

## ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ ПРИ АДДИКТИВНЫХ И АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

© 2021 г. Л. А. Левчук<sup>1</sup>, \*, О. В. Рощина<sup>1</sup>, Г. Г. Симуткин<sup>1</sup>, Н. А. Бохан<sup>1</sup>, С. А. Иванова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт психического здоровья,  
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Поступила в редакцию 10.08.2020 г.

После доработки 30.09.2020 г.

Принята к публикации 09.10.2020 г.

Исследования в области патофизиологии психических расстройств свидетельствуют о вовлечении нейробиологических процессов, включая нейровоспалительный ответ, нейрогенез, дегенерацию нейронов, в механизмы развития данных расстройств. Проведено исследование 135 пациентов с аддиктивными и аффективными расстройствами (из них 51 пациент с синдромом зависимости от алкоголя, 41 пациент с текущим депрессивным эпизодом и 43 пациента с коморбидностью синдрома зависимости от алкоголя и аффективного расстройства) и 46 психически здоровых доноров. Содержание нейроспецифических белков (NSE, MBP и GFAP) в сыворотке крови пациентов и здоровых людей определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Исследование периферических маркеров повреждения нервной ткани показало, что для всех пациентов характерны признаки нейронального и глиального дистресса. Результаты дисперсионного анализа и ROC-анализа свидетельствуют о вкладе NSE и MBP в развитие аффективных расстройств, в то время как GFAP обладает большей прогностической эффективностью в случае аддиктивной патологии. Тенденция к нарушению баланса в секреции нейроспецифических белков в сыворотке крови пациентов с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективных расстройств усиливается, что, вероятно, свидетельствует о большем дефекте в нейробиологических процессах и нейродегенерации, а также подтверждается данными о более тяжелой клинической симптоматике пациентов в указанных случаях коморбидности.

*Ключевые слова:* нейрон-специфическая энолаза, основной белок миелина, глиальный фибриллярный кислый белок, синдром зависимости от алкоголя, аффективные расстройства

DOI: 10.31857/S1027813321010076

Исследования в области патофизиологии психических расстройств свидетельствуют о вовлечении нейробиологических процессов, включая нейровоспалительный ответ, нейрогенез, дегенерацию нейронов, в механизмы развития данных расстройств, что диктует необходимость системного подхода к поиску потенциальных биомаркеров [1–4]. Нейропластичность как адаптивная способность нервной ткани реализуется в результате изменений на молекулярном, субклеточном, клеточном и сетевом уровнях пластичности. Астроциты и клетки микроглии обладают компенсаторным механизмом для восстановления поврежденной нейронной сети, реагируя на повреждение нейронов, изменяют экспрессию нейроспецифических белков, имеющих нейропластическое действие [5–7]. Оценка содержания нейроспецифических белков в биологических жидкостях (сыворотке крови и ликворе), выполняющих множество

интегративных функций, отражает степень патологических изменений в нейрональном и глиальном компонентах ткани мозга. Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), основной белок миелина (MBP) и нейрон-специфическая энолаза (NSE) являются маркерами для идентификации отделов мозга, участвующих в нейропсихиатрических расстройствах [8, 9]. GFAP, являясь маркером повреждения, играет важную роль в активации клеток астроглии. Показано, что употребление алкоголя и депрессивные расстройства изменяют морфологию глии и экспрессию GFAP [10]. Нейропсихиатрические расстройства, в том числе аффективные расстройства и шизофрения, и алкоголизм сопровождаются глиальной патологией, нарушением процессов нейропластичности и миелинизации [11–13]. Дисфункция нейропластичности приводит к повышению содержания NSE, биомаркера нейронального повреждения, обладающего нейротрофическим и нейропротекторным действием [6, 14, 15].

\* Адресат для корреспонденции: 634014 Россия, Томск, ул. Алеутская, 4; факс: 8(382-2)72-44-25; e-mail: fla2003@list.ru.

Многочисленными авторами показано, что злоупотребление алкоголем приводит к невропатологическому повреждению коры головного мозга, снижению объема белого вещества, уменьшению плотности глиальных клеток в префронтальной коре головного мозга и гиппокампе, атрофии мозга и потере нейронов [10, 16, 17]. Сверхэкспрессия провоспалительных цитокинов в головном мозге пациентов с аффективной патологией и связанное с этим хроническое нейровоспаление могут привести к нейродегенерации и снижению нейрогенеза, снижению плотности глиальных клеток в лобных областях коры головного мозга [15, 18, 19].

Депрессивные и аддиктивные расстройства характеризуются трансформацией нейроиммунного функционирования, дисфункцией нейропластичности, изменением глиальной или астроцитарной плотности и экспрессии медиаторов воспаления как в ЦНС, так и на периферии [20, 21]. Современные литературные данные показывают нейробиологические изменения, активированные иммунные ответы при синдроме зависимости от алкоголя и аффективном расстройстве, однако существует нехватка знаний о роли нейроиммунной функции в развитии и прогрессировании коморбидного течения алкоголизма и депрессии. Сопряженность этих двух расстройств, негативно влияя на течение и прогноз каждого из них, отличается клиническим полиморфизмом, большей степенью выраженности психопатологических проявлений и обусловлена сложными биологическими механизмами, связанными с дисрегуляцией различных нейроиммунных механизмов [10]. Комплексное исследование периферических маркеров нейродегенерации и нейропластичности позволит установить возможную нейроиммунную этиопатологию как важную часть физиологической связи между алкогольной зависимостью и аффективным расстройством, определить наличие и степень повреждения нервной ткани и оценить компенсаторные возможности ремоделирования нейронных структур головного мозга.

Целью настоящего исследования явилась оценка содержания нейроспецифических белков (NSE, MBP и GFAP) в сыворотке крови пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и аффективными расстройствами, а также в случае их коморбидности.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено с соблюдением протокола, утвержденного комитетом по биомедицинской этике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, и принципов информированного согласия Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации.

В исследование включено 135 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и аффективными расстройствами, проходивших лечение в отделениях аддиктивных и аффективных состояний клиник НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Из них 51 пациент с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2, МКБ-10), 41 пациент с текущим депрессивным эпизодом в рамках однократного депрессивного эпизода, рекуррентного депрессивного расстройства и биполярного аффективного расстройства (F31, F32, F33, МКБ-10) и 43 пациента с коморбидностью синдрома зависимости от алкоголя и аффективного расстройства. В группу контроля вошли 46 здоровых доноров.

Основными критериями включения для пациентов явились: наличие установленного диагноза аффективного расстройства и/или синдрома зависимости от алкоголя по МКБ-10, возраст 18–60 лет, наличие письменного информированного согласия, принадлежность к европеоидной расе. Критериями исключения – возраст старше 60 лет, наличие алкогольных психозов, органической, неврологической и тяжелой соматической патологии, приводящей к органной недостаточности. Критериями включения для контрольной группы явились: возраст 18–60 лет, наличие письменного информированного согласия. Критериями исключения – возраст старше 60 лет, наличие психических расстройств и соматической патологии в стадии обострения.

Степень тяжести заболевания оценивалась по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (Clinical Global Impression scale – Severity (CGI-S) (до начала и на 14-й и 28-й дни терапии).

Материалом для исследования явилась сыворотка крови. У всех обследуемых лиц брали кровь из локтевой вены в период с 8.00 до 9.00 натошак в пробирки фирмы BD Vacutainer с активатором свертывания для получения сыворотки. У пациентов кровь брали до назначения терапии. Содержание маркера повреждения нейронов – нейронспецифичной енолазы (NSE) – в сыворотке крови пациентов и психически здоровых людей определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов CanAg NSE EIA производства Fujirebio Diagnostics, Inc. (Швеция). Определение концентрации маркера демиелинизации белого вещества – основного белка миелина (MBP) – и маркера повреждения астроглии – глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) – в сыворотке крови исследуемых лиц проводили “Сэндвич”-методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов DY4228-05 Human MBP DuoSet ELISA и DY2594-05 Human GFAP DuoSet ELISA производства “R&D Systems” (США). Постановку реакции проводили согласно прилагаемым к наборам инструкциям.

**Таблица 1.** Концентрация нейроспецифических белков в сыворотке крови пациентов и психически здоровых лиц (Me (Q1–Q3))

Показатель	NSE, мкг/л	MBP, пг/мл	GFAP, нг/мл
Пациенты с текущим депрессивным эпизодом	3.91 (3.02–4.86)	43.19 (33.49–46.32)	0.24 (0.1–1.29)
Пациенты с синдромом зависимости от алкоголя	3.62 (2.7–4.33)	33.74 (26.8–40.63)	0.18 (0.08–0.3)
Пациенты с коморбидностью синдрома зависимости от алкоголя и аффективных расстройств	3.67 (2.99–4.55)	43.19 (36.47–45.8)	0.16 (0.08–0.66)
Психически здоровые лица	3.01 (2.52–3.67)	31.65 (29.41–39.16)	0.66 (0.14–1.2)

После проведения и остановки ферментативной реакции проводили количественную оценку результатов анализа на автоматическом микропланшетном спектрофотометре Epoch (BioTek Instruments, США). Конечные результаты выражали в единицах, рекомендованных фирмами-изготовителями для построения калибровочных графиков из стандартных навесок определяемого вещества (мкг/л для NSE, пг/мл для MBP и нг/мл для GFAP).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы SPSS, версия 26.0. Проверку на нормальность распределения значений переменных проводили по критерию Шапиро-Уилка. В связи с тем, что содержание GFAP в сыворотке крови пациентов исследуемых групп не подчинялось закону нормального распределения, для сравнения содержания GFAP в сыворотке крови лиц исследуемых групп применили критерий Краскела-Уоллиса с последующими апостериорными попарными сравнениями с помощью критерия Манна-Уитни с новым критическим уровнем значимости ( $p = 0.05/4 = 0.0125$ ). Сравнение содержания NSE и MBP в сыворотке крови исследуемых лиц проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (“One-way ANOVA”) с последующим попарным апостериорным сравнением групп между собой с использованием поправки Бонферрони. Выявление наиболее эффективных диагностических маркеров в исследуемых группах пациентов проводили с использованием ROC-анализа. Построение ROC-кривой заключается в расположении на осях X и Y частоты истинно положительных результатов (чувствительность) и ложно положительных результатов (100-специфичность) для каждой точки разделения. Для чувствительности и специфичности подсчитывались 95% доверительные интервалы (95% CI). Информативность показателя оценивали по величине площади под кривой (AUC). В соответствии с классификацией J.A. Swets [22], площадь под ROC-кривой от 0.5 до 0.7 свидетельствует о невысокой точности маркера, показатель с площадью под ROC-кривой от 0.7 до 0.9 может быть использован в практике, и площадь под кривой выше 0.9 характеризует маркер, обладающий высокой точностью.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке тяжести состояния по шкале глобального клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) до начала психофармакотерапии статистически значимые различия определены по показателям CGI-S между группами пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и пациентов с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективного расстройства, а также между пациентами с текущим депрессивным эпизодом и пациентами с коморбидностью синдрома зависимости от алкоголя и аффективного расстройства ( $p < 0.05$ , критерий Манна-Уитни): состояние пациентов с двойным диагнозом при поступлении объективно оценивалось врачом как более тяжелое по сравнению с группами с “чистой” нозологией.

Результаты исследования периферических маркеров повреждения нервной ткани у пациентов с текущим депрессивным эпизодом, синдромом зависимости от алкоголя и коморбидностью данных расстройств представлены в табл. 1.

Для сравнения содержания MBP в сыворотке крови пациентов использовали дисперсионный анализ. Уровень статистической значимости критерия Ливиня превышает критическое значение, равное 0.05 ( $p = 0.908$ ), что свидетельствует об отсутствии различий между дисперсиями изучаемого маркера в сравниваемых группах. Результаты дисперсионного анализа ( $F_{3,156} = 6.567$ ;  $p = 0.0003$ ) свидетельствуют о наличии статистических различий между группами. Дальнейшие попарные сравнения с использованием поправки Бонферрони показали статистически значимые различия в содержании MBP в сыворотке крови пациентов с текущим депрессивным эпизодом и синдромом зависимости от алкоголя ( $p = 0.013$ ), пациентов с текущим депрессивным эпизодом и здоровых лиц ( $p = 0.003$ ), пациентов с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективного расстройства и здоровых лиц ( $p = 0.014$ ).

Равенство дисперсий NSE в исследуемых группах подтверждается расчетами критерия Ливиня ( $p = 0.173$ ). Результаты дисперсионного анализа ( $F_{3,123} = 2.931$ ;  $p = 0.036$ ) свидетельствуют о наличии различий между группами пациентов и здоровых лиц. Дальнейшие апостериорные срав-

нения выявили статистически значимые различия в содержании NSE в сыворотке крови пациентов с текущим депрессивным эпизодом и психически здоровых лиц ( $p = 0.032$ ).

Сравнение содержания GFAP в сыворотке крови исследуемых пациентов и здоровых лиц показало наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами ( $p = 0.001$ ). Парные сравнения исследуемых групп показали, что содержание GFAP в сыворотке крови пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и пациентов с коморбидным сочетанием алкогольной зависимости и аффективных расстройств статистически значимо ниже данного показателя психически здоровых лиц ( $p = 0.0001$  и  $p = 0.002$  соответственно).

Влияние сывороточных маркеров повреждения нервной ткани на развитие аддиктивных и аффективных расстройств определяли с использованием ROC-анализа. Проведенный ROC-анализ свидетельствует об участии NSE и MBP в развитии текущего депрессивного эпизода (AUC = 0.728; 95% CI 0.596–0.861;  $p = 0.001$  и AUC = 0.738; 95% CI 0.607–0.87;  $p = 0.0004$  соответственно). GFAP вносит вклад в развитие синдрома зависимости от алкоголя и коморбидности алкогольной зависимости и аффективного расстройства с наибольшим вкладом в развитие “чистой” нозологии (AUC = 0.752; 95% CI 0.647–0.856;  $p = 0.000002$  и AUC = 0.696; 95% CI 0.583–0.808;  $p = 0.001$  соответственно).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, исследование нейроспецифических белков (NSE, MBP и GFAP) в сыворотке крови пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, с текущим депрессивным эпизодом в рамках однократного депрессивного эпизода, рекуррентного депрессивного расстройства и биполярного аффективного расстройства, а также в случае коморбидности алкогольной зависимости с аффективным расстройством и здоровых лиц показало, что для всех исследуемых групп пациентов характерен повышенный уровень NSE (в группе пациентов с текущим депрессивным эпизодом достигнут уровень статистической значимости). Полученные нами результаты согласуются с данными современной литературы. Gules с соавторами [6] и Schmidt с соавторами [14] показано повышенное содержание NSE в плазме крови и спинномозговой жидкости пациентов с депрессивными расстройствами. В исследовании Karabulut с соавторами [15] показана прямая зависимость уровня NSE в плазме крови пациентов с биполярным аффективным расстройством от продолжительности заболевания. Повышение содержания данного белка, согласно литературным данным, связано с повреждениями нейронов вследствие нарушенного метаболизма и структурных изме-

нений в клетках. К нейродегенерации и снижению нейрогенеза приводят сверхэкспрессированные провоспалительные цитокины в мозге и связанное с этим хроническое нейровоспаление, о чем свидетельствует сниженная экспрессия BDNF во множественных областях мозга пациентов с депрессивными расстройствами [23]. Хроническое воздействие этанола сопровождается снижением экспрессии BDNF в гиппокампе людей, а также снижением уровня BDNF в сыворотке и плазме [5, 24]. В нашем предыдущем исследовании на данной выборке пациентов показано, что для пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и коморбидным течением алкогольной зависимости и аффективного расстройства характерно сниженное содержание BDNF [25], что свидетельствует, вероятно, о сниженных компенсаторных возможностях ремоделирования нейронных структур головного мозга у данных пациентов. BDNF, важнейший медиатор восстановления и ключевой фактор синаптического ремоделирования, наряду с нейрехимическими маркерами повреждения участвует в молекулярных механизмах нормальной (адаптивной) и aberrантной нейропластичности, нейродегенерации и нейромодуляции.

Нарушение нейропластичности способствует глиальной патологии и демиелинизации, нарушению целостности миелиновых мембран, характеризующих различную нейропатологию, в том числе аффективные расстройства и шизофрению [11–13]. В проведенном нами исследовании показано увеличение содержания MBP в сыворотке крови пациентов с текущим депрессивным эпизодом и пациентов с коморбидностью синдрома зависимости от алкоголя и аффективных расстройств. Tateno с соавторами [26] на клеточной модели показан нейротоксический эффект этанола, сопровождающийся повышенной экспрессией глиальных маркеров, вызывающий, вероятно, атрофические изменения головного мозга и повреждения нервных волокон. Разрушение миелина или олигодендроглиоцитов (демиелинизация), возникающее вследствие повреждения белого вещества головного мозга, сопровождается выходом из пораженной ткани и накоплением MBP в спинномозговой жидкости, а проникая через гематоэнцефалический барьер, MBP индуцирует синтез антител к миелину. Активацию иммунной системы рассматривают как универсальную неспецифическую реакцию на патологический процесс в мозге [27, 28].

В поддержании миелинизации, сохранении гематоэнцефалического барьера, подавлении пролиферации нейронов и расширении нейритов в зрелом мозге определенную роль выполняет GFAP [29]. В многочисленных работах показано снижение экспрессии GFAP в префронтальной коре головного мозга при депрессии и алкоголизме [7, 16]. Несмотря на сходства в глиальных изменениях

при этих заболеваниях, у пациентов с алкоголизмом метаболические изменения вызваны воздействием этанола на длительность астроцитарных процессов, в то время как для депрессии характерны изменения в молекулярных механизмах и снижение плотности глиальных клеток. На культуре клеток показано подавление этанолом пролиферации глиальных клеток и экспрессии GFAP [5]. В исследовании Miguel-Hidalgo с соавторами [10] показана тенденция к снижению уровней GFAP в орбитофронтальной области префронтальной коры пациентов с алкоголизмом, депрессивными расстройствами и их коморбидным течением. Показано, что острое воздействие алкоголя может привести к глиозу и увеличению синтеза GFAP, в то время как длительное употребление этанола приводит к пониженной регуляции иммунореактивности GFAP. В нашей работе показано снижение сывороточного содержания GFAP во всех группах пациентов, что согласуется с литературными данными и свидетельствует, вероятно, о глиальных изменениях в нервных тканях исследуемых пациентов.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, исследование периферических маркеров повреждения нервной ткани у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и с текущим депрессивным эпизодом в рамках основных аффективных расстройств указывает на признаки нейронального и глиального дистресса у пациентов. Результаты дисперсионного анализа и ROC-анализа свидетельствуют о вкладе NSE и MBP в развитие аффективных расстройств, в то время как GFAP обладает большей прогностической эффективностью в случае аддиктивной патологии. Тенденция к нарушению баланса в секреции нейроспецифических белков в сыворотке крови пациентов с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективных расстройств усиливается, что, вероятно, свидетельствует о большем дефекте в нейробиологических процессах и нейродегенерации, а также подтверждается данными о более тяжелой клинической симптоматике пациентов в указанных случаях коморбидности. К снижению нейрогенеза и нейродегенерации может приводить нейровоспаление, нейроиммунологические изменения, активированные иммунные ответы. Различные изменения нейроиммунной функции способствуют развитию аддиктивных и аффективных расстройств. Аллостатические изменения в нейроиммунном функционировании, вероятно, оказывают существенное влияние на развитие, прогрессирование и исход коморбидного течения алкогольной зависимости и аффективных расстройств.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 19-15-00023 “Клинические особенности и поиск потенциальных биомаркеров коморбидности алкоголизма и аффективных расстройств”.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

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

*Этическое одобрение.* Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим нормам, утвержденным комитетом по биомедицинской этике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, и Хельсинкской Декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

*Информированное согласие.* От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kennis M., Gerritsen L., van Dalen M., Williams A., Cuijpers P., Bockting C. // *Mol. Psychiatry*. 2020. V. 25. № 2. P. 321–338.  
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0585-z>
2. Loonen A.J., Ivanova S.A. // *Front. Hum. Neurosci.* 2016. V. 10. P. 571.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00571>
3. Losenkov I.S., Mulder N.J.V., Levchuk L.A., Vyalova N.M., Loonen A.J.M., Bosker F.J., Simutkin G.G., Boiko A.S., Bokhan N.A., Wilffert B., Hak E., Schmidt A.F., Ivanova S.A. // *Front. Psychiatry*. 2020. V. 11.  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00038>
4. Узбеков М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А. // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016. Т. 26. № 1. С. 77–94.
5. Crews F.T., Vetreno R.P. // *Psychopharmacology (Berlin)*. 2016. V. 233. P. 1543–1557.  
<https://doi.org/10.1007/s00213-015-3906-1>
6. Gules E., Iosifescu D.V., Tural U. // *Neuropsychobiology*. 2020. V. 79. № 3. P. 214–221.  
<https://doi.org/10.1159/000505782>
7. Rajkowska G., Stockmeier C.A. // *Curr. Drug Targets*. 2013. V. 14. № 11. P. 1225–1236.  
<https://doi.org/10.2174/13894501113149990156>
8. Lamers K.J., Vos P., Verbeek M.M., Rosmalen F., van Geel W.J., van Engelen B.G. // *Brain Res. Bull.* 2003. V. 61. № 3. P. 261–4.  
[https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(03\)00089-3](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(03)00089-3)
9. Wunderlich M.T., Lins H., Skalej M., Wallesch C.W., Goertler M. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2006. V. 108. № 6. P. 558–63.  
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.12.006>
10. Miguel-Hidalgo J.J., Waltzer R., Whittom A.A., Austin M.C., Rajkowska G., Stockmeier C.A. // *J. Affect. Disord.* 2010. V. 127. Iss. 1–3. P. 230–240.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.003>

11. *Anbanandam A., Albarado D.C., Tirziu D.C., Simons M., Veeraraghavan S.* // *J. Mol. Biol.* 2008. V. 384. № 1. P. 219–227.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2008.09.021>
12. *English J.A., Pennington K., Dunn M.J., Cotter D.R.* // *Biological psychiatry.* 2011. V. 69. № 2. P. 163–172.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.031>
13. *Schroeter M.L., Abdul-Khaliq H., Sacher J., Steiner J., Blasig I.E., Mueller K.* // *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* 2010. V. 2010. Article ID 780645.  
<https://doi.org/10.1155/2010/780645>
14. *Schmidt F.M., Mergl R., Stach B., Jahn I., Schönknecht P.* // *World J. Biol. Psychiatry.* 2015. V. 16. P. 106–113.  
<https://doi.org/10.3109/15622975.2014.952776>
15. *Karabulut S., Tasdemir I., Akcan U., Kucukali C.I., Tuzun E., Cakir S.* // *Turkish J. Psychiatry.* 2019. V. 30. Iss. 2. P. 1–7. <https://www.doi.org/10.5080/u18376>
16. *Lewohl J.M., Wixey J., Harper C.G., Dodd P.R.* // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2005. V. 29. P. 1698–1705.  
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000179406.98868.59>
17. *Mayfield R.D., Lewohl J.M., Dodd P.R., Herlihy A., Liu J., Harris R.A.* // *J. Neurochem.* 2002. V. 81. P. 802–813.  
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.00860.x>
18. *Meier T.B., Drevets W.C., Wurfel B.E., Ford B.N., Morris H.M., Victor T.A., Bodurka J., Teague T.K., Dantzer R., Savitz J.* // *Brain. Behav., Immun.* 2016. V. 53. P. 39–48.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.11.003>
19. *Zavorotnyy M., Zollner R., Schulte-Gustenberg L.R., Wulff L., Schoning S., Dannowski U., Kugel H., Arolt V., Konrad C.* // *J. Neural Transm.* 2018. V. 125. № 2. P. 229–38.  
<https://doi.org/10.1007/s00702-017-1811-y>
20. *Перегуд Д.И., Панченко Л.Ф., Гуляева Н.В.* // *Вопросы наркологии.* 2016. № 9–10. С. 29–41.
21. *Иванова С.А., Лосенков И.С., Левчук Л.А., Бойко А.С., Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Бохан Н.А.* // *Депрессивные расстройства: гипотезы патогенеза и потенциальные биологические маркеры.* Новосибирск, 2018. 199 с.
22. *Swets J.A.* // *Science.* 1988. V. 240. P. 1285–1293.
23. *Lotrich F.E.* // *Brain Res.* 2014. V. 1617. P. 113–125.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.06.032>
24. *Vetreno R.P., Crews F.T.* // In: *Handbook of Clinical Neurology.* Ch. 27 – current hypotheses on the mechanisms of alcoholism / Ed. Edith V.S., Adolf P. Amsterdam: Elsevier. 2014. P. 477–497.
25. *Levchuk L.A., Meeder E.M.G., Roschina O.V., Loonen A.J.M., Boiko A.S., Michalitskaya E.V., Epimakhova E.V., Losenkov I.S., Simutkin G.G., Bokhan N.A., Schellekens A.F.A., Ivanova S.A.* // *Front. Psychiatry.* 2020. V. 11. P. 296.  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00296>
26. *Tateno M., Ukai W., Yamamoto M., Hashimoto E., Ikeda H., Saito T.* // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2005. V. 29. № 12. P. 225S-9S.  
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000190658.56149.d4>
27. *Клюшник Т.П., Сарманова З.В., Субботская Н.В., Бархатова А.Н.* // *Российский психиатрический журн.* 2015. № 5. С. 85–91.
28. *Muller N., Schwarz M. J.* // *Curr. Immunol. Rev.* 2010. V. 6. № 3. P. 213–220.  
<https://doi.org/10.2174/157339510791823673>
29. *Brenner M.* // *Neurosci. Lett.* 2014. V. 565. P. 7–13.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.01.055>

## Peripheral Markers of Damage of Nervous Tissue in Addictive and Affective Disorders

L. A. Levchuk<sup>a</sup>, O. V. Roshchina<sup>a</sup>, G. G. Simutkin<sup>a</sup>, N. A. Bokhan<sup>a</sup>, and S. A. Ivanova<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia*

Studies of the pathophysiology of mental disorders indicate the involvement of neurobiological processes, including neuroinflammatory response, neurogenesis, and neuronal degeneration in mechanisms of development of these disorders. The investigation of 135 patients with addictive and affective disorders (51 patients with alcohol dependence syndrome, 41 patients with a current depressive episode and 43 patients with a comorbid course of alcohol dependence and affective disorder) and 46 healthy control donors were carried out. The content of neurospecific proteins (NSE, MBP and GFAP) in the serum of patients and healthy people was determined by enzyme immunoassay. The study of peripheral markers of nerve tissue damage showed that all patients are characterized by signs of neuronal and glial distress. The results of the study indicate the contribution of NSE and MBP to the development of affective disorders, GFAP has a greater predictive efficiency in the case of addictive pathology. Patients with a comorbid course of alcohol dependence syndrome and depressive disorder are characterized by a strong imbalance in the secretion of neurospecific proteins. This probably indicates a greater defect in neurobiological processes and neurodegeneration, and confirms data on the aggravation of clinical symptoms of both addictive and depressive disorders.

*Keywords: neuron-specific enolase, myelin basic protein, glial fibrillary acidic protein, alcohol dependence syndrome, affective disorder*