$0,287 \pm 0,024$ $0,270 [0,230; 0,299]$ $p = 0,001781$	$27,15 \pm 3,44$ $27,15 [15,87; 37,62]$ $p = 0,049884$
РМП+СД2 $n = 11$	$0,231 \pm 0,029$ $0,193 [0,161; 0,295]$	$0,157 \pm 0,016$ $0,155 [0,137; 0,177]$ $p = 0,000096$ $p_1 = 0,007142$ $p_2 = 0,000533$	$27,31 \pm 2,60$ $26,29 [24,47; 28,37]$ $p = 0,019897$ $p_1 = 0,026994$

Примечание. Статистическая значимость различий:  $p$  – относительно показателей в группе доноров;  
 $p_1$  – относительно показателей в группе с сахарным диабетом без онкологической патологии;  
 $p_2$  – между показателями у больных раком мочевого пузыря с сахарным диабетом и без него (указаны только значения  $p < 0,05$ ).

Серотонин недавно начали рассматривать в качестве фактора роста опухолевых клеток человека различного происхождения (карциномы, глиомы и карциноиды). Имеются данные об участии серотонина в миграции раковых клеток, метастатической диссеминации,

опухолевом ангиогенезе и его решающей роли в прогрессировании рака [9]. С этим согласуется значительное увеличение содержания серотонина в моче, выявленное авторами в обеих группах больных РМП. При этом более высокий уровень серотонина в моче больных, у которых злокачественный процесс сопровождается наличием СД, позволяет предположить в этом случае более тяжелое течение заболевания и, возможно, худший прогноз.

Как видно из табл. 2, значимых изменений в соотношении катехоламинов выявлено не было. В то время как соотношение норадреналина к серотонину оказалось сниженным в моче при всех видах патологии: при СД – в 2,3 раза ( $p = 0,0022$ ), при РМП – в 1,9 раза ( $p = 0,0018$ ), а при РМП+СД 2 типа – в 3,5 раза ( $p < 0,0001$ ). При этом снижение индекса НА/СР в моче было обусловлено разными причинами: у больных РМП в обеих группах за счет повышения содержания серотонина, а у пациентов с СД – за счет более чем двукратного снижения норадреналина.

Среди возможных механизмов взаимосвязи увеличения заболеваемости раком и наличием сахарного диабета называют развитие окислительного стресса. В последние годы большое значение придается роли семейства ферментов моноаминоксидаз (МАО) как основного продуцента перекиси водорода, участвующей в интенсификации свободнорадикальных процессов и развитии окислительного стресса [12]. Недавние исследования выявили эту новую роль МАО при некоторых типах рака, таких как глиобластома и рак простаты, при которых была обнаружена сверхэкспрессия этих ферментов [13]. Установлено влияние МАО типа А на пролиферацию раковых клеток в опытах *in vitro* и онкогенез *in vivo*. Продемонстрирована ключевая роль этой формы фермента в развитии, росте, метастазировании и терапевтической резистентности многих злокачественных новообразований, включая рак предстательной железы, лимфому и глиому [14]. Следует отметить, что основным субстратом МАО А является серотонин, в результате окислительного дезаминирования которого образуется 5-ОИУК.

Выявленное авторами увеличение уровня 5-оксииндолуксусной кислоты – продукта реакции, катализируемой МАО А, в моче больных РМП, особенно выраженное у пациентов, у которых онкологический процесс протекает на фоне сахарного диабета 2 типа, позволяет предположить, что у больных РМП задействован МАО-путь усиления свободнорадикальных процессов. Активному функционированию именно этого пути интенсификации свободнорадикального окисления может способствовать повышенный уровень серотонина у всех больных РМП, который, однако, оказался особенно высоким у пациентов основной группы (РМП + СД).

Группа сравнения (СД 2 типа) отличалась не только превалирующим снижением норадреналина (по сравнению с дофамином), но и наиболее высоким индексом 5-ОИУК/СР в

моче, повышенным в 2,5 раз относительно здоровых и в 1,7 раз относительно больных РМП как с диабетом, так и без него ( $p = 0,027-0,034$ ). Выявление резкого повышения показателя, отражающего активацию моноаминоксидазной реакции, способствующей наработке реакционноспособной перекиси водорода, в моче при сахарном диабете подтверждает возможность MAO-зависимого механизма развития окислительного стресса у данной категории больных.

Интересно отметить, что, согласно данным литературы, в крови больных СД 2 типа, осложненным диабетической ретинопатией, выявлено повышение содержания триптофана и 3-кратное увеличение уровня 5-гидрокситриптофана, являющегося промежуточным продуктом образования серотонина из триптофана [15]. Поскольку по данным, полученным авторами, содержание серотонина в моче больных СД не изменялось относительно группы доноров, а уровень 5-ОИУК был повышен в 2,5 раза, можно предположить, что при СД серотонин не накапливается, превращаясь в реакции, катализируемой MAO, в 5-ОИУК, что сопровождается образованием перекиси водорода, участвующей в интенсификации процессов свободнорадикального окисления.

### **Заключение**

Для всех больных РМП было установлено повышение в моче содержания серотонина и продукта его превращения в реакции, катализируемой MAO, что было статически значимо более выражено при наличии у пациентов СД 2 типа. Соотношение норадреналина к серотонину было снижено, а соотношение 5-ОИУК к серотонину повышено в обеих группах больных с РМП, а также в группе сравнения (только СД). Наиболее высокий уровень 5-ОИУК при протекании РМП на фоне СД позволяет предположить важную роль MAO-зависимого механизма развития окислительного стресса у данной категории больных. При этом высокий уровень серотонина в моче больных РМП, при наличии СД (статистически значимо превышающий его содержание в остальных группах), позволяет предположить более тяжелое течение заболевания с вероятностью худшего прогноза.

### **Список литературы**

1. Gill E., Perks C.M. Mini-Review: Current bladder cancer treatment – the need for improvement // *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 26. Vol. 25, Is. 3. P. 1557. DOI: 10.3390/ijms25031557.
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О., Лисичниковой И.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.

3. Пулатова А.А., Димитриади С.Н., Кутилин Д.С., Зыкова Т.А., Франциянц Е.М., Шевякова Е.А., Хван В.К., Гончаров С.И. Клинико-морфологические особенности течения рака мочевого пузыря у ВПЧ-инфицированных больных // Южно-Российский онкологический журнал / South Russian Journal of Cancer. 2023. Том. 4. № 3. С. 12–19. DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-3-2.
4. Gill E., Sandhu G., Ward D.G., Perks C.M., Bryan R.T. The sirenic links between diabetes, obesity, and bladder cancer // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, Is. 20. P. 11150. DOI: 10.3390/ijms222011150.
5. Huang W.L., Huang K.H., Huang C.Y., Pu Y.S., Chang H.C., Chow P.M. Effect of diabetes mellitus and glycemic control on the prognosis of non-muscle invasive bladder cancer: a retrospective study // BMC Urol. 2020. Vol. 20, Is. 1. P. 117. DOI: 10.1186/s12894-020-00684-5.
6. Van den Brandt P.A. Diabetes and the risk of bladder cancer subtypes in men and women: results from the Netherlands Cohort Study // Eur J Epidemiol. 2024. DOI: 10.1007/s10654-024-01100-0.
7. Jiang S.H., Hu L.P., Wang X., Li J., Zhang Z.G. Neurotransmitters: emerging targets in cancer // Oncogene. 2020. Vol. 39, Is. 3. P. 503–515. DOI: 10.1038/s41388-019-1006-0.
8. Caragher S.P., Hall R.R., Ahsan R., Ahmed A.U. Monoamines in glioblastoma: complex biology with therapeutic potential // Neuro Oncol. 2018. Vol. 20, Is. 8. P. 1014–1025. DOI: 10.1093/neuonc/nox210.
9. Sarrouilhe D., Mesnil M. Serotonin and human cancer: A critical view // Biochimie. 2019. Vol. 161. P. 46–50. DOI: 10.1016/j.biochi.2018.06.016.
10. Balakrishna P., George S., Hatoum H., Mukherjee S. Serotonin pathway in cancer // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, Is. 3. P. 1268. DOI: 10.3390/ijms22031268.
11. França D.C.H., Honorio-França A.C., Silva K.M.R., Alves F.C.B., Bueno G., Costa S.M.B., Cotrim A.C.M., Barbosa A.M.P., França E.L., Rudge M.V.C. The Diamater Study Group. Serotonin and Interleukin 10 can influence the blood and urine viscosity in gestational diabetes mellitus and pregnancy-specific urinary incontinence // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24, Is. 24. P. 17125. DOI: 10.3390/ijms242417125.
12. Resta J., Santin Y., Roumigué M., Riant E., Lucas A., Couderc B., Binda C., Lluel P., Parini A., Mialet-Perez J. Monoamine oxidase inhibitors prevent glucose-dependent energy production, proliferation and migration of bladder carcinoma cells // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, Is. 19. P. 11747. DOI: 10.3390/ijms231911747.
13. Nordio G., Piazzola F., Cozza G., Rossetto M., Cervelli M., Minarini A., Basagni F., Tassinari E., Dalla Via L., Milelli A., Di Paolo M.L. From Monoamine oxidase inhibition to antiproliferative

activity: New biological perspectives for polyamine analogs // *Molecules*. 2023. Vol. 28, Is. 17. P. 6329. DOI: 10.3390/molecules28176329.

14. Wu B.J., Shih J.C. *In vitro* and *in vivo* assays characterizing MAO A function in cancers // *Methods Mol Biol*. 2023, Is. 2558. P. 171–182. DOI: 10.1007/978-1-0716-2643-6\_13.

15. Саклакова О.А., Максименя М.В., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Караваева Т.М. Изменения уровней некоторых метаболитов триптофана в крови пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненного диабетической ретинопатией // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024. Т. 39. № 1. С. 135–139. DOI: 10.29001/2073-8552-2024-39-1-135-139.