ВЫЧИСЛИТЕЛЬНАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 616.89-008.48:616.89-008.6-07:612.833.81:616-002.77:616.83:616.89:004-01

Для цитирования: Левчук Л.А., Иванова С.А. Возможности вычислительной психиатрии в поиске биологических маркеров депрессивных расстройств. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2026. № 3 (132). С. 37-47. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-3(132)-37-47

Возможности вычислительной психиатрии в поиске биологических маркеров депрессивных расстройств

Левчук Л.А., Иванова С.А.

[1] *НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук*

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Депрессивные расстройства относятся к категории социально значимых болезней с высокой распространенностью во всех возрастных группах. Принимая во внимание трудности ранней диагностики, негативные последствия неправильной диагностики на лечение и выздоровление, повышенный риск суицидального поведения, усиление когнитивных и функциональных нарушений, а также увеличение экономического бремени, особое значение приобретает поиск различных биологических маркеров депрессивных расстройств. **Цель**. Выявление функциональных связей между факторами нейропластичности, нейродегенерации и иммуновоспаления и определение потенциальных биологических маркеров депрессивных расстройств. **Материал и методы**. Построение и определение белок-белковых взаимодействий реализовано при помощи онлайн-сервиса STRING (https://string-db.org/), включающего общедоступные базы данных по сигнальным, регуляторным и метаболическим путям. **Результаты**. Проведенный биоинформатический анализ биологических путей для исследуемых маркеров нейропластичности, иммуновоспаления и нейродегенерации определил их интеграцию в единую регуляторную сеть, в рамках которой идентифицированы три кластера, взаимодействующие посредством ключевых белков и поддерживающие функциональные связи между гуморальными факторами нейропластичности, нейродегенерации и иммуновоспаления. Вычислительная психиатрия, как интегративная дисциплина и ключевой компонент трансляционной медицины, открывает перспективы для совершенствования диагностических и прогностических подходов в психиатрии, характеризуя механизмы расстройств на различных уровнях и позволяя предсказывать наиболее эффективные терапевтические стратегии.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, биомаркеры, нейропластичность, иммуновоспаление, нейродегенерация, вычислительная психиатрия.

ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные расстройства относятся к категории социально значимых болезней с многочисленными неблагоприятными медицинскими и социальными последствиями. Наряду со многими другими психическими расстройствами, имеющими мультифакториальную природу, депрессивные расстройства являются симптоматически гетерогенными заболеваниями, охватывающими эмоциональную, когнитивную, мотивационную и физиологическую сферы личности. Чтобы повысить эффективность лечения, снизить риск побочных эффектов и сократить сроки подбора терапии, необходимо перейти от шаблонного подхода к более персонализированному, для этого не назначать всем одинаковый стандартный курс, а подбирать лечение индивидуально, учитывая особенности конкретного пациента [1].

Выявление потенциальных биологических маркеров, которые можно использовать как объективные индикаторы механизмов психических расстройств (нейротрофины, провоспалительные маркеры, гормональные показатели, генетические полиморфизмы, маркеры нейрональных нарушений, показатели окислительного стресса), в перспективе поможет не только лучше понимать типы депрессии, но и точнее подбирать терапию, прогнозировать ответ на лечение и выявлять риски рецидивов [2]. Для депрессии пока нет объективных лабораторных или инструментальных маркеров. Врачам приходится опираться на субъективные описания пациента. В структуре некоторых депрессий (в юношеском возрасте) могут присутствовать аттенуированные (ослабленные, стёртые) симптомы, иногда рассматриваемые как ранние маркеры других, более сложных расстройств (например, шизофренического спектра), что усложняет прогноз

и требует нестандартного подхода к терапии и наблюдению [3]. У пациентов с коморбидной отягощенностью (аффективное расстройство + алкогольная зависимость) выявляют более низкий уровень социальной адаптации, поэтому таким пациентам нужен интегрированный мультидисциплинарный подход, чтобы одновременно работать с комплексом проблем, вызванных аффективным расстройством и алкогольной зависимостью, учитывать риск рецидивов, подключать психотерапию и социальную поддержку [4].

В настоящее время депрессивные расстройства являются актуальной проблемой во всем мире, обусловленной высокой распространенностью данных расстройств во всех возрастных группах и значительным негативным воздействием на социальное функционирование и качество жизни населения. Часто депрессия протекает в «маскированной», соматизированной форме. В лёгких случаях достаточно психотерапии, в более сложных нужна психофармакотерапия, иногда её дополняют немедикаментозными методами (транскраниальной магнитостимуляцией). Т.е. нужен комплексный, полипрофессиональный подход (психиатр, психотерапевт, другие специалисты) и партнёрство врача и пациента [5]. У лиц с расстройствами настроения высокая когнитивная производительность ассоциировалась с более благоприятными клиническими исходами: меньшим числом эпизодов настроения и субсиндромальных депрессивных симптомов, лучшим общим функционированием, лучшей регуляцией негативных эмоций в социальных сценариях, более быстрым/точным распознаванием эмоций [6].

По оценкам ВОЗ, в 2021 г. глобальная распространенность депрессивных расстройств достигла 332,4 млн случаев, причем с каждым годом наблюдается дальнейший рост. Согласно прогнозу ВОЗ, к 2040 г. число случаев депрессивных расстройств в мире превысит 466 млн, а депрессия станет вторым по экономическим потерям заболеванием. При депрессии чаще встречаются признаки низкого социально-экономического статуса (инвалидность, безработица, низкий доход, меньшее образование), ниже качество жизни, выше использование медицинских ресурсов, более высокие прямые и косвенные затраты [7]. По прогнозам, до 2040 г. ожидается, что число случаев превысит 515 млн для тревожных расстройств и 466 млн для депрессивных. Причем бремя сильнее сконцентрировано в странах со средним и низким уровнями социально-демографического индекса [8].

Несмотря на высокую частоту аффективных расстройств в населении, проблема своевременного выявления и дифференциальной диагностики данных расстройств остается актуальной. Идентификация и дифференциальная диагностика депрессивных расстройств осложняются многофакторным патогенезом и отсутствием универсальных биологических маркеров. В течение многих лет доминировала моноаминовая гипотеза, связывающая аффективные расстройства с нарушениями моноаминовой нейротрансмиссии (серотонина и норадреналина). Эта теория послужила основой для разработки селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Ограниченная терапевтическая эффективность СИОЗС свидетельствует о многофакторной природе данного патологического состояния и вовлеченности в его развитие комплекса молекулярных механизмов. Селективность препаратов – инструмент, помогающий балансировать между эффективностью и переносимостью [9]. Примерно треть пациентов не реагирует на антидепрессанты, работающие через моноамины (например, СИОЗС). Повышенные уровни воспалительных маркеров (IL-6, СРБ) могут стать ориентиром для более точной диагностики и персонализированного подхода [10].

Гипотезы патогенеза аффективных расстройств связаны с нарушением контроля обратной связи по гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нейроиммунными процессами, нарушением нейропластичности и нейрогенеза, дизрегуляцией киназных протеиновых процессов, глутаматной эксайтотоксичностью и т.д. На основе выявленных закономерностей предлагаются подходы к комплексной терапии: включать в план лечения методы иммунокоррекции, учитывать клинико-иммунологические предикторы эффективности терапии, разрабатывать программы реабилитации и профилактики [11]. Патогенез депрессии – это не одна поломка, а сложный комплекс нарушений, в том числе на уровне третичного звена (нейротрофины, синаптическая пластичность), которые переплетаются с дисфункцией моноаминергических систем и иммуновоспалительными процессами [12]. Понимание механизмов дисфункции ГГН-оси при депрессии может помочь в выделении биомаркеров для диагностики подтипов расстройства и разработке более целенаправленных, таргетных методов лечения [13]. При эндогенной депрессии, часто возникающей в силу генетических причин, а не вследствие стресса, в организме запускаются иммунные процессы, затрагивающие весь организм, а не только мозг [14]. Формирование агрессивного поведения при депрессии – сложный процесс с участием множества отдельных полиморфных вариантов генов, а также большое значение имеют социальные, психологические и средовые факторы [15]. Наука отходит от упрощённой «нейромедиаторной» модели и видит депрессию как сложное расстройство, в котором переплетаются разные системы (иммунная, нервная, метаболическая) [16].

У пациентов с меланхолической депрессией (в структуре БАР II типа) клиническое состояние улучшилось, но уровень BDNF в сыворотке не нормализовался, что вызвано дисфункцией гематоэнцефалического барьера. На секрецию BDNF из клеток мозга могут влиять окислительный стресс, нарушение работы транспортного белка Р-гликопротеина, дисбаланс кортизола, воздействие сосудистого эндотелиального фактора роста [17]. У пациентов с высоким уровнем воспаления стандартные антидепрессанты могут работать хуже, поэтому в таких случаях имеет смысл добавление в алгоритм терапии противовоспалительных средств [18]. Намечены пути определения биомаркеров, связанных с генетическими вариантами рецепторов, транспортеров, ферментов. Предлагается с помощью специальных лигандов (веществ, модулирующих активность) активировать эти мишени и оценить отклик у людей с разными функциональными генотипами, чтобы прогнозировать ответ на лечение психиатрических расстройств (депрессия, зависимость) [19]. Коморбидность депрессии и алкоголизма часто приводит к более выраженному дисбалансу: провоспалительные сигналы усиливаются, а противовоспалительные – ослабевают сильнее, чем при любом из расстройств в отдельности [20].

Принимая во внимание трудности ранней диагностики, негативные последствия неправильной диагностики на лечение и выздоровление, повышенный риск суицидального поведения, усиление когнитивных и функциональных нарушений, а также увеличение экономического бремени, особое значение приобретает поиск различных биологических маркеров депрессивных расстройств. Перспективы изучения аффективных расстройств предполагают синергию существующих подходов и инновационных биоинформационных технологий [21].

Вычислительная (моделирующая) психиатрия – это быстро прогрессирующая междисциплинарная сфера научного познания на стыке нейронауки, информатики и психиатрии. Эта дисциплина применяет математическое моделирование и алгоритмы машинного обучения, искусственного интеллекта и нейробиологического моделирования для уточнения патофизиологических механизмов, повышения точности диагностики и прогнозирования течения психических расстройств, а также прогноза ответа на терапию и разработку персонализированных подходов к терапии. Вычислительная психиатрия стремится смоделировать вычисления, выполняемые мозгом, и понять, как «аномальные» восприятия, мысли и поведение при расстройствах связаны с нормальными нейронными процессами [22]. С помощью моделей, описывающих индивидуальные особенности обработки информации у конкретного пациента, можно будет точнее стратифицировать пациентов для лечения [23].

Исследования с использованием вычислительных моделей и машинного обучения в психиатрии позволят улучшить индивидуальные прогнозы и разработать эмпирически обоснованные методы принятия клинических решений. В будущем такие подходы могут помочь выявлять новые биомаркеры и даже «персонализировать» терапию на уровне отдельных клеток или нейронных цепей [24].

В нарративном обзоре аргументируется необходимость интеграции вычислительных технологий в психиатрию для преодоления методических ограничений и углубления представлений о патогенетических механизмах психических расстройств и обобщены данные о том, как методы вычислительной психиатрии применяют на практике для моделирования психических расстройств и объяснения механизмов развития психопатологической симптоматики [25].

Систематический обзор существующих моделей перехода от реактивной к проактивной модели прогнозирования риска психических заболеваний (депрессия, биполярное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, ПТСР и психотические расстройства) показал их практическую значимость и высокую точность прогнозирования. Авторы отмечают необходимость дальнейших масштабных лонгитудинальных исследований и внешней валидации моделей прогнозирования риска [26].

Необходимость дополнительных процедур валидации для оценки обобщаемости моделей была отмечена и другими исследователями, которые вводят понятие «размер эффекта машинного обучения» и строят модель, объясняющую, как разные факторы (гетерогенность и дизайн исследования) в совокупности определяют итоговую точность предсказания [27]. Несмотря на превосходство алгоритмов машинного обучения над классическими подходами, использование этих технологий для генерации клинически значимых прогнозов находится на начальной стадии реализации [28]. Вычислительные подходы к психиатрии обладают огромным потенциалом для установления патогенеза заболеваний и решения одной из главных задач современной психиатрии – трансляции результатов фундаментальных научных исследований в клиническую практику [29]. Внедрение вычислительных подходов к психическим расстройствам позволит перейти от описательной психиатрии к точной (прецизионной) психиатрии, доказательным методам и объяснительной модели заболеваний [23]. Понимание психических расстройств, имеющих мультифакториальную этиологию, требует интеграции множества дисциплин. Диагноз не

должен становиться догмой: врач должен сопоставлять формальные признаки с клинической картиной в целом, учитывать контекст и не игнорировать другие возможные причины симптомов [30].

Современная парадигма экспериментальной работы и научных открытий основана на применении системного подхода и мультиомиксных технологий к изучению этиологии и патогенеза психических заболеваний и получению большого количества данных для последующего поиска взаимосвязей. Для анализа крупной базы экспериментальных данных, выявления закономерностей, предсказания развития заболевания и ответа на терапию необходимы передовые методы вычислительной психиатрии, технологии искусственного интеллекта. Биоинформатический анализ данных способствует выявлению сигнальных путей и идентификации новых мишеней для лекарственных препаратов и диагностических маркеров [31].

В соответствии с клиническим применением и рекомендациями Biomarkers Definitions Working Group [32] выделяют 5 групп биологических маркеров: антецедентные (характеризующие риск возникновения заболевания), скрининговые (использующиеся для верификации субклинических стадий заболеваний), диагностические (позволяющие установить факт наличия заболевания и его подтипа), биомаркеры состояния (отражающие тяжесть или стадию заболевания) и прогностические биомаркеры (позволяющие предсказывать ожидаемый ответ на терапию и проводить мониторинг эффективности терапии). Современная классификация биомаркеров предусматривает 7 основных категорий, к которым дополнительно относятся также биомаркеры безопасности и фармакодинамические маркеры [33]. Оценка биологических маркеров служит инструментом для интерпретации эмпирических данных, полученных в ходе клинических исследований, устанавливая корреляции между терапевтическим воздействием, молекулярными и клеточными процессами и клиническим ответом.

ЦЕЛЬ

Выявление функциональных связей между факторами нейропластичности, нейродегенерации и иммуновоспаления и определение потенциальных биологических маркеров депрессивных расстройств.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выбор факторов нейробиологических процессов, связанных с нейропластическими изменениями, нейрогенезом и нейровоспалением, для биоинформационного анализа основан на результатах собственных исследований и литературных данных и включает факторы нейропластичности (BDNF, pro-BDNF и GDNF), иммуновоспаления (PDGF-AA, PDGF-AB/BB, EGF, FGF-2, Eotaxin (CCL11), Fractalkine (CX3CL1), IFNa2, IL-10, MCP-3 (CCL7), IL-12P40, IL-12P70, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-1RA, IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 (CXCL8), IP-10 (CXCL10), MCP-1 (CCL2), MIP-1a (CCL3), MIP-1b (CCL34), RANTES (CCL5), TNFa, TNFb, VEGF) и нейродегенерации (NSE, NEFL, белок S-100B, GFAP и MBP). Результаты предыдущих собственных исследований по изучению нейрогуморальных периферических маркеров у пациентов с психическими и аддиктивными расстройствами позволили выявить потенциальные маркеры депрессивных расстройств. Установлена роль мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в патогенетических механизмах депрессивных и аддиктивных расстройств и ответе на фармакотерапию антидепрессивными препаратами [34]. Показана активация иммунной системы у пациентов с аффективными расстройствами, алкогольной зависимостью и в случае их коморбидности [20]. Впервые выявлено нарушение баланса в секреции нейроспецифических белков в сыворотке крови больных с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективных расстройств [35] и описана потенциальная возможность применения уровней S100B и MBP в сыворотке крови в качестве биомаркеров рекуррентного депрессивного расстройства [36].

Анализ биологических путей белков и идентификация ключевых биологических маркеров осуществлены с применением комбинаторного подхода и открытых биоинформатических инструментов с обширными базами данных. Построение и определение белок-белковых взаимодействий реализовано при помощи онлайн-сервиса STRING (https://string-db.org/), включающего общедоступные базы данных по сигнальным, регуляторным и метаболическим путям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Построенная схема межбелковых взаимодействий (рис. 1) демонстрирует взаимосвязи высокой статистической значимости (т.е. взаимосвязи, для которых оценка достоверности (Edge Confidence) больше 0,7) с уровнем статистической значимости $p<1,0e-16$, что свидетельствует о её биологической релевантности. Соединяющие линии между исследуемыми белками указывают на существование экспериментально подтвержденных взаимосвязей, известных из проверенных баз данных или предсказанных на основе соседства генов.

На следующем этапе с использованием базы данных Reactome были выявлены и категоризированы функциональные связи между анализируемыми белками (рис. 2). В представленную схему включены функциональные взаимосвязи, демонстрирующие наибольшее количество ассоциированных белков. Так, большая часть маркеров иммуновоспаления и белок S-100B задействованы в передаче сигналов от интерлейкинов (на схеме

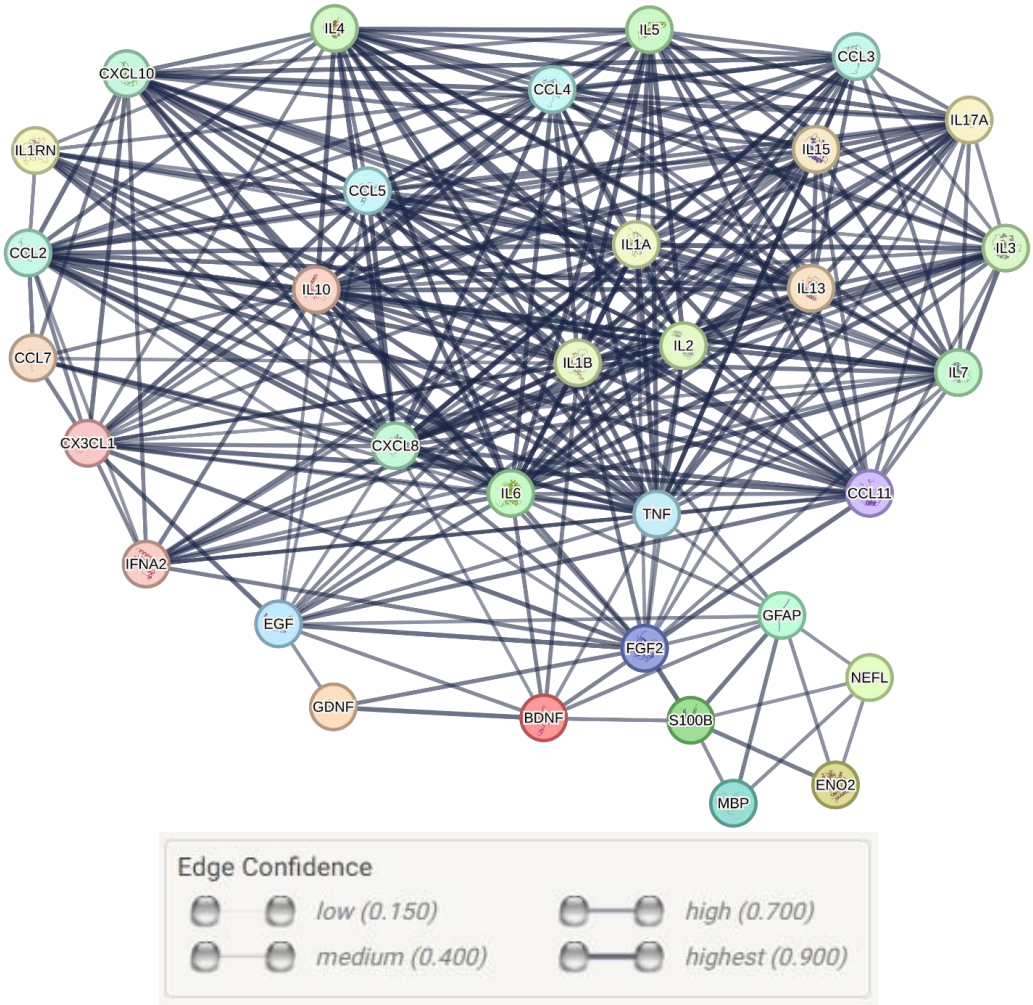
помечены красным цветом), те же маркеры и IFNa2 участвуют в цитокиновом сигналинге внутри иммунной системы (помечены фиолетовым цветом).

Некоторые из цитокинов и хемокинов, а также BDNF, GDNF, GFAP, S-100B и NEFL участвуют в сигнальной трансдукции, посредством которой внеклеточные сигналы вызывают изменения в состоянии и активности клетки (помечены зеленым). IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, EGF, FGF2, GDNF и NEFL задействованы в сигнальном пути митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), контролирующем транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз (помечены желтым).

Далее в результате поиска естественных кластеров на основе стохастического потока нами была построена сеть белок-белковых взаимодействий с разделением анализируемых белков на кластеры (рис. 3).

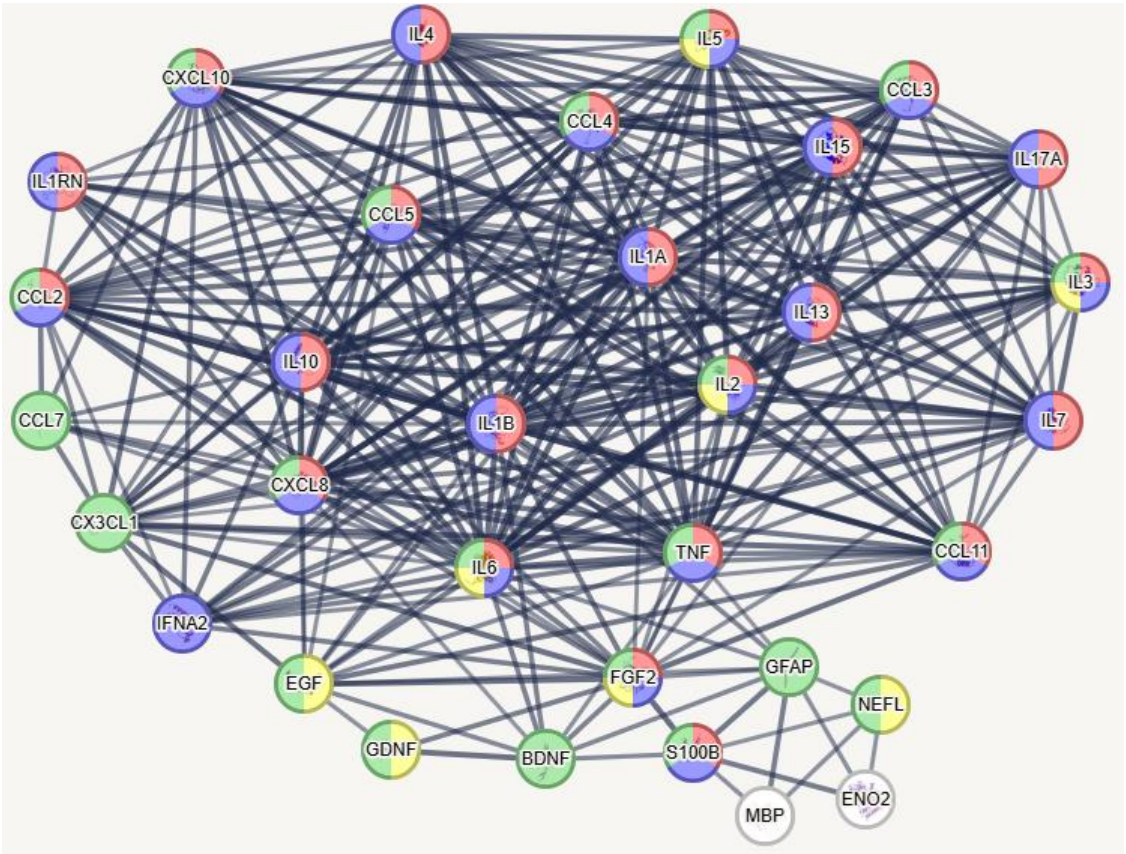
Кластер 1 (красные вершины) составляют плейотропные сигнальные молекулы, которые оказывают множественные биологические эффекты, осуществляют межклеточные и межсистемные коммуникации. Кластер 1 включает провоспалительные и противовоспалительные цитокины, которые активируют или ингибируют воспалительные реакции, и хемокины, которые, помимо регуляции воспалительных процессов, обладают нейротрофическими функциями и экспрессируются в головном мозге. Кластер 1 объединяет белки иммунной системы, регулирующие воспаление, рост клеток и защиту организма, опосредуя сигнальные каскады между иммунными клетками.

Кластер 2 (зеленые вершины) включает ключевые биомаркеры повреждения нервной ткани (NSE, NEFL, белок S-100B, GFAP и MBP). Кальций-связывающий белок S-100B и глиальный фибриллярный кислый белок GFAP являются маркерами повреждения астроцитов, отвечают за их структурную целостность. Нейрон-специфическая енолаза NSE и нейрофиламенты легкой цепи NEFL отражают разрушение нейронов и аксонов, а основной белок миелина MBP демонсрирует демиелинизацию. Кластер 2 участвует в активации Rho-ассоциированной протеинкиназы, регулирует пролиферацию, выживание и структурную целостность клеток.



Р и с у н о к 1 – **Сеть межбелковых взаимодействий**

П р и м е ч а н и е. Сеть построена по базе данных STRING, URLhttp://string-db.org



Reactome Pathways

pathway	description	count in network	strength	signal	false discovery rate
HSA-449147	Signaling by Interleukins	23 of 453	1.48	4.24	6.24e-27
HSA-1280215	Cytokine Signaling in Immune system	24 of 706	1.31	3.19	9.61e-25
HSA-162582	Signal Transduction	21 of 2540	0.69	0.86	5.34e-09
HSA-5684996	MAPK1/MAPK3 signaling	8 of 283	1.23	1.39	4.68e-06

Р и с у н о к 2 – **Функциональное обогащение белков**

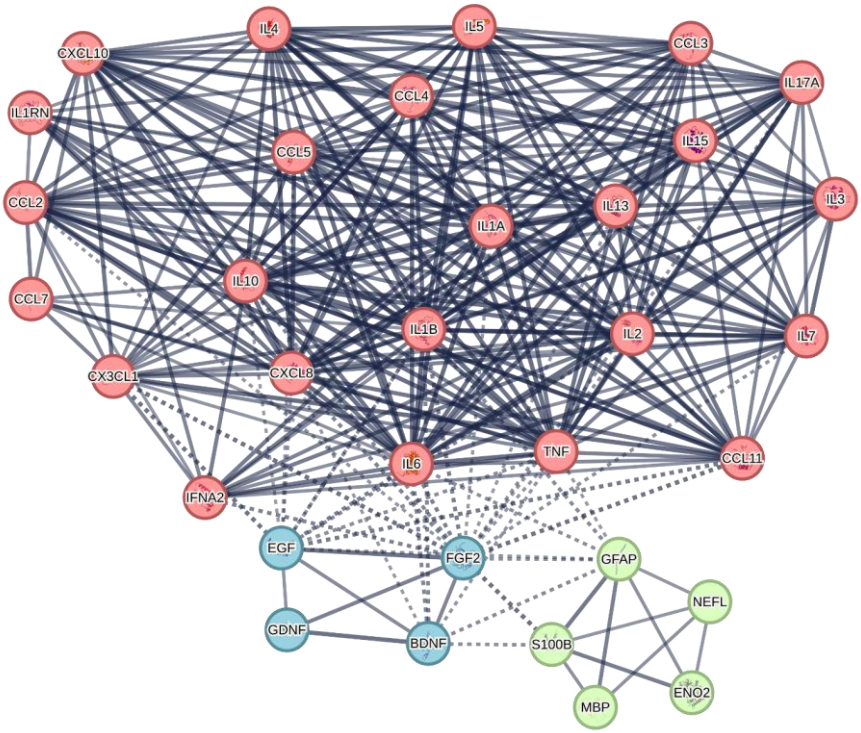
П р и м е ч а н и е. Сеть построена по базе данных STRING, URL: http://stringdb.org)

Кластер 3 (голубые вершины) включает такие сигнальные белки (факторы роста), как нейротрофические факторы BDNF и GDNF, ростовые факторы EGF (эпидермальный фактор роста) и FGF2 (основной фактор роста фибробластов). BDNF и GDNF поддерживают выживание существующих нейронов, способствуют росту и дифференцировке новых нейронов и синапсов. EGF играет ключевую роль в процессах пролиферации, роста, дифференцировки и регенерации клеток нервной системы. EGF способствует выживанию нейронов, защищает дофаминергические нейроны от повреждающего действия глутамата и принимает участие в восстановлении поврежденных нейронов. FGF2 стимулирует митогенез (деление клеток) и ангиогенез (образование сосудов). Кластер 3 регулирует выживание, пролиферацию, дифференцировку, регенерацию и пластичность нейронов и глиальных клеток.

На представленной схеме толщина линий, соединяющих вершины, является индикатором доверительного уровня связи. Утолщенные линии свидетельствуют о высоком доверительном уровне связи, тонкие пунктирные линии – о низком уровне доверительных отношений.

Из представленной схемы видно, что связи внутри кластеров характеризуются высокой степенью надежности, в то время как межкластерные связи менее прочные, однако они присутствуют, обеспечивая взаимодействие между всеми кластерами посредством ключевых белков.

Так, кластер 1 взаимодействует с кластером 2 посредством связей между TNF, IL1b, IL6 и GFAP. Взаимодействие кластеров 1 и 3 обеспечивает связи между многочисленными цитокинами, хемокинами, мозговым нейротрофическим фактором BDNF и ростовыми факторами EGF и FGF2. Через взаимодействие GFAP, S100B и BDNF, EGF, FGF2 осуществляется связь кластеров 2 и 3. На основании полученных данных можно предположить, что эти ключевые белки обладают прогностической ценностью в отношении патологических состояний.



color	cluster Id	gene count	description
	Cluster 1	24	Cytokine-cytokine receptor interaction
	Cluster 2	5	Mixed, incl. Intermediate filament head, DNA-binding domain, and Axonal growth inhibition (RHOA activation)
	Cluster 3	4	Positive regulation of epithelial tube formation

Р и с у н о к 3 – **Сеть межбелковых взаимодействий с разделением на кластеры**

П р и м е ч а н и е. Сеть построена по базе данных STRING, URL: http://string–db.org

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение комбинаторного подхода и базы данных STRING позволило выявить взаимосвязи между анализируемыми белками и установить их роль в таких процессах, как иммунный ответ, нейродегенерация и нейропластичность. Дальнейший биоинформатический анализ биологических путей для исследуемых маркеров нейропластичности, иммуновоспаления и нейродегенерации определил их интеграцию в единую регуляторную сеть, которая играет ключевую роль в цитокиновом сигналинге, сигнальной трансдукции и MAPK-сигнальном пути. В рамках этой общей регуляторной сети идентифицированы три кластера, которые, взаимодействуя посредством ключевых белков, поддерживают функциональные связи между гуморальными факторами нейропластичности, нейродегенерации и иммуновоспаления, а ключевые белки могут являться предикторами патологических состояний.

Таким образом, вычислительная психиатрия, как интегративная дисциплина и ключевой компонент трансляционной медицины, открывает перспективы для совершенствования и модернизации диагностических и прогностических подходов в психиатрии, характеризуя механизмы расстройств на различных уровнях и позволяя предсказывать наиболее эффективные терапевтические стратегии, учитывающие особенности конкретного пациента.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00786 «Искусственный интеллект в поиске и оценке предиктивного потенциала биологических маркеров депрессивных расстройств», https://rscf.ru/project/25-25-00786/».

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование проведено с соблюдением принципов информированного согласия Хельсинкской декларации ВМА и одобрено локальным этическим комитетом по биомедицинской этике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 4 от 10 апреля 2026 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г. Депрессивные расстройства монополярного течения: клиника, дифференцированные подходы к терапии. М.: РАН, 2020. 230 с. Ivanets NN, Kinkul'kina MA, Tikhonova YuG. Depressive disorders of unipolar course: clinical picture, differentiated approaches to therapy. Moscow: RAS, 2020:230 (in Russian).
2. 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, Изд-во СО РАН, 2018. 199 с. Ivanova SA, Losenkov IS, Levchuk LA, Boiko AS, Vyalova NM, Simutkin GG, Bokhan NA. Depressive disorders: pathogenesis hypotheses and potential biological markers. Novosibirsk, Publishing House of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018:199 (in Russian).
3. Каледа В.Г. Депрессия – ведущая проблема клинической психиатрии. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. Т. 123, № 11-2. С. 7-8. Kaleda VG. Depression is the leading problem of clinical psychiatry. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2023;123(11-2):7-8. https://doi.org/10.17116/jnevro20231231127 (in Russian).
4. Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Счастный Е.Д., Суровцева А.К., Украинцев И.И., Алтынбеков К.С. Сочетание аффективных расстройств и алкогольной зависимости: клиническое значение коморбидности, социальная адаптация пациентов. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2022. № 4 (117). С. 14-21. Vasilieva SN, Simutkin GG, Schastnyy ED, Surovtseva AK, Ukraintsev II, Altynbekov KS. Combination of mood disorders and alcohol dependence: clinical significance of comorbidity, social adaptation of patients. Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2022; 4 (117): 14-21. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-4(117)-14-21 (in Russian).
5. Краснов В.Н. Депрессия: масштаб проблемы и возможности преодоления. Психическое здоровье. 2023. Т. 18, № 8. С. 68-69. Krasnov VN. Depression: a large-scale problem and possibilities overcome it. Mental Health. 2023;18(8):68-69. https://doi.org/10.25557/2074-014X.2023.08.68-69 (in Russian).
6. Kjaerstad HL, Nordseth BOB, Vinberg M, Kessing LV, Miskowiak KW. Characterizing high cognitive performance in persons with mood disorders and their unaffected relatives: associations with emotional cognition, functioning, and clinical outcomes. Int J Bipolar Disord. 2026 Mar 10;14(1):15. https://doi.org/10.1186/s40345-026-00417-x.
7. Culpepper L, Martin A, Nabulsi N, Parikh M. The humanistic and economic burden associated with major depressive disorder: A retrospective cross-sectional analysis. Adv Ther. 2024 May;41(5):1860-1884. https://doi.org/10.1007/s12325-024-02817-w. Epub 2024 Mar 11. PMID: 38466558; PMCID: PMC11052813.
8. Zhang Z, Chen X, Wu S, Chen X, Wang X, Liu C, Zeng N, Liu Y, Huo T, Liu X, Shi L, Yan W, Yuan K, Meng S, Wu P, Javed A, Alibudbud R, Shi J, Sun Y, Lu L, Bao Y. Global, regional and national burden of anxiety and depression disorders from 1990 to 2021, and forecasts up to 2040. J Affect Disord. 2026 Jan 15;393(Pt A):120299. https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.120299. Epub 2025 Sep 9. PMID: 40935255..
9. Owens MJ. Selectivity of antidepressants: from the monoamine hypothesis of depression to the SSRI revolution and beyond. J Clin Psychiatry. 2004;65 Suppl 4:5-10. PMID: 15046536.
10. Pastis I, Santos MG, Paruchuri A. Exploring the role of inflammation in major depressive disorder: beyond the monoamine hypothesis. Front Behav Neurosci. 2024 Jan 17;17:1282242. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1282242. PMID: 38299049; PMCID: PMC10829100.
11. Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Невидимова Т.И. Основы клинической психонейроиммунологии: учебно-методическое пособие. Томск: Изд-во «Книгоград», 2014. 124 с. Vetlugina TP, Nikitina VB, Lobacheva OA, Nevidimova TI. Fundamentals of Clinical Psychoneuroimmunology: A Textbook. Tomsk: Knigograd Publishing House, 2014:124 (in Russian).
12. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть II. Успехи физиологических наук. 2021. Т. 52, № 1. С. 31-48. Dubinina EE, Shchedrina LV, Mazo GE. Basic biochemical aspects of the pathogenesis of depression. Part II. Advances in Physiological Sciences. 2021;52(1):31-48. https://doi.org/10.31857/S0301179821010033 (in Russian).
13. Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии: актуальное состояние проблемы. Психическое здоровье. 2017. Т. 15, № 8 (135). С. 27-34. Kasyanov ED, Mazo GE. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning in depressive disorder: current state of the problem. Mental Health. 2017;15;8(135):27-34 (in Russian).
14. Клюшник Т.П., Сарманова З.В., Субботская Н.В., Бархатова А.Н. Системные иммунные реакции при эндогенных депрессиях. Российский психиатрический журнал. 2015. № 5. С. 85-91. Klyushnik TP, Sarmanova ZV, Subbotskaya NV, Barkhatova AN. Systemic immune responses in endogenous depressions. Russian Journal of Psychiatry. 2015;(5):85-91. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.24411/1560-957X-2015-1%25x (in Russian).
15. Падерина Д.З., Михалицкая Е.В., Вялова Н.М., Рощина О.В., Симуткин Г.Г., Иванова С.А. Полиморфизм генов нейротрофинов и агрессивное

поведение у пациентов с аффективными расстройствами. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 4 (129). С. 23-30. Paderina DZ, Mikhalitskaya EV, Vyalova NM, Roshchina OV, Simutkin GG, Ivanova SA. Polymorphism of neurotrophin genes and aggressive behavior in patients with affective disorders. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2025;4(129):23-30. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-4(129)-23-30 (in Russian).

16. Тиганов А.С., Копейко Г.И., Брусов О.С., Клюшник Т.П. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112, № 11. С. 65-72. Tiganov AS, Kopeĭko GI, Brusov OS, Kliushnik TP. New findings in the study of the pathogenesis and treatment of endogenous depression. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2012;112(11):65-72 (in Russian).
17. Узбеков М.Г., Шихов С.Н., Крюков В.В., Краснов В.Н. Влияние антидепрессивной терапии на уровень мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови больных меланхолической депрессией: пилотное исследование. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 5-14. Uzbekov MG, Shikhov SN, Kryukov VV, Krasnov VN. The influence of antidepressant therapy on the level of brain-derived neurotrophic factor in the blood serum of patients with melancholic depression: a pilot study. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2025; 2 (127): 5-14. https://doi.org/10.26617/18103111-2025-2(127)-5-14 (in Russian).
18. Kouba BR, de Araujo Borba L, Borges de Souza P, Gil-Mohapel J, Rodrigues ALS. Role of inflammatory mechanisms in major depressive disorder: from etiology to potential pharmacological targets. Cells. 2024 Feb 28;13(5):423. https://doi.org/10.3390/cells13050423. PMID: 38474387; PMCID: PMC10931285.
19. Loonen AJM, Ivanova SA. Circuits regulating pleasure and happiness - focus on potential biomarkers for circuitry including the habenuloid complex. Acta Neuropsychiatr. 2022 Oct;34(5):229-239. https://doi.org/10.1017/neu.2022.15.
20. Mednova IA, Levchuk LA, Boiko AS, Roschina OV, Simutkin GG, Bokhan NA, Loonen AJM, Ivanova SA. Cytokine level in patients with mood disorder, alcohol use disorder and their comorbidity. World J Biol Psychiatry. 2023 Mar;24(3):243-253. https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2095439.
21. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г., Авдеева Т.И. Современное состояние и перспективы исследований депрессии (вопросы клиники и классификации). Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118, № 10. С. 76-81. Ivanets NN, Kinkulkina MA, Tikhonova YuG, Avdeeva TI. The current state and future prospects of depression research (clinical and classification problems). S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018;118(10):76-81. https://doi.org/10.17116/jnevro201811810176.
22. Adams RA, Huys QJ, Roiser JP. Computational Psychiatry: towards a mathematically informed understanding of mental illness. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Jan;87(1):53-63. https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310737. Epub 2015 Jul 8. PMID: 26157034; PMCID: PMC4717449.
23. Huys QJM, Browning M, Paulus MP, Frank MJ. Advances in the computational understanding of mental illness. Neuropsychopharmacology. 2021 Jan;46(1):3-19. https://doi.org/10.1038/s41386-020-0746-4. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32620005; PMCID: PMC7688938.
24. Paulus MP, Thompson WK. Computational approaches and machine learning for individual-level treatment predictions. Psychopharmacology (Berl). 2021 May;238(5):1231-1239. https://doi.org/10.1007/s00213-019-05282-4. Epub 2019 May 27. PMID: 31134293; PMCID: PMC6879811.
25. Васильченко К.Ф., Чумаков Е.М. Современное положение, вызовы и перспективы развития вычислительной психиатрии: нарративный обзор. Consortium Psychiatric. 2023. Т. 4, № 3. CP11244. Vasilchenko KF, Chumakov EM. Current status, challenges and future prospects in computational psychiatry: a narrative review. Consort Psychiatr. 2023;4(3):33-42. Published 2023 Sep 29. https://doi.org/10.17816/CP11244 (in Russian).
26. Bernardini F, Attademo L, Cleary SD, Luther C, Shim RS, Quartesan R, Compton MT. Risk prediction models in psychiatry: Toward a new frontier for the prevention of mental illnesses. J Clin Psychiatry. 2017 May;78(5):572-583. https://doi.org/10.4088/JCP.15r10003.
27. Schnack HG, Kahn RS. Detecting Neuroimaging Biomarkers for Psychiatric Disorders: Sample Size Matters. Front Psychiatry. 2016 Mar 31;7:50. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2016.00050.
28. Wager S, Athey S. Estimation and inference of heterogeneous treatment effects using random forests. J Am Stat Assoc. 2018;113(523):1228-1242. https://doi.org/10.1080/01621459.2017.1319839.
29. Yip SW, Barch DM, Chase HW, Flagel S, Huys QJM, Konova AB, Montague R, Paulus M. From computation to clinic. Biol Psychiatry Glob Open Sci. 2022 Apr 2;3(3):319-328. https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2022.03.011. PMID: 37519475; PMCID: PMC10382698.
30. Kendler KS. DSM disorders and their criteria: how should they inter-relate? Psychol Med. 2017 Sep;47(12): 2054-2060. https://doi.org/10.1017/S0033291717000678.
31. Babu M, Snyder M. Multi-omics profiling for health. Mol Cell Proteomics. 2023 Jun;22(6):100561. https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2023.100561. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37119971; PMCID: PMC10220275.

32. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001 Mar;69(3):89-95. https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989.
33. Giacomini KM. Biomarkers come of age in clinical pharmacology. Clin Pharmacol Ther. 2023 May;113(5):945-947. https://doi.org/10.1002/cpt.2880. PMID: 37069736.
34. Levchuk LA, Meeder EMG, Roschina OV, Loonen AJM, Boiko AS, Michalitskaya EV, Epimakhova EV, Losenkov IS, Simutkin GG, Bokhan NA, Schellekens AFA, Ivanova SA. Exploring brain derived neurotrophic factor and cell adhesion molecules as biomarkers for the transdiagnostic symptom anhedonia in alcohol use disorder and comorbid depression. Front Psychiatry. 2020;11:296. Published 2020 Apr 20. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00296.
35. Левчук Л.А., Рощина О.В., Симуткин Г.Г., Бохан Н.А., Иванова С.А. Периферические маркеры повреждения нервной ткани при аддиктивных и аффективных расстройствах. Нейрохимия. 2021. Т. 38, № 1. С. 77-82. Levchuk LA, Roshchina OV, Simutkin GG, Bokhan NA, Ivanova SA. Peripheral markers of nervous tissue damage in addictive and affective disorders. Neurochemical Journal. 2021;38(1):77-82. https://doi.org/10.1134/S1819712421010074 (in Russian).
36. Levchuk LA, Roschina OV, Mikhalitskaya EV, Epimakhova EV, Simutkin GG, Bokhan NA, Ivanova SA. J Pers Med. 2023 Sep 21;13(9):1423. https://doi.org/10.3390/jpm13091423. PMID: 37763190; PMCID: PMC10532562.

Поступила в редакцию 08.04.2026
Утверждена к печати 14.09.2026

Левчук Людмила Александровна, д.б.н., ученый секретарь, заведующий лабораторией клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ResearcherID R-8201-2016. Author ID Scopus 55386990200. ORCID iD 0000-0003-1982-8492. AuthorID РИНЦ 181913. SPIN-код РИНЦ 7609-2051.

Иванова Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией молекулярной психиатрии НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», профессор кафедры психиатрии, психотерапии, наркологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. AuthorID РИНЦ 133158. Author ID Scopus 36113599800. ResearcherID C-5333-2012. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. ivanovaniipz@gmail.com

✉ Левчук Людмила Александровна, levchukniipz@mail.ru

UDC 616.89-008.48:616.89-008.6-07:612.833.81:616-002.77:616.83:616.89:004-01

For citation: Levchuk L.A., Ivanova S.A. The potential of computational psychiatry in the search for biological markers of depressive disorders. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2026, 3 (132): 37-47. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-3(132)-37-47

The potential of computational psychiatry in the search for biological markers of depressive disorders

Levchuk L.A., Ivanova S.A.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation

Abstract

Background. Depressive disorders are socially significant diseases with a high prevalence across all age groups. Given the difficulties of early diagnosis, the negative consequences of misdiagnosis for treatment and recovery, the increased risk of suicidal behavior, increased cognitive and functional impairment, and the growing economic burden, the search for various biological markers of depressive disorders is of particular importance. **Objective.** To identify functional relationships between factors of neuroplasticity, neurodegeneration, and immunoinflammation and to determine potential biological markers of depressive disorders. **Material and Methods**. The construction and determination of protein-protein interactions were implemented using the STRING online service (https://string-db.org/),

which includes publicly available databases on signaling, regulatory, and metabolic pathways. **Results**. A bioinformatics analysis of the biological pathways for the studied markers of neuroplasticity, immunoinflammation, and neurodegeneration revealed their integration into a unified regulatory network, identifying three clusters that interact via key proteins and support functional links between humoral factors of neuroplasticity, neurodegeneration, and immunoinflammation. Computational psychiatry, as an integrative discipline and a key component of translational medicine, offers prospects for improving diagnostic and prognostic approaches in psychiatry by characterizing the mechanisms of disorders at various levels and enabling the prediction of the most effective therapeutic strategies for each patient.

Keywords: depressive disorders, biomarkers, neuroplasticity, immunoinflammation, neurodegeneration, computational psychiatry.

Received April 08, 2026
Accepted September 14, 2026

Levchuk Lyudmila A., D. Sc. (Biology), Scientific Secretary, Head of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID R-8201-2016. Author ID Scopus 55386990200. ORCID iD 0000-0003-1982-8492. AuthorID RSCI 181913. SPIN-code RSCI 7609-2051.

Ivanova Svetlana A., D. Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director for Research, Head of the Laboratory Molecular Psychiatry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; Professor of the Department of Psychiatry, Addictology and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID C-5333-2012. Author ID Scopus 36113599800. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. AuthorID RSCI 133158. SPIN-code RSCI 5776-1365. ivanovaniipz@gmail.com

✉ Levchuk Lyudmila A., levchukniipz@mail.ru