

# ОБЗОРЫ

УДК 616.89-008.454:159.922(001.8)

DOI: 10.12737/article\_5b19ee7411be17.38016141

Т.В.Платонкина<sup>1</sup>, Л.В.Боговин<sup>1</sup>, Д.Е.Наумов<sup>1</sup>, А.И.Овсянкин<sup>2</sup>

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная психиатрическая больница», 675000, г. Благовещенск, ул. Больничная, 32

### РЕЗЮМЕ

Публикация посвящена обзору генетических исследований в области этиологии и развития депрессивных расстройств. Интерес к депрессии обусловлен высокой распространенностью и нарастающей частотой этого расстройства во всем мире и ее негативным влиянием на трудоспособность и социальную активность человека. Депрессия является гетерогенным расстройством, в патогенезе которого важная роль отводится как генетическим факторам, так и условиям микро- и макросреды. Изучение полиморфизмов генов-кандидатов, а также учет последствий от суммации их эффектов могут помочь в определении степени предрасположенности к депрессивным расстройствам. Согласно современным теориям, особую роль в патогенезе и динамике депрессии играет патология молекулярных компонентов нейробиохимических структур центральной нервной системы и генов, их кодирующих. Наиболее известными генами, для которых установлена связь с тревогой, депрессией или их отдельными симптомами, являются гены транспортеров серотонина *5-HTT*, норадреналина *NET*, дофамина *DAT1* и *D4DR*, нейротропного фактора мозга *BDNF*, серотониновых рецепторов *HTR1A*, *HTR2A*, гены ферментов триптофан гидроксилазы *TPH*, катехол-О-метилтрансферазы *COMT*, метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR*, гены провоспалительных медиаторов *IL-6*, *IL-1beta*, *TNF-a*, *CRP*, гены, уча-

ствующие в иммунном ответе – *PSMB4* и *TBX21*, редкие варианты гена *NKPD1* и др. Исследования генетического фона во взаимосвязи с аффективными проявлениями представляются актуальными и перспективными. Своевременная и точная диагностика предрасположенности к депрессивным расстройствам может оказаться решающей для успешной профилактики и эффективного лечения пациентов.

Ключевые слова: полиморфизм генов, депрессия.

### SUMMARY

## GENETIC RESEARCHES OF DEPRESSIVE DISORDERS: LITERATURE REVIEW

T.V.Platonkina<sup>1</sup>, L.V.Bogovin<sup>1</sup>, D.E.Naumov<sup>1</sup>, A.I.Ovsyankin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

<sup>2</sup>Amur Regional Psychiatric Hospital, 32 Bol'nichnaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

This work is devoted to the review of genetic researches in the field of etiology and development of depressive disorders. The interest to depression is caused by high prevalence and increasing frequency of this disease in the world and its negative influence on the ability to work and social activity of a man. Depression is a heterogenic disorder, in the pathogenesis of which both

genetic factors and the conditions of micro-and macroenvironment play an important role. The study of polymorphisms of gene-candidates as well as consequences from the totaling of these effects can help to define the degree of disposition to depressive disorders. According to modern theories, a special role in pathogenesis and dynamics of depression belong to the pathology of molecular components of neurochemical structures of central nervous system and genes that code them. The most known genes, for which the correlation with anxiety, depression or their separate symptoms was found, are the genes of 5-serotonin transporters *HIT*, noradrenalin *NET*, dopamines *DAT1* and *D4DR*, neurotropic brain factor *BDHF*, serotonin receptors of *HTR1A*, *HTR2A*, genes of enzymes of tryptophan hydroxylase *TPH*, catechol-O-methyl transferase *COMT*, methylene tetra hydro folate reductase *MTHFR*, genes of anti-inflammatory mediators *IL-6*, *IL-1beta*, *TNF-a*, *CRP*, genes participating in the immune response *PSMB4* and *TBX21*, rare variants of gene *NKPD1* and others. The study of the genetic background in relation with affective manifestations seems to be important and promising. In-time and accurate diagnosis of the disposition to depressive disorders can be the most important one in successful prophylactics and effective treatment of patients.

*Key words: gene polymorphism, depression.*

По данным Всемирной организации здравоохранения распространенность аффективных расстройств, в частности депрессивных, растет из года в год. В настоящее время в мире около 300-350 млн человек разных возрастных и социальных групп страдают депрессией [5], при этом женщины страдают депрессией в 1,5 раза чаще, чем мужчины. Также отмечается, что депрессия утяжеляет течение соматических заболеваний и повышает риск развития суицида [44]. Предполагается, что к 2020 г. депрессия займет одну из лидирующих позиций в списке распространенных заболеваний. Депрессивные расстройства влияют на качество жизни и трудоспособность, усугубляют течение, лечение и точную диагностику соматического заболевания, нарушают поддержание контакта с окружающими, способствуют развитию ипохондрических черт. Среди соматических больных депрессивные расстройства встречаются в 22-33% случаев [13]. Зачастую аффективное расстройство является более губительным для организма, нежели соматический недуг [44]. Возрастающие показатели распространенности депрессивных расстройств объясняются как ростом стрессогенности и урбанизации, так и возросшим вниманием к диагностике аффективных нарушений среди пациентов соматических клиник [5]. Масштабы проблемы диктуют необходимость совершенствования методов диагностики депрессии и подключения специалистов другого профиля в процесс лечения (психиатров, психотерапевтов, клинических психологов, социальных работников) [14]. Тем не менее, в процессе диагностики аффективных расстройств возникают затруднения в связи с тем, что чаще у пациентов сомати-

ческого профиля наблюдаются атипичные, слабовыраженные и маскированные формы депрессии [13].

Наследственность является значительным фактором в этиологии расстройств различного генеза, однако часто ее влияние на возникновение и течение расстройств оценивается исследователями либо чрезмерно, либо недостаточно. Известно, что аффективные расстройства в своем патогенезе имеют многофакторную основу, одним из компонентов которой является генетический полиморфизм, ответственный за предрасположенность к тем или иным аффективным проявлениям [2]. Полиморфными называют гены, представленные в популяции несколькими разновидностями – аллелями (различные формы одного и того же гена), обеспечивающими вариативность наследуемого признака [33].

Несмотря на повышенный интерес к генетическим основам различных аффективных расстройств, исследователи так и не пришли к однозначным выводам, поэтому вопрос о роли генетических нарушений в патогенезе депрессии все еще открыт. Тем не менее, имеется несколько распространенных взглядов на роль генетических факторов в развитии депрессии.

Предполагается, что основным патогенетическим механизмом депрессивных расстройств является нарушение в работе нейрохимических структур, в том числе серотонинергической системы. Серотонин или 5-гидрокситриптамин (*5-HT*) является модулятором реакций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на стресс, как острый, так и хронический. Первые исследования связи серотонина с патогенезом депрессивных расстройств были проведены К. Lesch et al. в 1996 году [39]. Авторы пришли к выводу, что возникновение депрессии связано с полиморфизмом гена *5-HTT (SLC6A4)* который расположен на 17 хромосоме и кодирует транспортер серотонина – белок, основная функция которого – осуществлять обратный захват серотонина из синаптической щели. Его наиболее изученный полиморфизм – *5-HTTLPR* – способен влиять на активность экспрессии гена за счет различной длины повторяющихся элементов. Существует длинный (L), увеличивающий экспрессию и метаболизм серотонина, а также короткий (S) варианты *5-HTTLPR*, и соответствующие им генотипы SS, LS и LL [39]. Исследователи полагают, что SS генотип ассоциирован с тревожностью, депрессивностью, безнадежностью, чувством вины, невротическими симптомами и уязвимостью к стрессовым событиям [35], так как сниженная концентрация и передача серотонина в нервной системе способствует развитию этих состояний. Также предполагается, что полиморфизм *5-HTTLPR* связан с индивидуальными особенностями аффективных проявлений, а именно большей эмоциональностью и чувствительностью к стрессовым событиям [38]. Большинство проведенных исследований посвящено изучению риска возникновения депрессии в зависимости от полиморфизма *5-HTTLPR*. Разнообразие имеющихся данных носит неоднозначный характер, в связи с чем, можно обозначить несколько точек зрения.

Так, бóльшая часть полученных результатов сводится к тому, что носители генотипа SS предрасположены к развитию меланхолических и суицидальных черт, тревожных и депрессивных состояний, в то время как варианты LS и LL напротив, способствуют большей выносливости, стрессоустойчивости [35, 39].

Согласно другому подходу считается, что SS генотип может приводить к депрессии только при наличии неблагоприятных событий, хронических соматических заболеваний или жестокого обращения в детском возрасте, при этом большое внимание уделяется взаимосвязи *GxE* (genotype-environment или ген-среда) [2, 27]. Исследователи, придерживающиеся данного подхода, полагают, что гены могут обуславливать предрасположенность к возникновению депрессивных расстройств, но без определенных условий среды, депрессия не возникнет [49]. K.Wilhelm et al. [54] считают, что у носителей короткого гомозиготного гена повышена уязвимость к неблагоприятным событиям, и, таким образом, взаимосвязь *GxE* важна в становлении депрессии. В другом исследовании было установлено, что гомозиготный короткий вариант аллеля может способствовать не только развитию депрессии, но и алкоголизма, при этом важным дополнительным фактором в их развитии является окружающая среда [31]. A.Caspi с группой исследователей полагает, что лица с коротким вариантом *5-HTTLPR* в гомозиготном состоянии при воздействии стрессовых событий в первые десять лет жизни имеют более яркую депрессивную и суицидальную симптоматику, по сравнению с гомозиготными носителями «длинного» аллеля [28];

Также рассматривается влияние рецепторов серотонинергической системы на возникновение и течение депрессивных расстройств. Наиболее интересными представляются рецепторы типа 2A или *5-HTR2A*, регулирующие концентрацию 5-гидроксиทริปтамина в головном мозге. Ген *5-HTR2A* располагается на 13 хромосоме и имеет два полиморфизма, имеющих функциональное значение: локус T102C, представленный двумя вариантами аллелей типа A1 и A2; и локус A1438G, сцепленный с локусом T102C [4]. Так, H.Y.Zhang et al. [57] считают, что вариант 102 CC характерен для пациентов с депрессивными расстройствами. Однако J.Tan et al. [50] в своих исследованиях пришли к выводу о том, что локус T102C не связан с депрессией вовсе. Результаты исследований X.Zhao et al. [59], посвященные изучению ассоциации локусов гена *5-HTR2A* с депрессией, показали, что локус T102C не связан с депрессией, а локус A1438G играет определенную роль, в частности носители генотипа AA имеют большую предрасположенность к депрессивным расстройствам. Однако в других исследованиях у пациентов с депрессией чаще встречался генотип 1438 GG [30]. Было показано, что в случае замены аденина на гуанин в локусе 1438 значительно снижается экспрессия серотонина, что в свою очередь повышает риск развития депрессивных расстройств [12]. При этом исследователи отмечают, что у носителей генотипа GG почти в 2,5 раза выше риск развития депрес-

сивного расстройства средней и тяжелой степени выраженности, чем у AA гомозигот [34].

Не менее интересным представляется еще один тип рецептора серотонинергической системы – 2C или *HTR2C*, изучением которого занимаются отечественные исследователи. Считается, что длительная или нарушенная активация этих рецепторов способствует развитию тревожно-депрессивной симптоматики. Наиболее изученным полиморфизмом рецептора *HTR2C* является *Cys23Ser*. При этом в случае замены гуанина на цитозин происходит аминокислотная замена цистеина на серин. Считается, что рецепторы носителей генотипа CC обладают связывающей силой в два раза меньше, чем рецепторы гомозигот GG. В связи с этим исследователи полагают, что носители CC в большей степени подвержены развитию депрессивных расстройств [4, 11].

При изучении деятельности серотонинергической системы внимание привлекает основной фермент синтезирующий серотонин – триптофангидроксилаза (*TPH*). Поскольку *TPH* участвует в синтезе серотонина, то и влияние экспрессии генов этого фермента на аффективные расстройства следует учитывать. *TPH* является катализатором окисления триптофана в *5-HT* [16]. В геноме человека имеется два гена – *TPH1* (расположен на 11 хромосоме в локусе 11p15.3-p14) и *TPH2* (расположен на 12 хромосоме в локусе 12q21.1), кодирующих разные формы *TPH* [32]. Исследователи полагают, что полиморфизмы *TPH1* и *TPH2* связаны с аффективными расстройствами депрессивного и суицидального характера, а также с синдромом хронической усталости [24, 58]. M.Abbas et al. [19] отмечали, что ген *TPH1*, вследствие своей функциональной значимости, может обуславливать склонность к суицидальному поведению. В этой связи авторы исследовали несколько вариаций *TPH1* и установили статистическую взаимосвязь между депрессивными эпизодами и суицидальными попытками и A/A гомозиготным вариантом полиморфизма A218C в 7 интроне [19]. Мутация локуса G1463A гена *TPH2* приводит к замене аргинина на гистидин, что в свою очередь вызывает снижение выработки серотонина. А по результатам исследования X.Zhang et al. [58] гомозиготный локус 1463A связан с депрессией.

Известно, что на возникновение депрессии могут оказывать влияние и другие нейромедиаторные системы. Так, нейромедиатор норадреналин отвечает за бодрствование, принятие решений, а также активизируется при воздействии стрессовых событий. Ген *NET* (*SLC6A2*) расположен на хромосоме 16q12.2 и отвечает за транспорт норадреналина и обеспечение его обратного захвата [17]. Наиболее изученные локусы данного гена представляют собой две вариации: T182C, связанную с заменой тимина на цитозин, и A1287G, связанную с заменой аденина на гуанин. В исследованиях, посвященных изучению полиморфизма A1287G, было выявлено, что аллель A в гомозиготном состоянии показывает ассоциацию с суицидальным риском, депрессивностью и избеганием неудач [18]. Похожие данные



получены при исследовании локуса 182 в азиатской популяции. Так, K. Yoshida et al. [56] выяснили, что носители гомозиготного T/T генотипа имеют предрасположенность к возникновению депрессивных расстройств и лучше отвечают на действие антидепрессантов. Однако в исследовании европейской популяции эти данные не подтвердились [60].

Другой нейромедиатор – допамин (дофамин) – отвечает за двигательные, когнитивные и аффективные функции. Нехватка допамина напрямую связана с истощением нервной системы и способствует большей подверженности стрессовым событиям [8]. Ген переносчика допамина *DAT* (*SLC6A3*) расположен на коротком плече 5-й хромосомы (5p15.3) и играет важную роль в допаминергической передаче за счет его обратного захвата и доставки дофамина в пресинаптическое окончание. Внимание исследователей привлек не транслируемый регион гена (3'-UTR), где встречается различное число tandemных повторов (*VNTR*) – от 3 до 13 [45], при этом, наиболее часто встречаются варианты – 9(R) и 10(R) повторов. M. Bieliński et al. [25] считают, что отклонения в передаче допамина могут приводить к депрессивным состояниям. Так, исследователями была выявлена взаимосвязь между гомозиготным 9/9 генотипом *DAT* и симптомами депрессии. При этом авторы отмечают, что генотип 9/9 обеспечивает более выраженные симптомы депрессивного расстройства. В исследовании В.В.Гафарова и соавт. [6] были получены аналогичные данные, подтверждающие, что носители гомозиготного генотипа 9/9 преобладают среди лиц, страдающих депрессивными расстройствами.

В допаминергической системе также привлекает внимание один из рецепторов допамина и его ген *DRD4*, расположенный на коротком плече 11 хромосомы (11p15.5). Имеются данные исследований о влиянии числа tandemных повторов рецептора допамина на патогенез депрессивных расстройств. Так, некоторые исследователи предполагают, что большое число tandemных повторов (больше 7(R)) способствует меньшей устойчивости к стрессовым воздействиям и большей подверженности к депрессивным расстройствам. R. Ptáček et al. [46] считают, что чувствительность у варианта с 7(R) tandemными повторами к допамину ниже, чем у аллелей с 2(R) и 4(R) повторами, в связи с чем аллель 7(R) связан с психическими нарушениями и меньшей устойчивостью к стрессовым событиям. G. Rinetti et al. [47] полагают, что аллель с 4(R) tandemными повторами снижает вероятность возникновения аффективного психоза, в частности, депрессивного.

Противоречия касаются и результатов изучения влияния гена катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) на возникновение депрессивных расстройств. *COMT* контролирует выработку фермента, участвующего в разрушении нейромедиаторов-катехоламинов [8]. Ген *COMT* расположен на 22 хромосоме (22q11.1) и имеет полиморфный локус в 158-й аминокислотной позиции, представляющий собой замену валина на метионин (Val158Met). Результаты исследований влияния поли-

морфизма на предрасположенность испытуемых к возникновению депрессивных состояний неоднозначны. Так в одном из исследований Z. Lin et al. [40]. отмечается, что носители аллеля Met/Met более предрасположены к возникновению тревожно-депрессивных состояний. Однако A. Chiesa et al. [29] данных о взаимосвязи не получили.

Помимо деятельности нейромедиаторных систем рассматривается влияние мозгового нейротрофического фактора на возникновение и течение депрессивных расстройств. Так, мозговой нейротрофический фактор (*BDNF*) играет важную роль в пластичности клеток мозга, их восстановлении, отвечает за рост числа аксонов и увеличение числа синапсов. Исследователи полагают, что активность *BDNF* падает под воздействием стресса и, в первую очередь, концентрация *BDNF* снижается в гиппокампе [1]. По мнению ученых, под воздействием стресса нейроны и их отростки гибнут с большей скоростью, а так же уменьшается объем серого вещества. Считается, что экспрессия генов, контролирующих *BDNF*, значительно снижается при депрессивных расстройствах [10]. При зафиксированной депрессии показатели нейротрофического фактора снижаются, а после воздействия антидепрессантов снова возрастают. Ген *BDNF* расположен на коротком плече 11 хромосомы и содержит полиморфизм G196A. В случае замены гуанина на аденин, аминокислота валин (Val) замещается на метионин (Met), а поскольку Met влияет на трансмиссию нейропептида внутри клетки, то выработка *BDNF* будет снижена. В исследовании G. Hosang et al. [37] изучалась взаимосвязь полиморфизма *BDNF* с подверженностью стрессовым событиям, которые ведут к развитию депрессивных расстройств. Исследователи пришли к выводу, что вариант Met напрямую связан с возникновением депрессии под воздействием стрессовых событий во взрослом возрасте. Таким образом, носители аллеля Met в большей степени могут быть подвержены возникновению депрессии.

Согласно некоторым исследованиям, причиной возникновения депрессий может являться токсическое действие избыточного количества гомоцистеина в плазме крови. Метилирование гомоцистеина нарушается при недостатке фолиевой кислоты, метилкобаламина (витамина B12) и метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), при этом количество *MTHFR* зависит от экспрессии соответствующего гена, расположенного в локусе 1p36.22 [7]. Предполагается, что в случае замены одного нуклеотида на другой происходит снижение активности данного фермента, превращение гомоцистеина нарушается и его концентрация растет. Наиболее изученным вариантом замены одного нуклеотида на другой является локус 677, в котором цитозин заменяется на тимин C677T. Установлено, что у носителей генотипа 677 T/T активность фермента снижена на 60%, по сравнению с нормой [9]. Также имеются данные о том, что повышенный риск возникновения депрессии связан не только с носительством генотипа T/T, но и наличием

травматических событий в детском возрасте [41]. Однако в исследовании D.Moorthy et al. [43] связь гомозиготного 677 T/T генотипа с депрессией не подтвердилась, а С.А. Vousman et al. [26] обозначили связь депрессии с гомозиготным носительством C/C.

Другим подходом в изучении причин возникновения депрессивных расстройств является предположение о наличии некоего воспалительного процесса. Исследователи полагают, что исследование белков-цитокинов поможет выявить не только истинные причины возникновения депрессии, но и откроет новые пути в лечении депрессивных расстройств. Так, имеются предположения, что в условиях длительного стресса происходит дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что в свою очередь способствует развитию системного воспаления. Первые исследования депрессии как воспалительного процесса стали появляться с 1991 года, когда повышенное содержание цитокинов в крови стали связывать с депрессивной симптоматикой [42]. В дальнейшем в крови у людей с депрессивной симптоматикой стали выявлять фактор некроза опухоли (*TNF- $\alpha$* ), повышение уровня интерлейкинов (*IL-6*, *IL-1beta*) и С-реактивного белка (*CRP*) [21, 52]. Согласно данным V.Valkanova et al. [51] у пациентов с депрессией уровень *IL-6* несколько выше показателей нормы. S.Rudolf et al. [48] считают повышенный уровень *IL-6* одним из объективных показателей наличия депрессивного расстройства, однако речь идет об атипичных формах депрессии. R.Нааракоски et al. [36] в своем исследовании получили данные о том, что *IL-6* напрямую связан с депрессией, а связи *IL-1beta* с депрессией не было обнаружено. Однако É.L.Vieira et al. [53], напротив, обнаружили прямую взаимосвязь *IL-1beta* с депрессией и значительную разницу показателей с контрольной выборкой без депрессии. В некоторых отечественных исследованиях депрессия ассоциируется с полиморфизмом гена *TNF* в локусе G238A: гетерозиготный вариант G/A определяется у большего числа пациентов с депрессивной симптоматикой [15]. В мета-анализе данных относительно роли *TNF* в патогенезе депрессии было выявлено небольшое повышение *TNF* у пациентов с депрессивной симптоматикой [22].

При изучении воспалительной теории депрессии также рассматривается влияние генов *PSMB4* и *TBX21*, участвующих в иммунном ответе. Ген *PSMB4* расположен на коротком плече первой хромосомы (1q21). Он кодирует одну из субъединиц протеосомного белкового комплекса, который играет важную роль в процессе разрушения ненужных или поврежденных белков. Ген *TBX21* кодирует специфический фактор транскрипции, играющий роль в экспрессии цитокинов и дифференцировке Т-лимфоцитов [3]. В исследованиях M.L.Wong et al. [55] было показано, что, как в случае сочетания полиморфизмов данных генов, так и при увеличении количества аллелей этих генов, риск возникновения депрессивных расстройств возрастает в несколько раз.

Согласно новейшим исследовательским разработ-

кам о влиянии генов на возникновение депрессивных расстройств, отечественная группа ученых во главе с Н.Белоноговой совместно с голландскими учеными обнаружила связь между геном *NKPD1*, расположенным на 19 хромосоме, и симптомами депрессии. Исследователи выявили несколько полиморфизмов, которые тесно связаны с возникновением депрессивной симптоматики. Отмечается, что ген *NKPD1* отвечает за синтез сфинголипидов, которые ответственны за межклеточное взаимодействие и, в случае отсутствия депрессии, наблюдаются в нервных тканях в достатке. При депрессивном расстройстве уровень сфинголипидов будет снижен. Исследователи считают, что их открытие позволит с большой точностью фиксировать наличие и течение депрессивного расстройства [22, 23].

### Заключение

Итак, депрессия, вероятнее всего, является гетерогенным расстройством, в развитии которого участвуют полиморфизмы отдельных генов-кандидатов. Особая роль в патогенезе и течении депрессивных расстройств принадлежит нейрхимическим структурам и генам, кодирующим эти структуры. Основное внимание исследователей обращено на влияние таких нейромедиаторных систем, как серотонинергической и ее наиболее изученного гена (*5-HTTLPR*), на рецепторы (*5-HTR2A* и *HTR2C*) и основной фермент синтезирующий серотонин (*TPH*), на гены допаминергической (*DAT* (*SLC6A3*) и *DRD4*) и норадреналиновой (*SLC6A2*) систем, на мозговой нейротрофический фактор (*BDNF*) и его неспецифическое влияние, на ген катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), на провоспалительные медиаторы (*IL-6*, *IL-1beta*, *TNF- $\alpha$* , *CRP*) и гены, участвующие в иммунном ответе (*PSMB4* и *TBX21*), а также на ген, участвующий в метаболизме фолатов (*MTHFR*). Сочетание эффектов различных аллелей может существенно повышать степень предрасположенности к депрессивным расстройствам. Однако многие результаты, полученные к настоящему времени разными группами исследователей, противоречивы. В том числе, это может объясняться и результатом одновременного влияния множества различных генов, каждый из которых вносит незначительный эффект в развитие депрессии. В целях профилактики и эффективного лечения депрессивных расстройств важны мероприятия по ранней диагностике генетической предрасположенности к ним. Потенциал подобных исследований состоит в возможности использования генетических полиморфизмов в роли биомаркеров для раннего прогнозирования риска тревожно-депрессивных расстройств и создания на их базе лабораторных тест-систем.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Бархатова А.Н., Голубев С.А., Коровайцева Г.И. Роль генотип-средовых взаимодействий в развитии симптомов тревоги и депрессии при стрессе, связанном с болезнью члена семьи // Журнал неврологии и психиатрии им.

С.С.Корсакова. 2009. Т.109, №12. С.50–54.

2. Балашов А.М. Перспективы генетики и фармакогенетики в психиатрии (часть I) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т.8, №6. С.4–9.

3. Болдырева М.Н., Царев С.В., Чулкина М.М., Савилова А.М., Бурменская О.В., Трофимов Д.Ю., Ильина Н.И., Шартанова Н.В., Алексеев Л.П. Исследование экспрессии генов иммунной системы у спортсменов высших достижений методом ПЦР в реальном времени // Иммунология. 2012. Т.33, №5. С.231–236.

4. Бохан Н.А. Иванова С.А., Левчук Л.А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и агрессивного поведения // Томск: Изд-во «Иван Фёдоров», 2013. 102 с.

5. Депрессия. Информационный бюллетень ВОЗ. 2017. №369. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/ru/> (дата обращения: 03.09.2017).

6. Гафаров В.В., Воевода М.И., Громова Е.А., Максимов В.Н., Гагулин И.В. Ассоциация депрессии с полиморфизмом генов нейромедиаторной системы головного мозга в открытой популяции среди мужчин 25-64 лет мегаполиса Западной Сибири (г. Новосибирск). (Эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ «MONICA-psychosocial») // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2012. №2. С.35–40.

7. Гречанина Е.Я., Лесовой В.Н., Мясоедов В.В., Гречанина Ю.Б., Гусар В.А. Закономерная связь между развитием некоторых эпигенетических болезней и нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла // Ультразвуковая перинатальная диагностика. 2010. №29. С.27–59.

8. Иванец Н.Н., Тихонова Ю.Г., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И. Современное состояние и перспективы развития фармакогенетических исследований в области терапии депрессии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015. Т.115, №3-1. С.113–121. doi: 10.17116/jnevro201511531113-121

9. Касимова Л.Н., Жилиева Т.В. Роль фолатов в этиологии, патогенезе и лечении депрессивных расстройств // Практическая медицина. 2012. №2(57). С.13–18.

10. Левада О.А. Нейробиология депрессии: от анатомо-функциональных до молекулярных механизмов // Архив психіатрії. 2015. №1(80). С.76–82.

11. Левчук Л.А., Лосенков И.С., Вялова Н.М., Шмиголь М.В., Лебедева Е.В., Симуткин Г.Г., Иванова С.А. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2С (HTR2C) с депрессивными расстройствами // Фундаментальные исследования. 2013. №1-2. С.299–303.

12. Носкова Т.Г., Казанцева А.В., Гареева А.Э., Гайсина Д.А., Туктарова С.У., Хуснутдинова Э.К. Изучение ассоциаций ряда полиморфных локусов генов серотонинергической системы с униполярной депрессией // Генетика. 2009. Т.45, №6. С.842–848.

13. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей. М.: МИА, 2007. 256 с.

14. Соловьева С.Л. Особенности работы психолога

в клинике внутренних болезней // Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журн. 2015. №3(9). URL: [http://medpsy.ru/climp/2015\\_3\\_9/article05.php](http://medpsy.ru/climp/2015_3_9/article05.php) (дата обращения: 21.08.2017).

15. Ткаченко Г.А., Маливанова Т.Ф. Зависимость ситуационной тревоги и депрессии от полиморфизма -238 (G/A) TNF у операбельных больных раком молочной железы // Психологические исследования. 2017. Т.10, №51. С.4. URL: <http://psystudy.ru> (дата обращения: 21.08.2017).

16. Халилова З.Л., Зайнуллина А.Г., Гайсина Д.А., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций гаплотипов гена триптофангидроксилазы 1 с суицидальным поведением // Российский психиатрический журнал. 2012. №1. С.57–60.

17. Халилова З.Л., Зайнуллина А.Г., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций гена переносчика норадреналина (SLC6A2) с суицидальным поведением // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. 2014. №2. С.52–55.

18. Халилова З.Л., Бикташева Ф.Х., Леонтьева Т.Л., Макулова А.Б. Влияние некоторых генов на развитие психических расстройств // Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2016. Т.15. С.1301–1305. URL: <http://e-koncept.ru/2016/96178.htm>

19. Abbar M., Courtet P., Bellivier F., Leboyer M., Boulenger J.P., Castelhou D., Ferreira M., Lambercy C., Mouthon D., Paoloni-Giacobino A., Vessaz M., Malafosse A., Buresi C. Suicide attempts and the tryptophan hydroxylase gene // Mol. Psychiatry. 2001. Vol.6, №3. P.268–273. doi: 10.1038/sj.mp.4000846

20. Abbott R., Whear R., Nikolaou V., Bethel A., Coon J.T., Stein K., Dickens C. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety // J. Psychosom. Res. 2015. Vol.79, №3. P.175–184. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.04.008

21. Al-Hakeim H.K., Al-Rammahi D.A., Al-Dujaili A.H. IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNF $\alpha$  proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation // J. Affect. Disord. 2015. Vol.182. P.106–114. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.044

22. Amin N., Belonogova N.M., Jovanova O., Brouwer R.W., van Rooij J.G., van den Hout M.C., Svisheva G.R., Kraaij R., Zorkoltseva I.V., Kirichenko A.V., Hofman A., Uitterlinden A.G., van IJcken W.F., Tiemeier H., Axenovich T.I., van Duijn C.M. Nonsynonymous Variation in NKP1D1 Increases Depressive Symptoms in European Populations // Biol. Psychiatry. 2017. Vol.81, №8. P.702–707. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.008

23. Amin N., de Vrij F.M., Baghdadi M., Brouwer R.W., van Rooij J.G., Jovanova O., Uitterlinden A.G., Hofman A., Janssen H.L., Darwish Murad S., Kraaij R., Stehouder J., van den Hout M.C., Kros J.M., van IJcken W.F., Tiemeier H., Kushner S.A., van Duijn C.M. A rare missense variant in RCL1 segregates with depression in extended families // Mol. Psychiatry. 2017. P.1–7. doi: 10.1038/mp.2017.49



24. Bellivier F., Chaste P., Malafosse A. Association between the TPH Gene A218C Polymorphism and Suicidal Behavior: A Meta-Analysis // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2004. Vol.124B, №1. P.87–91. doi:10.1002/ajmg.b.20015
25. Bieliński M., Jaracz M., Lesiewska N., Tomaszewska M., Sikora M., Junik R., Kamińska A., Tretyn A., Borkowska A. Association between COMT Val158Met and DAT1 polymorphisms and depressive symptoms in the obese population // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017. Vol.13. P.2221–2229. doi: 10.2147/NDT.S138565
26. Bousman C.A., Potiriadis M., Everall I.P., Gunn J.M. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic variation and major depressive disorder prognosis: A five-year prospective cohort study of primary care attendees // *Am. J. Med. Genet. B: Neuropsychiatr. Genet.* 2014. Vol.165, №1. P.68–76. doi: 10.1002/ajmg.b.32209
27. Brown G.W., Ban M., Craig T.K., Harris T.O., Herbert J., Uher R. Serotonin transporter length polymorphism, childhood maltreatment, and chronic depression: a specific gene-environment interaction // *Depress. Anxiety.* 2013. Vol.30, №1. P.5–13. doi: 10.1002/da.21982
28. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene // *Science.* 2003. Vol.301, №5631. P.386–389. doi: 10.1126/science.1083968
29. Chiesa A., Lia L., Alberti S., Lee S.J., Han C., Patkar A.A., Pae C.U., Serretti A. Lack of influence of rs4680 (COMT) and rs6276 (DRD2) on diagnosis and clinical outcomes in patients with major depression // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2014. Vol.18, №2. P.97–102. doi: 10.3109/13651501.2014.894073
30. Choi M.J., Lee H.J., Lee H.J., Ham B.J., Cha J.H., Ryu S.H., Lee M.S. Association between major depressive disorder and the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene // *Neuropsychobiology.* 2004. Vol.49, №1. P.38–41.
31. Covault J., Tennen H., Armeli S., Conner T.S., Herman A.I., Cilllessen A.H., Kranzler H.R. Interactive effects of the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and stressful life events on college student drinking and drug use // *Biol. Psychiatry.* 2007. Vol.61, №5. P.609–616. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.05.018
32. Craig S.P., Boularand S., Darmon M.C., Mallet J., Craig I.W. Localization of human tryptophan hydroxylase (TPH) to chromosome 11p15.3–p14 by in situ hybridization // *Cytogenet. Cell Genet.* 1991. Vol.56, №3-4. P.157–159.
33. Ford E.B. Polymorphism // *Biol. Rev.* 1945. Vol.20, Iss.2. P.73–88. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.1945.tb00315.x>
34. Golimbet V.E., Volel' B.A., Dolzhikov A.V., Korovaitseva G.I., Isaeva M.I. Association of 5-HTR2A and 5-HTR2C Serotonin Receptor Gene Polymorphisms with Depression Risk in Patients with Coronary Heart Disease // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014, Vol.156, №5. P.680–683.
35. Gonda X., Fountoulakis K.N., Juhasz G., Rihmer Z., Lazary J., Laszik A., Akiskal H.S., Bagdy G. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009. Vol.259, №2. P.106–113. doi: 10.1007/s00406-008-0842-7
36. Haapakoski R., Mathieu J., Ebmeier K.P., Alenius H., Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder // *Brain Behav. Immun.* 2015. Vol.49. P.206–215. doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.001
37. Hosang G.H., Shiles C., Tansey K.E., McGuffin P., Uher R. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis // *BMC Medicine.* 2014. Vol.12. P.7. doi: 10.1186/1741-7015-12-7
38. Jonassen R., Landrø N.I. Serotonin transporter polymorphisms (5-HTTLPR) in emotion processing: implications from current neurobiology // *Prog. Neurobiol.* 2014. Vol.117. P.41–53. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.02.003.
39. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Müller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science.* 1996. Vol.274, №5292. P.1527–1531. doi: 10.1126/science.274.5292.1527
40. Lin Z., He H., Zhang C., Wang Z., Jiang M., Li Q., Lan X., Zhang M., Huang X. Influence of Val108/158Met COMT Gene Polymorphism on the Efficacy of Modified Electroconvulsive Therapy in Patients with Treatment Resistant Depression // *Cell Biochem. Biophys.* 2015. Vol.71, №3. P.1387–1393. doi: 10.1007/s12013-014-0361-2
41. Lok A., Bockting C.L., Koeter M.W., Snieder H., Assies J., Mocking R.J., Vinkers C.H., Kahn R.S., Boks M.P., Schene A.H. Interaction between the MTHFR C677T polymorphism and traumatic childhood events predicts depression // *Transl. Psychiatry.* 2013. Vol.3. e288. doi: 10.1038/tp.2013.60
42. Maes M., Bosmans E., Suy E., Vandervorst C., DeJonckheere C., Raus J. Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor production // *Acta Psychiatr. Scand.* 1991. Vol.84. P.379–386.
43. Moorthy D., Peter I., Scott T.M., Parnell L.D., Lai C.Q., Crott J.W., Ordovás J.M., Selhub J., Griffith J., Rosenberg I.H., Tucker K.L., Troen A.M. Status of vitamins B-12 and B-6 but not of folate, homocysteine, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism are associated with impaired cognition and depression in adults // *J. Nutr.* 2012. Vol.142, №8. P.1554–1560. doi: 10.3945/jn.112.161828
44. Moussavi S., Chatterji S., Verdes E., Tandon A., Patel V., Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys // *Lancet.* 2007. Vol.370, №9590. P.851–858. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61415-9

45. Oniszczenko W., Dragan W.L. Association between temperament in terms of the Regulative Theory of Temperament and DRD4 and DAT1 gene polymorphisms // *Compr. Psychiatry*. 2012. Vol.53, №6. P.789–796. doi: 10.1016/j.comppsy.2012.01.001
46. Ptáček R., Kuželová H., Stefano G. Dopamine D4 receptor gene DRD4 and its association with psychiatric disorders // *Med. Sci. Monit*. 2011. Vol.17, №9. P.215–220. doi: 10.12659/MSM.881925
47. Rinetti G., Camarena B., Cruz C., Apiquián R., Fresán A., Páez F., Nicolini H. Dopamine D4 receptor (DRD4) gene polymorphism in the first psychotic episode // *Arch. Med. Res*. 2001. Vol.32, №1. P.35–38.
48. Rudolf S., Greggersen W., Kahl K.G., Hüppe M., Schweiger U. Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression // *Psychiatry Res*. 2014. Vol.217, №1-2. P.34–38. doi: 10.1016/j.psychres.2014.02.016
49. Starr L.R., Hammen C., Conway C.C., Raposa E., Brennan P.A. Sensitizing effect of early adversity on depressive reactions to later proximal stress: Moderation by 5-HTTLPR and CRHR1 in a 20-year longitudinal study // *Dev. Psychopathol*. 2014. Vol.26, №4. P.1241–1254. doi: 10.1017/S0954579414000996
50. Tan J., Chen S., Su L., Long J., Xie J., Shen T., Jiang J., Gu L. Association of the T102C polymorphism in the HTR2A gene with major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet*. 2014. Vol.165B, №5. P.438–455. doi: 10.1002/ajmg.b.32248
51. Valkanova V., Ebmeier K.P., Allan C.L. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // *J. Affect. Disord*. 2013. Vol.150, №3. P.736–744. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.004
52. Vetter M.L., Wadden T.A., Vinnard C., Moore R.H., Khan Z., Volger S., Sarwer D.B. Gender differences in the relationship between symptoms of depression and high-sensitivity CRP // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2013. Vol.37, Suppl.1. P.38–43. doi: 10.1038/ijo.2013.95
53. Vieira É.L., de Oliveira G.N., Lessa J.M., Gonçalves A.P., Sander J.W., Cendes F., Teixeira A.L. Interleukin-1β plasma levels are associated with depression in temporal lobe epilepsy // *Epilepsy Behav*. 2015. Vol.53. P.131–134. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.09.035
54. Wilhelm K., Mitchell P.B., Niven H., Finch A., Wedgwood L., Scimone A., Blair I.P., Parker G., Schofield P. R. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene // *Brit. J. Psychiatry*. 2006. Vol.188, №3. P.210–215. doi: 10.1192 / bjp.bp.105.009522
55. 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. Vol.13, №8. P.800–812. doi: 10.1038/mp.2008.59
56. Yoshida K., Takahashi H., Higuchi H., Kamata M., Ito K., Sato K., Naito S., Shimizu T., Itoh K., Inoue K., Suzuki T., Nemeroff C.B. Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms // *Am. J. Psychiatry*. 2004. Vol.161, №9. P.1575–1580. doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1575
57. Zhang H.Y., Ishigaki T., Tani K., Chen K., Shih J.C., Miyasato K., Ohara K., Ohara K. Serotonin2A receptor gene polymorphism in mood disorders // *Biol. Psychiatry*. 1997. Vol.41, №7. P.768–773.
58. Zhang X., Gainetdinov R.R., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., Burch L.H., Williams R.B., Schwartz D.A., Krishnan K.R., Caron M.G. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression // *Neuron*. 2005. Vol. 45, №1. P.11–16. doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.014
59. 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. Vol.35, №12. P.1857–1866. doi: 10.1007/s10072-014-1970-7
60. Zill P., Engel R., Baghai T.C., Juckel G., Frodl T., Muller-Siecheneder F., Zwanzger P., Schule C., Minov C., Behren S., Rupprecht R., Hegerl U., Moller H.J., Bondy B. Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinephrine transporter and analysis in major depression // *Neuropsychopharmacology*. 2002. Vol.26, №4. P.489–493. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00386-4

## REFERENCES

1. Alfimova M.V., Golimbet V.E., Barkhatova A.N., Golubev S.A., Korovaytseva G.I. The role of genotype-environment interactions in the development of symptoms of anxiety and depression related to the disease burden for family. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Kor-sakova* 2009; 109(12):50–54 (in Russian).
2. Balashov A.M. Prospects of genetics and pharmacogenetics in psychiatry (part 1). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya* 2006; 8(6):4–9 (in Russian).
3. Boldyreva M.N., Tsarev S.V., Chulkina M.M., Savilova A.M., Burmenskaya O.V., Trofimov D.Yu., Il'ina N.I., Shartanova N.V., Alekseev L.P. A study of the expression of genes of the immune system of the athletes of the highest achievements of the PCR method in the real time. *Immunologiya* 2012; 33(5):231–236 (in Russian).
4. Bokhan N.A. Ivanova S.A., Levchuk L.A. Serotonin system in modulation of depressive and addictive behavior. Tomsk: Ivan Fedorov; 2013 (in Russian).
5. Depression. WHO. Fact sheet 2017; 369. Available at: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/)
6. Gafarov V.V., Voevoda M.I., Gromova E.A., Maximov V.N., Gagulin I.V. Association of polymorphism of genes neuromediators system of the brain with depression in general population men aged 25-64 in Western Siberia mega polis (Novosibirsk city) (Epidemiological study on the WHO program “MONICA–psychosocial”). *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M.Bekhtereva* 2012; 2:35–40 (in Russian).
7. Grechanina E.Ya., Lesovoy V.N., Myasoedov V.V., Grechanina Yu.B., Gusar V.A. The logical connection between the development of some epigenetic diseases and disturbance of DNA methylation due to deficiency of folate



cycle enzymes. *Ul'trazvukovaya perinatal'naya diagnostika* 2010; 29:27–59 (in Russian).

8. Ivanets N.N., Tikhonova Y.G., Kinkul'kina M.A., Avdeeva T.I. Current state and potential of pharmacogenetic studies in the treatment of depression. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova* 2015; 3:113–121 (in Russian). doi: 10.17116/jnevro201511531113-121

9. Kasimova L.N., Zhilyaeva T.V. Role of folate in etiology, pathogenesis and treatment of depressive disorders. *Prakticheskaya meditsina* 2012; 2:13–18 (in Russian).

10. Levada O.A. Neurobiology of depression: from anatomic-functional to molecular mechanisms. *Arkhiv psikiatrii* 2015; 1:76–82 (in Russian).

11. Levchuk L.A., Losenkov I.S., Vyalova N.M., Shmigol M.V., Lebedeva E.V., Simutkin G.G., Ivanova S.A. Polymorphism of serotonin 2C receptor gene (HTR2C) in patients with depressive disorders. *Fundamental research* 2013; 1-2:299–303 (in Russian).

12. Noskova T.G., Kazantseva A.V., Gareeva A.E., Gaysina D.A., Tuktarova S.U., Khusnutdinova E.K. Associations of some polymorphic loci of genes of serotonergic system with unipolar depression. *Russian Journal of Genetics* 2009; 45(6):742–748 (in Russian).

13. Smulevich A.B. Depression in general medicine: A guide for doctors. M.: MIA; 2007 (in Russian).

14. Solov'eva S.L. Features of work of the psychologist in clinic of internal diseases. *Klinicheskaya i meditsinskaya psikhologiya: issledovaniya, obuchenie, praktika* 2015; 3 (in Russian). Available at: [www.medpsy.ru/climp/2015\\_3\\_9/article05.php](http://www.medpsy.ru/climp/2015_3_9/article05.php)

15. Tkachenko G.A., Malivanova T.F. The dependence of situational anxiety and depression from -238(G/A)TNF polymorphism in operable breast cancer patients. *Psikhologicheskie issledovaniya* 2017; 10(51):4 (in Russian). Available at: <http://psystudy.ru/index.php/num/2017v10n51/1379-tkachenko51.html>

16. Khalilova Z.L., Zaynullina A.G., Gaysina D.A., Khusnutdinova E.K. Analysis of association between haplotype tryptophan hydroxylase 1 gene and suicidal behavior. *Rossiyskii Psikiatricheskii Zhurnal* 2012; 1:57–60 (in Russian).

17. Khalilova Z.L., Zaynullina A.G., Khusnutdinova E.K. The association analysis of the gene norepinephrine transporter (SLC6A2) with suicidal behavior. *Vestnik Bashkirskogo Gosudarstvennogo Agrarnogo Universiteta* 2014; 2: 52–55 (in Russian).

18. Khalilova Z.L., Biktasheva F.Kh., Leont'eva T.L., Makulova A.B. The influence of some genes on the development of mental disorders. *Nauchno-metodicheskiy elektronnyy zhurnal "Kontsept"* 2016; 15:1301–1305 (in Russian). Available at: [www.e-koncept.ru/2016/96178.htm](http://www.e-koncept.ru/2016/96178.htm).

19. Abbar M., Courtet P., Bellivier F., Leboyer M., Boulenger J.P., Castelhou D., Ferreira M., Lamercy C., Mouthon D., Paoloni-Giacobino A., Vessaz M., Malafosse A., Buresi C. Suicide attempts and the tryptophan hydroxylase gene. *Mol. Psychiatry* 2001; 6(3):268–273. doi:10.1038/sj.mp.4000846

20. Abbott R., Whear R., Nikolaou V., Bethel A., Coon

J.T., Stein K., Dickens C. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety. *J. Psychosom. Res.* 2015; 79(3):175–184. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.04.008

21. Al-Hakeim H.K., Al-Rammahi D.A., Al-Dujaili A.H. IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNF $\alpha$  proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation. *J. Affect. Disord.* 2015; 182:106–114. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.044

22. Amin N., Belonogova N.M., Jovanova O., Brouwer R.W., van Rooij J.G., van den Hout M.C., Svishcheva G.R., Kraaij R., Zorkoltseva I.V., Kirichenko A.V., Hofman A., Uitterlinden A.G., van IJcken W.F., Tiemeier H., Axenovich T.I., van Duijn C.M. Nonsynonymous Variation in NKPD1 Increases Depressive Symptoms in European Populations. *Biol. Psychiatry* 2017; 81(8):702–707. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.008

23. Amin N., de Vrij F.M., Baghdadi M., Brouwer R.W., van Rooij J.G., Jovanova O., Uitterlinden A.G., Hofman A., Janssen H.L., Darwish Murad S., Kraaij R., Stehouder J., van den Hout M.C., Kros J.M., van IJcken W.F., Tiemeier H., Kushner S.A., van Duijn C.M. A rare missense variant in RCL1 segregates with depression in extended families. *Mol. Psychiatry* 2017; 1–7. doi: 10.1038/mp.2017.49

24. Bellivier F., Chaste P., Malafosse A. Association between the TPH Gene A218C Polymorphism and Suicidal Behavior: A Meta-Analysis. *Am. J. Med Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2004; 124B(1):87–91. doi:10.1002/ajmg.b.20015

25. Bieliński M., Jaracz M., Lesiewska N., Tomaszewska M., Sikora M., Junik R., Kamińska A., Tretyń A., Borkowska A. Association between COMT Val158Met and DAT1 polymorphisms and depressive symptoms in the obese population. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017; 13:2221–2229. doi: 10.2147/NDT.S138565

26. Bousman C.A., Potiriadis M., Everall I.P., Gunn J.M. Methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic variation and major depressive disorder prognosis: A five-year prospective cohort study of primary care attendees. *Am. J. Med Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2014; 165(1):68–76. doi: 10.1002/ajmg.b.32209

27. Brown G.W., Ban M., Craig T.K., Harris T.O., Herbert J., Uher R. Serotonin transporter length polymorphism, childhood mal-treatment, and chronic depression: a specific gene-environment interaction. *Depress. Anxiety* 2013; 30(1):5–13. doi: 10.1002/da.21982

28. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* 2003; 301(5631):386–389. doi: 10.1126/science.1083968

29. Chiesa A., Lia L., Alberti S., Lee S.J., Han C., Patkar A.A., Pae C.U., Serretti A. Lack of influence of rs4680 (COMT) and rs6276 (DRD2) on diagnosis and clinical outcomes in patients with major depression. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2014; 18(2):97–102. doi:

10.3109/13651501.2014.894073

30. Choi M.J., Lee H.J., Lee H.J., Ham B.J., Cha J.H., Ryu S.H., Lee M.S. Association between major depressive disorder and the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene. *Neuropsychobiology* 2004; 49(1):38–41.

31. Covault J., Tennen H., Armeli S., Conner T.S., Herman A.I., Cillesen A.H., Kranzler H.R. Interactive effects of the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and stressful life events on college student drinking and drug use. *Biol. Psychiatry* 2007; 61(5):609–616. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.05.018

32. Craig S.P., Boularand S., Darmon M.C., Mallet J., Craig I.W. Localization of human tryptophan hydroxylase (TPH) to chromosome 11p15.3–p14 by in situ hybridization. *Cytogenet. Cell Genet.* 1991; 56(3-4):157–159.

33. Ford E.B. Polymorphism. *Biol. Rev.* 1945; 20(2):73–88. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.1945.tb00315.x>

34. Golimbet V.E., Volel' B.A., Dolzhikov A.V., Korovaitseva G.I., Isaeva M.I. Association of 5-HTR2A and 5-HTR2C Serotonin Receptor Gene Polymorphisms with Depression Risk in Patients with Coronary Heart Disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 156(5):680–683.

35. Gonda X., Fountoulakis K.N., Juhasz G., Rihmer Z., Lazary J., Laszik A., Akiskal H.S., Bagdy G. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 259(2):106–113. doi: 10.1007/s00406-008-0842-7

36. Haapakoski R., Mathieu J., Ebmeier K.P., Alenius H., Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav. Immun.* 2015; 49:206–215. doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.001

37. Hosang G.H., Shiles C., Tansey K.E., McGuffin P., Uher R. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2014; 12:7. doi: 10.1186/1741-7015-12-7

38. Jonassen R., Landrø N.I. Serotonin transporter polymorphisms (5-HTTLPR) in emotion processing: implications from current neurobiology. *Prog. Neurobiol.* 2014; 117:41–53. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.02.003

39. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Müller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274(5292):1527–1531. doi: 10.1126/science.274.5292.1527

40. Lin Z., He H., Zhang C., Wang Z., Jiang M., Li Q., Lan X., Zhang M., Huang X. Influence of Val108/158Met COMT Gene Polymorphism on the Efficacy of Modified Electroconvulsive Therapy in Patients with Treatment Resistant Depression. *Cell Biochem. Biophys.* 2015; 71(3):1387–1393. doi: 10.1007/s12013-014-0361-2.

41. Lok A., Bockting C.L., Koeter M.W., Snieder H., Assies J., Mocking R.J., Vinkers C.H., Kahn R.S., Boks M.P., Schene A.H. Interaction between the MTHFR C677T polymorphism and traumatic childhood events predicts de-

pression. *Transl. Psychiatry* 2013; 3:e288. doi: 10.1038/tp.2013.60

42. Maes M., Bosmans E., Suy E., Vandervorst C., De-Jonckheere C., Raus J. Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor production. *Acta Psychiatr. Scand.* 1991; 84:379–386.

43. Moorthy D., Peter I., Scott T.M., Parnell L.D., Lai C.Q., Crott J.W., Ordovás J.M., Selhub J., Griffith J., Rosenberg I.H., Tucker K.L., Troen A.M. Status of vitamins B-12 and B-6 but not of folate, homocysteine, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism are associated with impaired cognition and depression in adults. *J. Nutr.* 2012; 142(8):1554–1560. doi: 10.3945/jn.112.161828

44. Moussavi S., Chatterji S., Verdes E., Tandon A., Patel V., Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007; 370(9590):851–858. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61415-9

45. Oniszczenko W., Dragan W.L. Association between temperament in terms of the Regulatory Theory of Temperament and DRD4 and DAT1 gene polymorphisms. *Compr. Psychiatry* 2012; 53(6):789–796. doi: 10.1016/j.comppsy.2012.01.001

46. Ptáček R., Kuželová H., Stefano G. Dopamine D4 receptor gene DRD4 and its association with psychiatric disorders. *Med. Sci. Monit.* 2011; 17(9):215–220. doi: 10.12659/MSM.881925

47. Rinetti G., Camarena B., Cruz C., Apiquian R., Fresán A., Páez F., Nicolini H. Dopamine D4 receptor (DRD4) gene polymorphism in the first psychotic episode. *Arch. Med. Res.* 2001; 32(1):35–38.

48. Rudolf S., Greggersen W., Kahl K.G., Hüppe M., Schweiger U. Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression. *Psychiatry Res.* 2014; 217(1-2):34–38. doi: 10.1016/j.psychres.2014.02.016

49. Starr L.R., Hammen C., Conway C.C., Raposa E., Brennan P.A. Sensitizing effect of early adversity on depressive reactions to later proximal stress: Moderation by 5-HTTLPR and CRHR1 in a 20-year longitudinal study. *Dev. Psychopathol.* 2014; 26(4):1241–1254. doi: 10.1017/S0954579414000996

50. Tan J., Chen S., Su L., Long J., Xie J., Shen T., Jiang J., Gu L. Association of the T102C polymorphism in the HTR2A gene with major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2014; 165B(5):438–455. doi: 10.1002/ajmg.b.32248

51. Valkanova V., Ebmeier K.P., Allan C.L. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Affect. Disord.* 2013; 150(3):736–744. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.004

52. Vetter M.L., Wadden T.A., Vinnard C., Moore R.H., Khan Z., Volger S., Sarwer D.B. Gender differences in the relationship between symptoms of depression and high-sensitivity CRP. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2013; 37(Suppl.1):S38–43. doi: 10.1038/ijo.2013.95

53. Vieira É.L., de Oliveira G.N., Lessa J.M., Gonçalves A.P., Sander J.W., Cendes F., Teixeira A.L. Interleukin-1 $\beta$  plasma levels are associated with depression in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015; 53:131–134. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.09.035
54. Wilhelm K., Mitchell P.B., Niven H., Finch A., Wedgwood L., Scimone A., Blair I.P., Parker G., Schofield P. R. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. *Brit. J. Psychiatry* 2006; 188(3):210–215. doi: 10.1192/bjp.bp.105.009522
55. 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
56. Yoshida K., Takahashi H., Higuchi H., Kamata M., Ito K., Sato K., Naito S., Shimizu T., Itoh K., Inoue K., Suzuki T., Nemeroff C.B. Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161(9):1575–1580. doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1575
57. Zhang H.Y., Ishigaki T., Tani K., Chen K., Shih J.C., Miyasato K., Ohara K., Ohara K. Serotonin2A receptor gene polymorphism in mood disorders. *Biol. Psychiatry* 1997; 41(7):768–773.
58. Zhang X., Gainetdinov R.R., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., Burch L.H., Williams R.B., Schwartz D.A., Krishnan K.R., Caron M.G. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron* 2005; 45(1):11–16. doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.014
59. 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
60. Zill P., Engel R., Baghai T.C., Juckel G., Frodl T., Muller-Siecheneder F., Zwanzger P., Schule C., Minov C., Behren S., Rupprecht R., Hegerl U., Moller H.J., Bondy B. Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinephrine transporter and analysis in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26(4):489–493. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00386-4

Поступила 20.04.2018

Контактная информация

Лариса Викторовна Боговин,

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: bogovin@ya.ru

Correspondence should be addressed to

Larisa V. Bogovin,

MD, PhD, DSc, Leading staff scientist of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: bogovin@ya.ru