

Генетические основы предрасположенности к депрессивным расстройствам

Ю.Д. Давыдова¹✉, Р.Ф. Еникеева¹, А.В. Казанцева¹, Р.Н. Мустафин^{2, 3}, А.Р. Романова⁴, С.Б. Малых⁵, Э.К. Хуснутдинова^{1, 2}

¹ Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

² Башкирский государственный университет, Уфа, Россия

³ Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

⁴ Стерлитамакский филиал Башкирского государственного университета, Стерлитамак, Россия

⁵ Психологический институт Российской академии образования, Москва, Россия

✉ e-mail: julia.dmitrievna@list.ru

Депрессия – это распространенное психическое расстройство, которое является одной из ведущих причин нетрудоспособности и смертности в мире. Несмотря на интенсивные исследования, проводимые в течение последних десятилетий, этиология депрессивных расстройств все еще остается не до конца изученной, однако генетические факторы, безусловно, играют важную роль в предрасположенности к депрессии. Настоящий обзор сфокусирован на результатах работ, основанных на генно-кандидатном подходе, полногеномных (Genome-Wide Association Studies, GWAS) и полноэкзомных (Whole Exome Sequencing, WES) исследованиях, продемонстрировавших связь полиморфных локусов генов с депрессивными расстройствами. Согласно первому подходу, формирование депрессивной симптоматики находится под влиянием генов серотонинергической (*TPH1*, *TPH2*, *HTR1A*, *HTR2A*, *SLC6A4*), дофаминергической (*DRD4*, *SLC6A3*) и норадренергической (*SLC6A2*) систем, а также генов ферментов их метаболизма (*MAOA*, *COMT*). Кроме того, имеются данные об участии генов гипоталамо-гипофизарной системы (*OXTR*, *AVPR1A*, *AVPR1B*) и рецепторов половых гормонов (*ESR1*, *ESR2*, *AR*), генов нейротрофического фактора мозга (*BDNF*) и фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), нейронального апоптоза (*CASP3*, *BCL-XL*, *BAX*, *NPY*, *APP*, *GRIN1*) и воспалительной системы (*TNF*, *CRP*, *IL6*, *IL1B*, *PSMB4*, *PSMD9*, *STAT3*) в развитии депрессивных расстройств. Результаты второго подхода (GWAS и WES) демонстрируют, что гены белков пикколо (*PCLO*) и сиртуина (*SIRT1*), фактора пролиферации стволовых клеток (*GNL3*), гликозилтрансферазы (*GLT8D1*), α-трипсинового ингибитора (*ITIH3*), мелатонинового рецептора (*MTNR1A*), костного морфогенного белка (*BMP5*), ломкой гистидинового триады (*FHIT*) и киназного супрессора (*KSR2*), протокадгерина (*PCDH9*) и активатора транскрипции *AUTS2*, преимущественно участвующие в процессах нейрогенеза и клеточной адгезии, вовлечены в развитие депрессии. Таким образом, эти и другие литературные данные подтверждают, что формирование генетической предрасположенности к депрессивным расстройствам – сложный процесс, затрагивающий функционирование большого числа генов, в том числе тех, которые ранее не обсуждались в связи с депрессией, что требует обратить особое внимание на них в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: депрессивное расстройство; серотонин; гипоталамо-гипофизарная система; нейротрофин; апоптоз; цитокины; GWAS; полноэкзомное секвенирование.

Для цитирования: Давыдова Ю.Д., Еникеева Р.Ф., Казанцева А.В., Мустафин Р.Н., Романова А.Р., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Генетические основы предрасположенности к депрессивным расстройствам. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019;23(4):465-472. DOI 10.18699/VJ19.515

Genetic basis of depressive disorders

Yu.D. Davydova¹✉, R.F. Enikeeva¹, A.V. Kazantseva¹, R.N. Mustafin^{2, 3}, A.R. Romanova⁴, S.B. Malykh⁵, E.K. Khusnutdinova^{1, 2}

¹ Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre, RAS, Ufa, Russia

² Bashkir State University, Ufa, Russia

³ Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia

⁴ Sterlitamak Branch of the Bashkir State University, Sterlitamak, Russia

⁵ Psychological Institute of Russian Academy of Education, Moscow, Russia

✉ e-mail: julia.dmitrievna@list.ru

Depression is a common mental disorder being one of the main causes of disability and mortality worldwide. Despite an intensive research during the past decades, the etiology of depressive disorders (DDs) remains incompletely understood; however, genetic factors are significantly involved in the liability to depression. The present review is focused on the studies based on a candidate gene approach, genome-wide association studies (GWAS) and whole exome sequencing (WES), which previously demonstrated associations between gene polymorphisms and DDs. According to the first approach, DD development is affected by serotonergic (*TPH1*, *TPH2*, *HTR1A*, *HTR2A*, and *SLC6A4*), dopaminergic (*DRD4*, *SLC6A3*) and noraadrenergic (*SLC6A2*) system genes, and genes of enzymatic degradation (*MAOA*, *COMT*). In addition, there is evidence of the involvement of HPA-axis genes (*OXTR*, *AVPR1A*, and

AVPR1B), sex hormone receptors genes (*ESR1*, *ESR2*, and *AR*), neurotrophin (*BDNF*) and methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) genes, neuronal apoptosis (*CASP3*, *BCL-XL*, *BAX*, *NPY*, *APP*, and *GRIN1*) and inflammatory system (*TNF*, *CRP*, *IL6*, *IL1B*, *PSMB4*, *PSMD9*, and *STAT3*) genes in DD development. The results of the second approach (GWAS and WES) revealed that the *PCLO*, *SIRT1*, *GNL3*, *GLT8D1*, *ITIH3*, *MTNR1A*, *BMP5*, *FHIT*, *KSR2*, *PCDH9*, and *AUTS2* genes predominantly responsible for neurogenesis and cell adhesion are involved in liability to depression. Therefore, the findings discussed suggest that genetic liability to DD is a complex process, which assumes simultaneous functioning of multiple genes including those reported previously, and requires future research in this field.

Key words: depressive disorder; serotonin; hypothalamic-pituitary adrenal axis; neurotrophin; apoptosis; cytokines; GWAS; whole-exome sequencing.

For citation: Davydova Yu.D., Enikeeva R.F., Kazantseva A.V., Mustafin R.N., Romanova A.R., Malykh S.B., Khusnutdinova E.K. Genetic basis of depressive disorders. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2019;23(4):465-472. DOI 10.18699/VJ19.515 (in Russian)

Введение

Согласно экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения, нестабильные социальные, экономические и экологические факторы в современном обществе неуклонно влекут за собой рост числа заболеваний, получивших название социально значимых, особое внимание отводится депрессивным расстройствам (ДР). Это связано, прежде всего, с высоким распространением депрессии среди населения, ежегодным увеличением заболеваемости, трудностями диагностики, профилактики и лечения данного заболевания (Смулевич, 2015). Кроме того, депрессия – одна из ведущих причин нетрудоспособности в мире. В настоящее время насчитывается более 322 млн человек из всех возрастных групп, страдающих ДР, причем общее количество индивидов с депрессивным расстройством за последнее десятилетие увеличилось более чем на 18.4%. Возрастающей проблемой, связанной с депрессией, является суицидальное поведение (СП) – вторая по значимости причина смерти среди людей в возрасте 15–29 лет (WHO, 2017).

Депрессия – психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением, торможением интеллектуальной и моторной деятельности, снижением витальных побуждений с пессимистической оценкой себя, положения в окружающей действительности и своего будущего (Смулевич, 2015). Различные медицинские классификаторы выдвигают множество диагностических критериев депрессии. Международная классификация болезней (МКБ-10) диагностирует депрессию (F32 – депрессивный эпизод) в зависимости от числа и тяжести симптомов, к основным из которых относятся: сниженное настроение, ангедония, упадок сил и повышенная утомляемость, психомоторная заторможенность или возбуждение, идеи виновности и уничтожения, суицидальные мысли, снижение концентрации внимания и половой мотивации, нарушения сна и аппетита (Смулевич, 2015; МКБ-10, 2018).

Наиболее распространенные валидизированные шкалы для оптимальной диагностики ДР в современной клинической практике – госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкала Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D), шкала Бека (Beck Depression Inventory, BDI), шкала Монгомери-Асберг (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), которые используются по необходимости врачами-психиатрами с последующей разработкой актуальной стратегии лечения (Cusin et al., 2010).

Многофакторная природа депрессивных расстройств

Депрессия является многофакторным психическим расстройством, предрасположенность к которому определяется действием широкого спектра психологических, социальных, нейрхимических и наследственных факторов и их взаимодействием между собой (Смулевич, 2015). Согласно результатам близнецовых исследований, коэффициент наследуемости депрессии составляет 29–46% для различных ДР (Kendler et al., 2006). Среди психосоциальных предикторов ДР традиционно выделяют особый стиль негативного мышления индивида, для которого характерно сосредоточение на отрицательных аспектах жизни, конфликтный характер детско-родительских взаимоотношений в период воспитания, материнская депрессия или большое число стрессовых событий в личной жизни (Daches et al., 2018). Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что развитие депрессии может быть связано с реакцией личности на факт существования определенного психического расстройства (Kim et al., 2018) и вызванную им социальную дезадаптацию. Достаточно широко распространена точка зрения, согласно которой ДР могут быть причиной или следствием подавления гнева и агрессии (Sahu et al., 2014).

Интересными представляются данные, сообщающие о гендер-специфичности ДР. Показано, что женщины в два раза чаще страдают депрессией по сравнению с мужчинами (WHO, 2017). Это связано с различиями в деятельности нервной и эндокринной систем, а также в транскрипционных профилях генов мужчин и женщин (Gerhard, Duman, 2018). Кроме того, предполагается, что подобная частота может быть обусловлена тем, что мужчины значительно реже обращаются за врачебной помощью при появлении симптомов депрессии (Girgus, Yang, 2015).

Нейрофизиологические исследования депрессивных расстройств

В рамках нейрофизиологического подхода к изучению ДР важную роль играет выявление первичного дефекта в структурах головного мозга, участвующих в регуляции эмоционального фона и мотивации. Однако данные о подобных нейрофизиологических маркерах в настоящее время немногочисленны, что обусловлено значительной клинической и этиологической гетерогенностью ДР.

Функциональные, структурные и post-mortem исследования свидетельствуют о том, что аномалии в субгенуальной части поясной извилины являются наиболее

устойчивыми нейрофизиологическими маркерами ДР. Уменьшение объема или увеличение метаболической активности в субгенуальной части отмечено у пациентов на ранних стадиях заболевания и у индивидов, в семейном анамнезе которых были зафиксированы случаи депрессии (Hajek et al., 2008). С помощью магнитно-резонансной томографии показано уменьшение объема лобных областей, особенно в передней части поясной извилины, орбитофронтальной и префронтальной коре, а также уменьшение объемов гиппокампа, скорлупы и хвостатого ядра у пациентов с ДР (Koolschijn et al., 2009). Кроме того, в патофизиологию ДР вовлечены височная и островковая доли, а также мозжечок, в которых отмечено снижение активности (Fitzgerald et al., 2008).

Более чем у половины больных депрессией выявлены значительные нарушения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Так, в гипоталамусе больных обнаружено увеличение количества нейронов, продуцирующих кортикотропин-рилизинг-гормон, хроническое повышение уровня которого усиливает токсические повреждения моноаминергических нейронов, что ведет к уменьшению их количества при депрессии (Naughton et al., 2014).

Молекулярно-генетические исследования депрессивных расстройств

Гены моноаминергических систем мозга. Гипотеза дефицита моноаминергической нейротрансмиссии при ДР, предложенная еще в 60-х годах прошлого столетия, способствовала изучению полиморфных локусов генов, вовлеченных в нейромедиаторный обмен и участвующих в синтезе, деградации или нейротрансмиссии серотонина, дофамина и норадреналина (Gatt et al., 2015; Shadrina et al., 2018). В связи с противоречивостью результатов о вовлеченности того или иного гена в развитие ДР и для систематизации ранее опубликованных результатов были проведены мета-анализы (Kishi et al., 2013; Zhao et al., 2014; Liu et al., 2016; Wang et al., 2016; Bleys et al., 2018; Culverhouse et al., 2018; Rui et al., 2018; Taylor, 2018), позволившие количественно подтвердить или опровергнуть гипотезы о вовлеченности конкретного гена в развитие ДР (таблица). Согласно результатам мета-анализов, с риском развития ДР ассоциированы полиморфные варианты гена-переносчика серотонина (*SLC6A4*), рецептора 1A (*HTR1A*) и 2A серотонина (*HTR2A*), триптофангидроксилазы (*TPH2*), переносчика дофамина (*SLC6A3*), рецептора D4 дофамина (*DRD4*), переносчика норэпинефрина (*SLC6A2*), моноаминоксидазы А (*MAOA*), катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*).

Роль гена метилентетрагидрофолатредуктазы. Метилентетрагидрофолатредуктаза (*MTHFR*) – один из ключевых ферментов метаболизма фолата и метионина в организме, которые, в свою очередь, играют важную роль в регуляции экспрессии генов. Ген, кодирующий метилентетрагидрофолатредуктазу (*MTHFR*; 1p36.22), традиционно рассматривается как кандидатный при изучении тревожного и биполярного расстройств, шизофрении и депрессии (Gatt et al., 2015). Как известно, активность этого фермента может снижаться в результате нуклеотидных замен в структуре гена *MTHFR*. Одной из таковых

является транзигция $677C > T$ (*rs1801133*), обуславливающая замену *Ala222Val* в каталитическом домене фермента и ведущая к снижению активности фермента до 35 % (Weisberg et al., 1998). Впоследствии в ряде мета-анализов была подтверждена ассоциация аллеля *rs1801133*Т* с риском развития ДР (Rai, 2017).

Роль гена нейротрофического фактора мозга. Кроме классических путей нейромедиаторной передачи, в настоящее время представляются интересными исследования генетики ферментов, вовлеченных в регуляцию нейротоксического и нейротрофического ответов на стресс. Нейротрофические факторы (нейротрофины) – большая группа полипептидов, играющих ключевую роль в развитии и сохранении структур центральной нервной системы (ЦНС) (Porova et al., 2017), среди которых в мозге наиболее распространен нейротрофический фактор мозга *BDNF*, кодируемый одноименным геном *BDNF* (11p14.1). Известно, что полиморфный локус *Val66Met* ($196G > A$; *rs6265*) является функциональным: наличие аллеля **Met* ассоциировано с пониженным уровнем нейротрофического фактора в префронтальной коре и стволе мозга, а также с повышенным риском развития депрессии по сравнению с носителями аллеля **Val* (Youssef et al., 2018). Ранее был отмечен модулирующий эффект таких средовых факторов, как хронический стресс, жестокое обращение в детстве, травмы головного мозга, сезон рождения, на ассоциацию локуса *Val66Met* с риском развития ДР (Bilc et al., 2018) и повышенной тревожности (Kazantseva et al., 2015).

Роль генов нейронального апоптоза. Изучение нейронального апоптоза как важнейшего явления, лежащего в основе поддержания клеточного гомеостаза в НС, приобретает все большую актуальность в связи с ростом психических расстройств в обществе. В настоящее время имеются немногочисленные исследования на модельных объектах, указывающих на связь процессов нейронального апоптоза с депрессией и стрессом, которые могут послужить основой для проведения дальнейших молекулярно-генетических исследований у человека. Например, в коре головного мозга крыс, испытывавших хронический мягкий стресс, было выявлено повышение уровня каспазы-3 (ген *CASP3*) – фермента протеолитической системы, индуцирующего процессы апоптоза в клетках (Bachis et al., 2008). Имеются также данные, что при длительном воздействии стресса отмечается пониженная экспрессия антиапоптотического гена *BCL-XL* и повышенная экспрессия проапоптотического гена *BAX*, тогда как снижение стресса индуцировало экспрессию генов нейротрофического фактора мозга (*BDNF*), фактора роста нервов (*VEGF*) и нейропептида (*NPY*) в гиппокампе (Jiang et al., 2014).

Кроме перечисленных инвазивных подходов к изучению молекулярных механизмов сложных патофизиологических состояний, существуют и другие, в частности реконструкция и анализ ассоциативных генных сетей, описывающих взаимосвязи между молекулярно-генетическими объектами, ассоциированными с нейрональным апоптозом. Так, в ходе анализа приоритизации генов нейронального апоптоза было установлено, что в регуляции нейронального апоптотического процесса участвуют продукты таких генов, как *BDNF*, который обладал наибольшим приоритетом в исследовании, глутаматного

Результаты мета-анализов полиморфных локусов генов моноаминергических систем с развитием депрессивных расстройств

Ген	Полиморфный локус	Группа сравнения	Кол-во работ (N) ¹	OR ² (p) ³	Аллель/генотип риска	Литературный источник
TPH2 (12q21.1)	rs4570625	G vs. T	6 (2754)	0.83 (0.001)	G	Gatt et al., 2015
	rs17110747	A vs. G	5 (2536)	0.84 (0.02)	A	
HTR1A (5q12.3)	rs6295	C vs. G	15 (9732)	0.87 (0.007)	C	Kishi et al., 2013
	rs878567	C vs. T	5 (4775)	0.83 (0.0002)	C	
HTR2A (13q14.2)	rs6311	A vs. G/G	15 (5539)	1.20 (0.03)	A	Zhao et al., 2014
SLC6A4 (17q11.2)	5-HTTLPR	S vs. L	51 (51449)	1.18 (< 0.0001)	S	Bleys et al., 2018
			31 (38802)	1.25 (0.02)		Culverhouse et al., 2018
DRD4 (11p15.5)	VNTR 48 п. н.	2R vs. (3R, 4R, 5R, 6R, 7R)	5 (1132)	1.73 (0.0003)	2R	Gatt et al., 2015
SLC6A3 (5p15.33)	VNTR 40 п. н.	9/10 vs. 10/10	3 (423)	2.06 (< 0.01)	9/10	»
SLC6A2 (16q12.2)	rs5569	A/A vs. G	18 (8798)	1.19 (0.02)	A/A	Rui et al., 2018
MAOA (Xp11.3)	VNTR 30 п. н.	L vs. S	9 (4223)	1.23 (0.03)	L	Gatt et al., 2015
		T vs. C	39 (18824)	1.26 (0.0006)	T	Liu et al., 2016
COMT (22q11)	rs4680	Val vs. Met/Met	17 (5308)	1.18 (0.02)	Val	Wang et al., 2016
		Val vs. Met	49 (10925)	0.98 (0.68)	–	Taylor, 2018

Примечание. ¹N – количество индивидов, включенных в мета-анализ; ²OR – отношение шансов; ³p – уровень значимости (p-value).

рецептора *GRIN1*, предшественника β-амилоида *APP*, коагуляционного фактора *F2R*, трансмембранного белка семейства опухолевого некроза *FASLG*, а также транскрипционного коактиватора для стероидных и ядерных рецепторов *PPARGC1A*. Большинство из этих генов ранее не обсуждалось в литературе в связи с ДР, ввиду чего они представляют большой интерес для дальнейших экспериментальных исследований депрессивных состояний (Янкина и др., 2017).

Роль генов гипоталамо-гипофизарной системы.

Другое важнейшее звено, участвующее в регуляции психических функций, – гипоталамо-гипофизарная система, ключевыми компонентами которой являются окситоцин и вазопрессин. Следует отметить, что концентрационный баланс между окситоцином и вазопрессином регулирует различные виды эмоциональных реакций, а его нарушение описано при тревоге, аутизме и депрессии (Neumann, Landgraf, 2012). Действие окситоцина опосредуется его взаимодействием с одноименным рецептором (OXTR). К одним из наиболее изучаемых полиморфных локусов в гене *OXTR* относится замена *G > A* (*rs53576*) в 3-м интроне, которая, как известно, ассоциирована с особенностями социального поведения, а также с ДР (Kushner et al., 2018). Так, установлено, что у носителей генотипа **G/*G* чаще выявляется депрессивная симптоматика (Kushner et al., 2018).

Значительно меньше данных о вовлечении вазопрессина в развитие депрессии. Известно, что широкий спектр «психологических» функций вазопрессина (ген *AVP*) реализуется посредством его связывания с двумя типами рецепторов: *V1A* (*AVPR1A*) и *V1B* (*AVPR1B*), экспрессия которых отмечена в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса (Neumann, Landgraf, 2012).

В исследованиях *post-mortem* установлено, что у пациентов с ДР повышен уровень экспрессии генов *AVP* и *AVPR1A* (Wang et al., 2008), тогда как ассоциативные исследования вовлеченности полиморфных локусов гена *AVPR1B* в развитие ДР и тревожности продемонстрировали противоречивые результаты (Казанцева и др., 2014).

Роль генов половых гормонов и их рецепторов.

Как отмечалось ранее, существуют убедительные доказательства гендер-специфичности депрессии (Girgus et al., 2015; Gerhard, Duman, 2018). В связи с этим изучение эффектов половых гормонов, оказываемых на психику человека, приобретает все большую популярность. Эстрогены – группа женских половых гормонов, геномное и негеномное влияние на ЦНС которых обусловлено их взаимодействием с эстрогеновыми рецепторами *ERα* и *ERβ*, кодируемыми генами *ESR1* и *ESR2* соответственно. Большинство ассоциативных исследований этих генов сосредоточено на изучении четырех полиморфных локусов – *rs2234693* (*-397T > C*) и *rs9340799* (*-351A > G*) в гене *ESR1*, а также *rs1256049* (*1082G > A*) и *rs4986938* (*1730G > A*) в гене *ESR2*, которые, как предполагается, оказывают влияние на экспрессию гена и ассоциированы с ДР (Keyes et al., 2015).

Андрогены – мужские половые гормоны, также участвующие в регуляции активности ЦНС. Основной андроген – тестостерон – выполняет ряд физиологических функций, среди которых известна регуляция психоэмоциональной сферы у мужчин. Отмечается, что снижение уровня тестостерона, в том числе по причине возрастной андропавзы, значительно повышает риск развития ДР (Древал, 2017). Кроме того, снижение экспрессии гена андрогенового рецептора *AR* (Xq12), обусловленное наличием протяженных полиглутаминовых участков [CAG]_n

в 1-м экзоне, коррелировало с повышенным риском развития депрессии (Sankar, Hampson, 2012). Однако в других работах этой ассоциации не обнаружено (Gardiner et al., 2017).

Роль генов медиаторов воспаления. В последние годы активно развивается гипотеза о наличии воспалительного процесса в организме как предиктора ДР, о чем свидетельствуют данные о повышенной экспрессии воспалительных медиаторов, в частности С-реактивного белка острой фазы воспаления CRP (ген *CRP*), фактора некроза опухоли альфа (*TNF*), интерлейкина-1 β (*IL1B*) и интерлейкина-6 (*IL6*) (Liu et al., 2012; Köhler et al., 2017) у пациентов с депрессивным эпизодом. Это объясняется тем, что стресс любого происхождения, которому подвергаются индивиды, сопровождается ростом концентрации цитокинов в крови и повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Подобные изменения приводят к способности циркулирующих в крови цитокинов проникать в мозг, запускать нейровоспалительные реакции, что может способствовать развитию ДР и других психопатологий. Вместе с тем существуют убедительные доказательства того, что под воздействием воспалительных медиаторов значительно снижается синаптическая доступность моноаминов, что, как известно, является одним из основных механизмов в этиопатогенезе ДР (Miller, Raison, 2016).

При изучении воспалительной теории депрессии рассматриваются также дисфункция Т-клеток и нарушения иммунного ответа. Так, в исследовании M.L. Wong с коллегами (2008) было установлено, что 47.8 % популяционного риска развития депрессии обусловлено генетическими вариациями в гене *PSMB4* (*rs2296840*), который кодирует β 4-субъединицу протеасом, а также в гене транскрипционного фактора *TBX21* (*rs17244587*), участвующем в дифференцировке Т-лимфоцитов. Кроме того, с функционированием Т-клеток и ответом на терапию антидепрессантами была значительно связана активность генов ϵ -субъединицы корцептора Т-лимфоцитов *CD3E*, β -субъединицы глюкозидазы II *PRKCSH*, сигнального белка *STAT3* и белка протеасомы *PSMD9* (Wong et al., 2008). Это позволяет рассматривать их в качестве кандидатов при исследовании ДР.

Полногеномный анализ ассоциаций (GWAS)

На этом этапе развития психогенетики одним из наиболее перспективных методов изучения сложных поведенческих признаков является метод полногеномного анализа ассоциаций (Genome-Wide Association Study, GWAS), в котором исследованию подвергаются тысячи однонуклеотидных замен, в том числе в генах, вовлеченных в еще неизвестные патогенетические механизмы, приводящие к манифестации ДР. Одно из первых GWAS исследований продемонстрировало ассоциацию локуса *rs2522833* в гене *PCLO* ($p = 6.4 \times 10^{-8}$) с риском развития ДР, однако не достигшую уровня статистической значимости для GWAS работ ($p < 5 \times 10^{-8}$) (Sullivan et al., 2009). Последующее исследование подтвердило участие данного белка в регуляции ДР, показав ассоциацию с локусом *rs2715157* ($p = 2.91 \times 10^{-8}$) в гене *PCLO* (Mbarek et al., 2017). Известно, что ген *PCLO* кодирует белок, который локализуется

в пресинаптических областях и играет важную роль в моноаминергической нейротрансмиссии мозга (Sullivan et al., 2009), что укладывается в современные представления о нейромедиаторной теории возникновения депрессии.

В рамках психиатрического консорциума PGC-MDD (Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium) в 2013 г. было обнаружено 15 полиморфных локусов в генах региона 3p21.1 и ассоциированных с комбинированным фенотипом: ген *PBRM1*, участвующий в ремоделировании хроматина; ген фактора пролиферации стволовых клеток (*GNL3*), ген гликозилтрансферазы-8 (*GLT8D1*), кластер генов *ITIH1-ITIH3-ITIH4* и др. (Major Depressive Disorder Working Group..., 2013). Наиболее значимая ассоциация была выявлена с *rs2535629* ($p = 5.9 \times 10^{-9}$) в районе гена α -трипсинового ингибитора *ITIH3*, вовлеченность которого в регуляцию ДР требует проведения дополнительных исследований.

По данным ряда полногеномных исследований, проведенных позже, была обнаружена ассоциация нескольких полиморфных локусов генов, участвующих в регуляции циркадных ритмов: гена сиртуина (*SIRT1*), гена мелатонинового рецептора (*MTNRI1A*), гена ломкой гистидиновой триады или опухолевого супрессора (*FHIT*) (CONVERGE consortium, 2015; Demirkan et al., 2016; Direk et al., 2017). Результаты свидетельствуют о том, что циркадные ритмы оказывают значительное влияние на регуляцию психоэмоциональной сферы индивида и указывают на важность рассмотрения этой компоненты для понимания биологических механизмов, лежащих в основе развития депрессии.

При изучении риска развития ДР с использованием полногеномного анализа на объединенной выборке из когорт CONVERGE, PGC и 23andMe наиболее сильные сигналы для ДР были выявлены с локусами *rs7973260* ($p = 1.8 \times 10^{-9}$) и *rs62100776* ($p = 8.5 \times 10^{-9}$) в генах *KSR2* (12q24.22-q24.23) и *DCC* (18q21.2) соответственно (Okbay et al., 2016) и с *rs9540720* в гене *PCDH9* ($p = 1.69 \times 10^{-8}$). Примечательно, что продукты гена протокадгерина (*PCDH9*) и киназного супрессора (*KSR2*), взаимодействующего с нетрином-1 (*DCC*), участвуют в синаптической пластичности, клеточной адгезии и процессах аксонального наведения (axon guidance) (Guo et al., 2016; Xiao et al., 2018). Кроме того, повышенная экспрессия гена *DCC* в области префронтальной коры вызывает восприимчивость к депрессивно-подобному поведению у мышей (Torres-Berrío et al., 2017), а гена *PCDH9* – в гиппокампе и лобной доле у депрессивных пациентов, что может служить маркером риска развития ДР у человека (Xiao et al., 2018).

Полногеномное исследование D.M. Howard с коллегами (2018) с участием когорты UK Biobank продемонстрировало ассоциацию 17 полиморфных локусов с развитием различных фенотипов депрессии: *rs10127497* (ген *SGIP1*), *rs6424532* (*LOC105378800*), *rs7548151* (*ASTN1*), *rs6699744* (*LOC105378797*), *rs112348907* (*KCNQ5*), *rs3132685* (*HCG9*), *rs5011432* (*TMEM106B*), *rs2402273*, *rs1554505* (*MAD1L1*), *rs3807865* (*TMEM106B*), *rs263575* (*LOC105375983*), *rs10929355* (*NBAS*), *rs40465* (*LOC105379109*), *rs1021363* (*SORCS3*), *rs10501696*

(*GRM5*), *rs9530139* (*B3GLCT*) и *rs28541419*. Отмечается, что эти гены могут быть вовлечены в процессы синаптической передачи и нейрогенеза (Howard et al., 2018). Участие еще одного гена (*AUTS2*), связанного с нейрогенезом, в развитии ДР было обнаружено в GWAS-исследованиях, основанном на изучении локусов, ассоциированных с эффективным ответом на терапию антидепрессантами (*rs7785360* и *rs12698828*, $p = 1.60 \times 10^{-8}$) (Myung et al., 2015).

Таким образом, полученные в ходе полногеномных анализов ассоциаций данные свидетельствуют о том, что в развитие ДР вовлечено множество генов (в том числе ранее неисследованных при психопатологических состояниях), участвующих в различных этапах нейрогенеза, синаптической пластичности и регуляции циркадных ритмов. Это согласуется с существующей теорией о полигенной генетической архитектуре ДР и указывает направление для проведения дальнейших молекулярно-генетических исследований в этой области.

Полноэкзомное секвенирование (WES)

С развитием технологий NGS-секвенирования (Next Generation Sequencing) наметилась тенденция к секвенированию областей, содержащих только кодирующие участки генов – экзоны. Суммарная протяженность экзонов, как известно, составляет около 1 % генома, однако полагается, что подавляющее число патогенных мутаций затрагивает именно эти последовательности. Исходя из этого, полноэкзомное секвенирование (Whole Exome Sequencing, WES) представляется одним из актуальных подходов для решения ряда диагностических и исследовательских задач.

В настоящее время проведено несколько полноэкзомных исследований по изучению ДР. Первое полноэкзомное секвенирование по фармакогенетике антидепрессантов (Tammiste et al., 2013) было осуществлено группой ученых из Тартуского университета ($n = 510$). Tammiste с коллегами установили, что *rs41271330* в гене костного морфогенетического белка (*BMP5*) ассоциирован с ответом на терапию антидепрессантами. В ходе другого WES-исследования, проведенного в рамках RS (Rotterdam Study) и ERF (Erasmus Rucphen Family), была обнаружена миссенс-мутация *rs77960347* (*Asn396Ser*) в гене эндотелиальной липазы *LIPG*, которая встречается с частотой в 1 % в общей популяции и ассоциирована с депрессивными симптомами ($p = 5.2 \times 10^{-8}$) (Amin et al., 2017b). Предполагается, что этот фермент участвует в метаболизме стероидов, холестерина и гормонов щитовидной железы, а замена *Asn396Ser* приводит к снижению его эффективности (Amin et al., 2017b). Кроме того, этой же группой ученых в ходе дальнейшего WES-анализа у пациентов с ДР была обнаружена мутация в гене *NKPD1* ($p = 3.7 \times 10^{-8}$), участвующем в синтезе сфинголипидов (Amin et al., 2017a), и в гене *RCL1* ($p = 1.0 \times 10^{-4}$) (Amin et al., 2018). Как известно, сфинголипиды широко представлены в нервной ткани и участвуют в процессе миелинизации, снижение эффективности которого может приводить к дегенерации нейронов. В то же время ген *RCL1* широко экспрессируется в астроцитах и нейронах коры больших полушарий, однако его влияние на их функцию, а также потенциальная связь с патогенезом ДР еще не до

конца ясны и требуют проведения ряда дополнительных исследований.

Заключение

Многочисленные результаты полногеномных и полноэкзомных анализов, обобщенные в настоящем обзоре, сходятся в том, что ключевыми процессами, задействованными в формировании ДР, являются процессы нейрогенеза, клеточной адгезии, аксонального наведения и синаптической пластичности, изменения в которых традиционно рассматривались в контексте основных причин развития когнитивных нарушений и нейродегенеративных расстройств. Кроме того, интересными представляются данные об ассоциации генов, продукты которых вовлечены в регуляцию циркадных ритмов, воспаление и гормональную регуляцию с риском развития депрессии. Это свидетельствует о том, что патогенез ДР – весьма сложный процесс, затрагивающий нарушения в целом каскаде реакций и работе генов, каждый из которых приносит лишь небольшой вклад в развитие депрессии.

Предполагается, что значительный вклад в понимание природы ДР могут внести исследования эпигенетических факторов, таких как метилирование и модификации гистонов, микроРНК и длинные некодирующие РНК, подробно изученные в работе (Мустафин и др., 2018). Не исключается и влияние генно-средовых взаимодействий, этногеографических и социокультурных факторов на степень проявления депрессивной симптоматики посредством эпигенетической регуляции работы генов, представляющей особый интерес в дальнейших исследованиях в этой области.

Список литературы / References

- Древал А.В. Изменение функционирования репродуктивной системы мужчин с возрастом. РМЖ: Эндокринология. 2017; 25(22):1661-1664.
[Dreval A.V. Age changes in the functioning of the reproductive system of men. RMJ: Endocrinologiya = Russian Medical Journal: Endocrinology. 2017;25(22):1661-1664. (in Russian)]
- Казанцева А.В., Кутлумбетова Ю.Ю., Малых С.Б., Лобаскова М.М., Хуснутдинова Э.К. Ассоциация полиморфных маркеров генов аргинин-вазопрессинных рецепторов (*AVPR1A*, *AVPR1B*) с чертами личности. Генетика. 2014;50(3):341-352. DOI 10.7868/S0016675814030047.
[Kazantseva A.V., Kutlumbetova Y.Y., Malykh S.B., Lobaskova M.M., Khusnutdinova E.K. Arginine-vasopressin receptor gene (*AVPR1A*, *AVPR1B*) polymorphisms and their relation to personality traits. Russ. J. Genet. 2014;50(3):298-307. DOI 10.1134/S1022795414030041.]
- МКБ-10: Международная классификация болезней 10-го пересмотра, версия 2018. available at: <http://mkb-10.com/>.
[ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, version 2018. Available at: <http://mkb-10.com/>. (in Russian)]
- Мустафин Р.Н., Еникеева Р.Ф., Давыдова Ю.Д., Хуснутдинова Э.К. Роль эпигенетических факторов в развитии депрессивных расстройств. Генетика. 2018;54(12):1376-1389. DOI 10.1134/S001667581812010X.
[Mustafin R.N., Enikeeva R.F., Davydova Y.D., Khusnutdinova E.K. The role of epigenetic factors in the development of depressive disorders. Russ. J. Genet. 2018;54(12):1397-1409. DOI 10.1134/S1022795418120104.]
- Смулевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. М., Медицинское информационное агентство, 2015.

- [Smulevich A.B. Depression in Psychiatric and Medical Practices. Moscow: Medical Information Agency Publ., 2015. (in Russian)]
- Янкина М.А., Сайк О.В., Иванисенко В.А., Деменков П.С., Хуснутдинова Э.К. Оценка методов приоритизации генов внешнего пути апоптоза в качестве кандидатов, ассоциированных с большим депрессивным расстройством. *Генетика*. 2018;54(11):1338-1348. DOI 10.1134/S0016675818110176.
- [Yankina M.A., Saik O.V., Ivanisenko V.A., Demenkov P.S., Khusnutdinova E.K. Evaluation of prioritization methods of extrinsic apoptotic signaling pathway genes for retrieval of the new candidates associated with major depressive disorder. *Genetika = Genetics (Moscow)*. 2018;54(11):1338-1348. DOI 10.1134/S0016675818110176. (in Russian)]
- Amin N., Belonogova N.M., Jovanova O., Brouwer R.W.W., van Rooij J.G.J., van den Hout M.C.G.N., Svishcheva G.R., Kraaij R., Zorkoltseva I.V., Kirichenko A.V., Hofman A., Uitterlinden A.G., van IJcken W.F.J., Tiemeier H., Axenovich T.I., van Duijn C.M. Nonsynonymous variation in NKPDI increases depressive symptoms in European populations. *Biol. Psychiatry*. 2017a;81(8):702-707. DOI 10.1016/j.biopsych.2016.08.008.
- Amin N., Jovanova O., Adams H.H., Dehghan A., Kavousi M., Vernooij M.W., Peeters R.P., de Vrij F.M.S., van der Lee S.J., van Rooij J.G.J., van Leeuwen E.M., Chaker L., Demirkan A., Hofman A., Brouwer R.W.W., Kraaij R., van Dijk K.W., Hankemeier T., van IJcken W.F.J., Uitterlinden A.G., Niessen W.J., Franco O.H., Kushner S.A., Ikram M.A., Tiemeier H., van Duijn C.M. Exome-sequencing in a large population-based study reveals a rare Asn396Ser variant in the LIPG gene associated with depressive symptoms. *Mol. Psychiatry*. 2017b;22(4):537-543. DOI 10.1038/mp.2016.101.
- Amin N., de Vrij F.M.S., Baghdadi M., Brouwer R.W.W., van Rooij J.G.J., Jovanova O., Uitterlinden A.G., Hofman A., Jansen H.L.A., Darwish Murad S., Kraaij R., Stedehouder J., van den Hout M.C.G.N., Kros J.M., van IJcken W.F.J., Tiemeier H., Kushner S.A.C., van Duijn M. A rare missense variant in RCL1 segregates with depression in extended families. *Mol. Psychiatry*. 2018;23(5):1120-1126. DOI 10.1038/mp.2017.49.
- Bachis A., Cruz M.I., Nosheny R.L., Mocchetti I. Chronic unpredictable stress promotes neuronal apoptosis in the cerebral cortex. *Neurosci. Lett*. 2008;442(2):104-108. DOI 10.1016/j.neulet.2008.06.081.
- Bîlc M.I., Vulturar R., Chiş A., Buciuman M., Nuţu D., Bunea I., Szentágotai-Tátar A., Miu A.C. Childhood trauma and emotion regulation: The moderator role of BDNF Val66Met. *Neurosci. Lett*. 2018;685:7-11. DOI 10.1016/j.neulet.2018.07.018.
- Bleys D., Luyten P., Soenens B., Claes S. Gene-environment interactions between stress and 5-HTTLPR in depression: A meta-analytic update. *J. Affect. Disord*. 2018;226:339-345. DOI 10.1016/j.jad.2017.09.050.
- CONVERGE consortium. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*. 2015;523(7562):588-591. DOI 10.1038/nature14659.
- Culverhouse R.C., Saccone N.L., Horton A.C., ..., Weinstein M., Whooley M., Nurnberger J.I.Jr. Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Mol. Psychiatry*. 2018;23(1):133-142. DOI 10.1038/mp.2017.44.
- Cusin C., Yang H., Yeung A., Fava M. Rating scales for depression. Eds. L. Baer, M.A. Blais. *Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health*. Totowa, N.J.: Humana Press, 2010;7-35.
- Daches S., Vine V., Layendecker K.M., George C.J., Kovacs M. Family functioning as perceived by parents and young offspring at high and low risk for depression. *J. Affect. Disord*. 2018;226:355-360. DOI 10.1016/j.jad.2017.09.031.
- Demirkan A., Lahti J., Direk N., ..., Tiemeier H., van Duijn C.M., Räikkönen K. Somatic, positive and negative domains of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) scale: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Psychol. Med*. 2016;6(8):1613-1623. DOI 10.1017/S0033291715002081.
- Direk N., Williams S., Smith J.A., ..., Zhao W., Tiemeier H., Sullivan P.F. An analysis of two genome-wide association meta-analyses identifies a new locus for broad depression phenotype. *Biol. Psychiatry*. 2017;82(5):322-329. DOI 10.1016/j.biopsych.2016.11.013.
- Fitzgerald P.B., Laird A.R., Maller J., Daskalakis Z.J. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum. Brain Mapp*. 2008;29(6):683-695. DOI 10.1002/hbm.20426.
- Gardiner S.L., van Belzen M.J., Boogaard M.W., van Roon-Mom W.M.C., Rozing M.P., van Hemert A.M., Smit J.H., Beekman A.T.F., van Grootheest G., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C., Comijs H.C., Penninx B.W.J.H., van der Mast R.C., Roos R.A.C., Aziz N.A. Large normal-range TBP and ATXN7 CAG repeat lengths are associated with increased lifetime risk of depression. *Transl. Psychiatry*. 2017;7(6):e1143. DOI 10.1038/tp.2017.116.
- Gatt J.M., Burton K.L., Williams L.M., Schofield P.R. Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *J. Psychiatr. Res*. 2015;60:1-13. DOI 10.1016/j.jpsychires.2014.09.014.
- Gerhard D.M., Duman R.S. Sex-specific molecular changes in depression. *Biol. Psychiatry*. 2018;84(1)2-4. DOI 10.1016/j.biopsych.2018.05.005.
- Girgus J.S., Yang K. Gender and depression. *Curr. Opin. Psychol*. 2015;4:53-60. DOI 10.1016/j.copsyc.2015.01.019.
- Guo L., Costanzo-Garvey D.L., Smith D.R., Neilsen B.K., MacDonald R.G., Lewis R.E. Kinase Suppressor of Ras 2 (KSR2) expression in the brain regulates energy balance and glucose homeostasis. *Mol. Metab*. 2016;6(2):194-205. DOI 10.1016/j.molmet.2016.12.004.
- Hajek T., Kozeny J., Kopecek M., Alda M., Höschl C. Reduced subgenual cingulate volumes in mood disorders: a meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci*. 2008;33:91-99.
- Howard D.M., Adams M.J., Shirali M., ... Breen G., Deary I.J., McIntosh A.M. Genome-wide association study of depression phenotypes in UK Biobank identifies variants in excitatory synaptic pathways. *Nat. Commun*. 2018;9:1470. DOI 10.1038/s41467-018-03819-3.
- Jiang P., Dang R.-L., Li H.-D., Zhang L.H., Zhu W.Y., Xue Y., Tang M.M. The impacts of swimming exercise on hippocampal expression of neurotrophic factors in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Evid. Based Complement. Alternat. Med*. 2014;729827. DOI 10.1155/2014/729827.
- Kazantseva A., Gaysina D., Kutlumbetova Y., Kanzafarova R., Malykh S., Lobaskova M., Khusnutdinova E. Brain derived neurotrophic factor gene (BDNF) and personality traits: the modifying effect of season of birth and sex. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2015;56:58-65. DOI 10.1016/j.pnpbp.2014.08.001.
- Kendler K.S., Gatz M., Gardner C.O., Pedersen N.L. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am. J. Psychiatry*. 2006;163(1):109-114. DOI 10.1176/appi.ajp.163.1.109.
- Keyes K., Agnew-Blais J., Roberts A.L., Hamilton A., de Vivo I., Ranu H., Koenen K. The role of allelic variation in estrogen receptor genes and major depression in the Nurses Health Study. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol*. 2015;50(12):1893-1904. DOI 10.1007/s00127-015-1087-1.
- Kim M., Kim Y.-S., Kim D.-H., Yang T.W., Kwon O.Y. Major depressive disorder in epilepsy clinics: A meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2018;84:56-69. DOI 10.1016/j.yebeh.2018.04.015.
- Kishi T., Yoshimura R., Fukuo Y., Okochi T., Matsunaga S., Umene-Nakano W., Nakamura J., Serretti A., Correll C.U., Kane J.M., Iwata N. The serotonin 1A receptor gene confer susceptibility to mood disorders: results from an extended meta-analysis of patients with major depression and bipolar disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2013;263(2):105-118. DOI 10.1007/s00406-012-0337-4.
- Koolschijn P.C., van Haren N.E., Lensvelt-Mulders G.J., Hulshoff Pol H.E., Kahn R.S. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum. Brain Mapp*. 2009;30(11):3719-3735. DOI 10.1002/hbm.20801.
- Köhler C.A., Freitas T.H., Maes M., de Andrade N.Q., Liu C.S., Fernandes B.S., Stubbs B., Solmi M., Veronese N., Herrmann N., Raison C.L., Miller B.J., Lanctôt K.L., Carvalho A.F. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr. Scand*. 2017;135(5):373-387. DOI 10.1111/acps.12698.

- Kushner S.C., Herzhoff K., Vrshek-Schallhorn S., Tackett J.L. Depression in early adolescence: Contributions from relational aggression and variation in the oxytocin receptor gene. *Aggress. Behav.* 2018;44(1):60-68. DOI 10.1002/ab.21724.
- Liu Y., Ho R.C., Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J. Affect. Disord.* 2012;139(3):230-239. DOI 10.1016/j.jad.2011.08.003.
- Liu Z., Huang L., Luo X.J., Wu L., Li M. MAOA Variants and genetic susceptibility to major psychiatric disorders. *Mol. Neurobiol.* 2016;53(7):4319-4327. DOI 10.1007/s12035-015-9374-0.
- Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol. Psychiatry.* 2013;18(4):497-511. DOI 10.1038/mp.2012.21.
- Mbarek H., Milaneschi Y., Hottenga J.J., Ligthart L., de Geus E.J.C., Ehli E.A., Willemsen G., Davies G.E., Smit J.H., Boomsma D.I., Penninx B.W.J.H. Genome-wide significance for PCLO as a gene for major depressive disorder. *Twin Res. Hum. Genet.* 2017;20(4):267-270. DOI 10.1017/thg.2017.30.
- Miller A.H., Raison C.L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16(1):22-34. DOI 10.1038/nri.2015.5.
- Myung W., Kim J., Lim S.-W., Shim S., Won H.-H., Kim S., Kim S., Lee M.-S., Chang H.S., Kim J.-W., Carroll B.J., Kim D.K. A genome-wide association study of antidepressant response in Koreans. *Transl. Psychiatry.* 2015;5:e633. DOI 10.1038/tp.2015.127.
- Naughton M., Dinan T.G., Scott L.V. Corticotropin-releasing hormone and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in psychiatric disease. *Handb. Clin. Neurol.* 2014;124:69-91. DOI 10.1016/B978-0-444-59602-4.00005-8.
- Neumann I.D., Landgraf R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends Neurosci.* 2012;35(11):649-659. DOI 10.1016/j.tins.2012.08.004.
- Okbay A., Baselmans B.M., de Neve J.E., ..., Benjamin D.J., Bartels M., Cesarini D. Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nat. Genet.* 2016;48(6):624-633. DOI 10.1038/ng.3552.
- Popova N.K., Ilchibaeva T.V., Naumenko V.S. Neurotrophic factors (BDNF and GDNF) and the serotonergic system of the brain. *Biochemistry (Moscow).* 2017;82(3):308-317. DOI 10.1134/S0006297917030099.
- Rai V. Association of C677T polymorphism (rs1801133) in MTHFR gene with depression. *Cell. Mol. Biol.* 2017;63(6):60-67. DOI 10.14715/cmb/2017.63.6.13.
- Rui H., Qian H., Shi M., Zhang G., Wang L. Meta-analysis on the association between norepinephrine transporter gene rs2242446, rs5569 polymorphisms and risk of major depressive disorder. *Arch. Med. Res.* 2018;49(4):261-269. DOI 10.1016/j.amed.2018.08.010.
- Sahu A., Gupta P., Chatterjee B. Depression is more than just sadness: a case of excessive anger and its management in depression. *Indian J. Psychol. Med.* 2014;36(1):77-79. DOI 10.4103/0253-7176.127259.
- Sankar J.S., Hampson E. Testosterone levels and androgen receptor gene polymorphism predict specific symptoms of depression in young men. *Gend. Med.* 2012;9(4):232-243. DOI 10.1016/j.genm.2012.05.001.
- Shadrina M., Bondarenko E.A., Slominsky P.A. Genetics factors in major depression disease. *Front. Psychiatry.* 2018;9:334. DOI 10.3389/fpsy.2018.00334.
- Sullivan P.F., de Geus E.J., Willemsen G., ..., Wray N.R., Boomsma D.I., Penninx B.W. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Mol. Psychiatry.* 2009;14(4):359-375. DOI 10.1038/mp.2008.125.
- Tammiste A., Jiang T., Fischer K., Mägi R., Krjutškov K., Pettai K., Esko T., Li Y., Tansey K.E., Carroll L.S., Uher R., McGuffin P., Vösa U., Tšernikova N., Saria A., Ng P.C., Eller T., Vasar V., Nutt D.J., Maron E., Wang J., Metspalu A. Whole-exome sequencing identifies a polymorphism in the BMP5 gene associated with SSRI treatment response in major depression. *J. Psychopharmacol.* 2013;27(10):915-920. DOI 10.1177/0269881113499829.
- Taylor S. Association between COMT Val158Met and psychiatric disorders: A comprehensive meta-analysis. *Am. J. Med. Genet. B. Neuro-psychiatr. Genet.* 2018;177(2):199-210. DOI 10.1002/ajmg.b.32556.
- Torres-Berrio A., Lopez J.P., Bagot R.C., Nouel D., Bo G.D., Cuesta S., Zhu L., Manitt C., Eng C., Cooper H.M., Storch K.-F., Turecki G., Nestler E.J., Flores C. DCC confers susceptibility to depression-like behaviors in humans and mice and is regulated by miR-218. *Biol. Psychiatry.* 2017;81(4):306-315. DOI 10.1016/j.biopsych.2016.08.017.
- Wang M., Ma Y., Yuan W., Su K., Li M.D. Meta-analysis of the COMT Val158Met polymorphism in major depressive disorder: effect of ethnicity. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2016;11(3):434-445. DOI 10.1007/s11481-016-9651-3.
- Wang S.S., Kamphuis W., Huitinga I., Zhou J.N., Swaab D.F. Gene expression analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances. *Mol. Psychiatry.* 2008;13(8):786-799. DOI 10.1038/mp.2008.38.
- Weisberg I., Tran P., Christensen B., Sibani S., Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol. Genet. Metab.* 1998;64(3):169-172. DOI 10.1006/mgme.1998.2714.
- WHO: Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. 2017. available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>.
- Wong M.L., Dong C., Maestre-Mesa J., Licinio J. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response. *Mol. Psychiatry.* 2008;13(8):800-812. DOI 10.1038/mp.2008.59.
- Xiao X., Zheng F., Chang H., Ma Y., Yao Y.G., Luo X.J., Li M. The gene encoding protocadherin 9 (PCDH9), a novel risk factor for major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(5):1128-1137. DOI 10.1038/npp.2017.241.
- Youssef M.M., Underwood M.D., Huang Y.Y., Hsiung S., Liu Y., Simpson N.R., Bakalian M.J., Rosoklija G.B., Dwork A.J., Arango V., Mann J.J. Association of BDNF Val66Met polymorphism and brain BDNF levels with major depression and suicide. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018;21(6):528-538. DOI 10.1093/ijnp/pyy008.
- Zhao X., Sun L., Sun Y.H., Ren C., Chen J., Wu Z.Q., Jiang Y.H., Lv X.L. Association of HTR2A T102C and A-1438G polymorphisms with susceptibility to major depressive disorder: a meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2014;35(12):1857-1866. DOI 10.1007/s10072-014-1970-7.

ORCID ID

Yu.D. Davydova orcid.org/0000-0003-3508-4710
R.F. Enikeeva orcid.org/0000-0002-4301-5283
A.V. Kazantseva orcid.org/0000-0002-3744-8058

R.N. Mustafin orcid.org/0000-0002-4091-382X
S.B. Malykh orcid.org/0000-0002-3786-7447
E.K. Khusnutdinova orcid.org/0000-0003-2987-3334

Благодарности. Работа выполнена в рамках гранта РФФИ-офи-м «Геномика агрессивного и депрессивного поведения человека» № 17-29-02195.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 01.12.2018. После доработки 18.02.2019. Принята к публикации 09.03.2019.