

ГЕНЕТИКА ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ: КАНДИДАТНЫЕ ГЕНЫ И ПОЛНОГЕНОМНЫЙ ПОИСК АССОЦИАЦИЙ

© 2020 г. Е. И. Рафикова¹, *, А. П. Рысков¹, В. А. Васильев¹

¹Институт биологии гена Российской академии наук, Москва, 119334 Россия

*e-mail: kat.rafikov@gmail.com

Поступила в редакцию 02.10.2019 г.

После доработки 13.11.2019 г.

Принята к публикации 12.12.2019 г.

Поиск молекулярно-генетических маркеров депрессии продолжается более двух десятилетий и начался он с молекулярных исследований генов нейромедиаторных систем, в первую очередь серотониновой и дофаминовой. Однако в отношении большинства генов результаты подобных исследований остаются противоречивыми. В последнее десятилетие для изучения генетики мультифакторных заболеваний используется новый подход — полногеномный поиск ассоциаций. Этот метод позволил дополнить список потенциальных генетических факторов риска депрессии новыми генами, требующими дополнительных исследований. В обзоре рассмотрены особенности разных подходов к изучению генетики депрессии, а также актуальные проблемы и последние достижения в этой области.

Ключевые слова: депрессия, серотонинергическая система, дофаминергическая система, GWAS, полногеномный поиск ассоциаций, SNP.

DOI: 10.31857/S0016675820080111

Депрессия — заболевание, характеризующееся стойким снижением настроения, уменьшением активности, энергичности, способности получать удовольствие, а также нарушениями внимания, сна, аппетита и другими симптомами. В литературе можно встретить термины “большое депрессивное расстройство”, “большая депрессия”, “клиническая депрессия”, “униполярная депрессия”, обозначающие на самом деле весьма гетерогенное заболевание, которое отличается вариативностью симптомов и этиологии [1]. Нейробиологические и молекулярно-генетические исследования депрессии должны пролить свет на ее патогенез, а также помочь разработать более точную универсальную классификацию депрессивных расстройств и основанные на ней методы терапии. Однако гетерогенность депрессии во многом усложняет организацию этих исследований.

В настоящее время для получения информации о видах депрессивных расстройств и их диагностики доступны МКБ-11 (Международная классификация болезней ВОЗ, 2018) и DSM-V (Диагностико-статистическое руководство по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации, 2013). По МКБ-11 депрессивные расстройства относятся к расстройствам настроения и включают депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстрой-

ство, которые в свою очередь делятся на легкий, средний и тяжелый подтипы с психотическими симптомами или без них; также депрессивные расстройства включают дистимию (хроническая депрессия), смешанное депрессивное и тревожное расстройство, предменструальное дисфорическое расстройство и другие. По DSM-V депрессивные расстройства включают большое депрессивное расстройство (MDD, Major Depressive Disorder), в рамках которого выделяют единственный эпизод и рекуррентный эпизод, которые также могут классифицироваться по степени тяжести и наличию или отсутствию психотических симптомов и стадии болезни (полная или частичная ремиссия, текущий эпизод). Также депрессивные расстройства включают по DSM-V хроническое депрессивное расстройство (дистимия), предменструальное дисфорическое расстройство, депрессивные расстройства, связанные с другими медицинскими состояниями; они в свою очередь классифицируются по текущей стадии болезни, времени проявления и другим дополнительным характеристикам. Кроме того, DSM-V выделяет следующие симптомы, которые могут присутствовать при депрессии: психотические, меланхолические, тревожные, кататонические, атипичные, сезонное или послеродовое проявление заболевания. Другие особенности течения депрессии, такие как реакция на терапию, напри-

мер резистентность, а также этиология, т.е. наличие предшествующих жизненных событий, не выделяются в данных классификациях депрессивных расстройств в отдельные категории, хотя и используются в клинической практике [2]. При этом в классификаторе МКБ-11 отдельно выделены расстройства, связанные со стрессом, и к ним относится расстройство продолжительной скорби, которое выражается в нетипично длительном и тяжелом переживании утраты. В DSM-V к стресс-зависимым расстройствам относится расстройство адаптации, в том числе с депрессивным настроением.

Таким образом, в обеих классификациях депрессивные расстройства различаются в первую очередь особенностями течения болезни. В то же время разнообразие симптоматики указывает на гетерогенность понятия “депрессивное расстройство”, а симптомы депрессии часто сопутствуют другим заболеваниям.

Согласно близнецовым и семейным исследованиям, наследуемость депрессии составляет в среднем 37% [3]. Большинство исследований, направленных на поиски наследственных причин депрессии, организованы по модели “случай—контроль”, где “случай” — это пациенты с депрессией, а “контроли” — это общепопуляционная выборка или респонденты, у которых отсутствие симптомов депрессии определено анкетированием. В группу “случаев” чаще всего входят пациенты с общим диагнозом “большое депрессивное расстройство”, реже с определенным типом депрессии, например рекуррентной депрессией. И еще реже исследуются отдельно депрессии с разной симптоматикой, такие как тревожная, меланхолическая и другие. Некоторые исследования сосредоточены не на диагнозе, а на тяжести симптомов депрессии у предположительно здорового населения или у пациентов с другими заболеваниями.

Поиск генетических вариантов, ассоциированных с депрессией, ведется в двух направлениях. Во-первых, исследуются кандидатные гены, т.е. гены, которые предположительно связаны с заболеванием. В таких исследованиях в качестве дополнительного фактора часто рассматриваются детские травмы или недавние стрессовые события с целью оценить вклад генов и среды в развитие болезни. Во-вторых, ведутся поиски по всему геному (GWAS — Genome-Wide Association Studies — полногеномный поиск ассоциаций). В этом случае сравниваются миллионы генетических вариантов у здоровых людей и пациентов с депрессией. В обзоре рассмотрены результаты двух основных подходов в наиболее крупных и новых исследованиях генетики депрессии, связанных с изучением кандидатных генов и поис-

ком новых генов с помощью ассоциативного анализа полиморфных геномных маркеров.

ИССЛЕДОВАНИЯ КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ

Поиск молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с депрессией, начался более двух десятилетий назад с исследований генов, связанных с обменом биогенных аминов. Согласно моноаминовой теории основная причина развития депрессии — нарушения регуляции нейромедиаторных систем, в первую очередь серотониновой и дофаминовой. Именно эти системы являются мишенью большинства антидепрессантов, таких как ингибиторы MAO и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Кроме того, активно исследуются гены, связанные с ростом и развитием нейронов, регуляцией транскрипции, работой иммунной системы и реакцией на стресс. В табл. 1 представлены наиболее изучаемые кандидатные гены, ассоциированные с депрессией.

Гены серотонинергической системы

Одним из наиболее изучаемых нейромедиаторов, вовлеченных в патогенез депрессии, является серотонин. Caspi et al. [4] продемонстрировали влияние полиморфизма промоторного региона (*5-HTTLPR*) гена транспортера серотонина (*SLC6A4*) и стрессовых событий в жизни на вероятность развития депрессии. Промоторный регион гена *SLC6A4* содержит VNTR-полиморфизм (полиморфизм числа tandemных повторов), аллельные варианты гена отличаются количеством GC-богатых повторов длиной по 20–23 нуклеотида. *S*-аллель содержит в промоторном регионе 14 tandemных повторов, а *L*-аллель — 16 повторов. Короткий аллель имеет более низкий уровень экспрессии и, следовательно, связан с более слабым обратным захватом и более продолжительным действием серотонина в синаптической щели [5, 6]. Caspi et al. [4] показали, что носители хотя бы одного *S*-аллеля (т.е. *SS* и *SL* генотипов) подвержены большему риску развития депрессии в ответ на стрессовые события в жизни и/или плохое обращение в детстве, а также большему риску суицида, чем носители *LL* генотипа.

Исследования, проведенные после публикации работы Caspi et al. [4], имеют крайне противоречивые результаты. Два метаанализа, включающих 54 и 23 исследования, подтвердили, что *S*-аллель увеличивает риск депрессии [7, 8]. В то же время два других менее масштабных метаанализа не обнаруживают статистически значимой ассоциации [9, 10]. Недавний метаанализ, объединяющий данные 31 исследования, тоже не подтверждает, что носители *S*-аллеля более предрасположены к депрессии под влиянием стрессовых

Таблица 1. Гены-кандидаты, ассоциированные с депрессией

Ген	Полиморфизм	Локализация	Аллельный вариант			Литература
			увеличивает экспрессию гена или активность белка	уменьшает экспрессию гена или активность белка	увеличивает риск депрессивных расстройств	
<i>SLC6A4 (5-HTT)</i>	uVNTR (5-HTTLPR) 20–23 пн	Промоторный регион	L (16 повторов)	S (14 повторов)	S	[4, 7, 8]
	SNP A/G rs25531	Промоторный регион	L _A	L _G	L _G	[12, 13]
<i>HTR1B</i>	SNP G861C rs6296	Промоторный регион	G	C	C	[22, 24]
<i>HTR1A</i>	SNP C1019G rs6295	Промоторный регион	С на постсинаптической мембране			[18, 19]
<i>HTR2A</i>	SNP A1438G rs6311	Промоторный регион	A	G	–	[20, 21]
<i>DRD4</i>	SNP T102C rs6313	Экзон 1	T	C	–	[21]
	VNTR 48 пн	Экзон 3	–	7R (7 повторов)	–	[42–44, 47]
<i>DRD2</i>	SNP T/C rs1800497 Taq1A	3'-Некодирующий регион	C (42)	T (A1)	T (A1)	[36–40]
<i>SLC6A3 (DAT1)</i>	VNTR 40–45 пн	3'-Некодирующий регион	10R	9R	9R	[48, 49]
	SNP G472A rs4680	Экзон 4	G (Val)	A (Met)	–	[50–52]
<i>MAO-A</i>	VNTR 30 пн	Промоторный регион	4R	3R	3R	[29, 30, 34]
	SNP Val66Met	Экзон	Val	Met	Met	[56, 60]
<i>FKBP5</i>	SNP C/T rs1360780	Интрон	T	C	T	[63–65]
	SNP C/T rs7209436	Интрон	–	–	C	[66–68]
<i>SIRT1</i>	SNP G/A rs110402	Интрон	–	–	G	
	SNP T/A rs2236318	Интрон	–	–	T	[72]

Примечание. Прочерк – нет данных.

событий в жизни, чем носители *L*-аллеля [11]. В этом метаанализе, в отличие от исследования Caspi et al., рассмотрены только те результаты, которые были получены на выборках размером более 300 человек.

Через 10 лет после описания VNTR-полиморфизма в том же регионе гена *SLC6A4* в шестом повторе был обнаружен SNP (однонуклеотидный полиморфизм) rs25531 с заменой аденина на гуанин, тоже влияющий на экспрессию гена. Этот полиморфизм чаще встречается в *L*-аллеле, хотя может присутствовать и в *S*-аллеле. Было показано, что аллель *L_G*, как и *S*-аллель, имеет низкий уровень экспрессии по сравнению с *L_A*-аллелем. Разница в экспрессии объясняется тем, что полиморфизм находится вблизи участка связывания фактора AP2, подавляющего экспрессию *L*-аллеля. Таким образом, генотипы *L_GL_G*, *L_GS* и *SS* отличаются низким уровнем экспрессии гена транспортера серотонина [12].

Неоднозначность результатов в отношении влияния полиморфизма *5-HTTLPR* на предрасположенность к депрессии может быть связана с тем, что в этих исследованиях не учитывался вклад полиморфизма rs25531 в активность экспрессии гена. Одно из недавних гендер-специфичных исследований, учитывающих этот полиморфизм, подтвердило его влияние, наряду с *5-HTTLPR*, на риск нейротизма, тревоги и депрессии, правда только у мужчин [13]. Исследование проводилось с участием 1139 здоровых людей без диагностированных психических расстройств, статус тревожности и склонности к депрессии которых определили с помощью анкетирования. Два других исследования с участием ветеранов войны подтвердили, что носители *S*- и *L_G*-аллелей имели больше проблем с адаптацией после участия в военных действиях и были более склонны к тревожным расстройствам [14, 15]. Очевидно, требуются дополнительные исследования полиморфизма гена транспортера серотонина, которые использовали бы трехаллельную модель (аллели *S*, *L_G* и *L_A*) и проводились бы на больших выборках с участием пациентов с диагностированной депрессией и контрольной группы из здоровых людей.

Ряд работ были направлены на изучение генов серотониновых рецепторов *HTR1B*, *HTR1A* и *HTR2A*. В промоторном регионе гена *HTR1A* был обнаружен C1019G однонуклеотидный полиморфизм (rs6295), влияющий на экспрессию гена. Транскрипционный фактор NUDR связывается только с *C*-аллелем [16]. Связывание этого фактора может усиливать или ослаблять экспрессию гена в зависимости от локализации на пресинаптической или постсинаптической мембране [17]. Было показано, что носители *G*-аллеля больше предрасположены к депрессии и тревожным рас-

стройствам [18, 19]. Описаны аллельные варианты полиморфизма гена рецептора *HTR2A*, наиболее изученными из которых являются A1438G (rs6311) и T102C (rs6313). Однако ни один из последних метаанализов не обнаружил статистически значимых ассоциаций этих вариантов с риском депрессии [20, 21].

По результатам исследований *post mortem*, полиморфизм G861C (rs6296) гена *HTR1B* влияет на плотность рецепторов через повышение активности экспрессии гена, у носителей *G*-аллеля плотность рецепторов выше [22, 23]. В недавних исследованиях показано, что *C*-аллель, связанный с более низким уровнем экспрессии гена, может повышать риск развития депрессии [24], но не было обнаружено связи с суицидальным поведением [25].

Ген *MAOA* активно изучается как возможный молекулярно-генетический маркер депрессии, так как кодирует фермент моноаминоксидазу А. *MAOA* отвечает за разрушение биогенных аминов, в том числе серотонина, а значит сокращает период их действия в синаптической щели. Аллельный полиморфизм промоторной области гена, представляющий собой VNTR с повторами длиной по 30 пн, впервые был описан Sabol et al. [26]. Авторы описали четыре аллельных варианта, содержащих по 3, 3.5, 4 и 5 повторов, и показали, что варианты с тремя и пятью повторами отличаются сниженным уровнем экспрессии по сравнению с аллелями 3.5 и 4. Это может указывать на оптимальную длину промоторного региона, отклонения от которой снижают экспрессию гена [26]. *MAOA* представляет интерес для гендер-специфичных исследований депрессии, так как расположен на X-хромосоме. Некоторые исследования указывают на связь более активных аллелей с депрессией у женщин [27] и биполярным расстройством у мужчин [28]. Однако большинство других исследований указывают на связь депрессии с низкоактивным аллелем [29–31].

В одном из метаанализов было показано влияние VNTR-полиморфизма *MAOA* на риск депрессии только для азиатской выборки, причем и для мужчин, и для женщин, но в европейской выборке ассоциации обнаружено не было [32]. Другой метаанализ вообще не обнаруживает ассоциации полиморфизма гена *MAOA* с риском депрессии [33]. Исследования, учитывающие взаимодействие *MAOA* с другими генами и факторами среды, подтверждают его влияние на риск депрессии. Так, было показано, что сочетание аллельных вариантов *MAOA*, обладающих сниженной экспрессией, и *S*-аллеля *5-HTTLPR* может повышать риск депрессии у девочек-подростков, в то время как у мальчиков риск депрессии был связан с ослабленной экспрессией *MAOA* в сочетании с *L*-аллелем *5-HTTLPR* [34]. На экспрессию *MAOA* также влияют эпигенетиче-

ские факторы, а именно метилирование CpG-сайта, расположенного в районе 1-го экзона и интрона. Было показано, что гиперметилирование в этом участке ассоциировано с депрессией у женщин [35].

По-видимому, требуются дополнительные исследования совместного вклада генов серотонинергической системы в патогенез депрессивных расстройств.

Гены дофаминергической системы

Из генов-кандидатов дофаминергической системы наиболее активно изучаются гены рецепторов к дофамину *DRD2* и *DRD4*, а также ген транспортера дофамина *SLC6A3 (DAT1)*.

В 3'-некодирующем регионе *DRD2* есть SNP с заменой С на Т (rs1800497 или полиморфизм длины рестрикционных фрагментов Taq1A), влияющий на экспрессию гена. Исследования *post mortem* показали, что у носителей *T*-аллеля (или *A1*) в тканях мозга меньше *DRD2*-рецепторов, чем у носителей *C*-аллеля (*A2*) [36]. Было показано, что *T*-аллель связан с ранними проявлениями тревоги и депрессии у детей дошкольного возраста [37], а также что он может делать подростков более восприимчивыми к стрессовым событиям и повышать риск депрессии в ответ на плохое обращение или стресс, пережитые в детстве [38]. По результатам метаанализа, включающего пять исследований этого полиморфизма, носители гомозиготного генотипа *TT* имеют высокий риск расстройств настроения по сравнению с обладателями *TC* и *CC* генотипов, ассоциация была значительна в смешанной, но не в европейской выборке [39]. Другой более крупный метаанализ также подтвердил влияние rs1800497 на риск депрессии, но не в европейской и не в общей, а только в азиатской популяции [40].

Ген *DRD4* — один из наиболее вариабельных генов. Множество вариантов *DRD4* является результатом разного числа 48-нуклеотидных тандемных повторов (от 2 до 11 повторов, соответственно аллели *2R–11R*), имеющих к тому же разнообразный нуклеотидный состав [41]. Наиболее распространены *2R*, *4R* и *7R* аллели. В исследованиях *in vitro* показано, что активность экспрессии *7R* варианта гена ниже по сравнению с *2R* и *4R* аллелями [42]. По результатам метаанализа, объединяющего данные 12 исследований, *2R*-аллель может служить фактором риска для расстройств настроения, таких как униполярная депрессия и биполярное расстройство [43]. Другие исследования связывают аллели, содержащие семь и более повторов, с депрессией в сочетании с употреблением марихуаны [44], расстройствами поведения у детей в ответ на низкий уровень взаимопонимания между матерью и ребенком [45] и более выраженным посттравматическим синдромом у взрослых

[46]. В то же время измерение уровня кортизола в ответ на стресс у здоровых людей показало, что у носителей *7R*-аллеля реакция на стресс в виде выброса кортизола слабее. В этом же исследовании было показано взаимодействие *DRD4* и *5-HTTLPR* генотипов: носители *L_AL_A* генотипа показывали более низкий выброс кортизола, чем носители *S*- и *L_G*-аллелей, но только если они имели хотя бы одну копию аллеля *7R* [47].

На экспрессию гена транспортера дофамина *DAT1* влияет VNTR-полиморфизм, находящийся в 3'-некодирующем регионе. VanNess et al. [48] в эксперименте *in vitro* обнаружили, что *10R*-аллель (10 повторов) экспрессируется примерно на 50% активнее, чем *9R*. В недавнем исследовании показана ассоциация между *9R*-аллелем и тяжестью депрессии у пациентов обоих полов [49].

С обменом дофамина также связан ген *COMT*, продукт которого, катехол-О-метилтрансфераза, отвечает за распад катехоламинов, в том числе дофамина. Однонуклеотидный полиморфизм G/A (Val/Met) в экзоне 4 влияет на активность фермента. Вариант G (Val) отличается большей активностью [50] и по результатам недавнего исследования может быть связан с проявлениями депрессии в раннем возрасте, особенно значительна эта ассоциация для носителей гомозиготного генотипа [51]. В то же время крупный метаанализ, включающий 21 исследование, не выявил ассоциации между полиморфизмом Val/Met и каким-либо видом депрессии ни у мужчин, ни у женщин, ни в общей выборке [52].

Поскольку депрессия — полигенное заболевание, представляют интерес работы, оценивающие вклад сразу нескольких генов. В одном из таких исследований была использована десятибалльная шкала для оценки совместного вклада пяти генов дофаминергической системы: *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *COMT* и *DAT1*. Каждому участнику присваивалось за каждый ген от 0 до 2 баллов: по одному баллу за каждый аллель, усиливающий дофаминовую передачу. Исследование показало, что ослабленная дофаминовая нейротрансдукция ассоциирована с повышенным риском депрессии, а также что гены дофаминергической системы дополняют эффект друг друга в модуляции психического состояния [53].

Другие гены-кандидаты

Поиски генетических вариантов, ответственных за предрасположенность к депрессии, ведутся также среди генов, связанных с развитием и ростом нейронов, работой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ответственной за реакцию на стресс, с регуляцией транскрипции и многими другими процессами.

BDNF (brain-derived neurotrophic factor, нейротропный фактор мозга) — это белок, который участвует в процессах роста и развития дендритов и аксонов, образования синапсов, а также защиты нейронов. BDNF играет важную роль на разных этапах нейрогенеза не только в период внутриутробного развития, но и у взрослых [54]. Нейротропный фактор кодируется геном *BDNF*, в экзоне которого был обнаружен SNP, приводящий к замене аминокислоты валин на метионин (Val66Met). Полиморфизм локализован в домене, ответственном за связывание молекул, контролирующих внутриклеточный транспорт как мРНК, так и самого белка. Присутствие в этом домене метионина вместо валина приводит к снижению секреции BDNF [55]. Было показано, что Val66Met полиморфизм может влиять на риск депрессии. По результатам недавнего исследования *post mortem* уровень белка нейротропного фактора ниже у пациентов с депрессией, а также у лиц, переживших серьезный стресс в раннем возрасте и/или совершивших суицид [56]. В этом же исследовании делается вывод, что аллель *66Met* повышает риск депрессии. В исследовании с выборкой более 2000 человек было показано, что аллельный вариант *66Met* повышает риск нейротизма [57]. Другие исследования продемонстрировали влияние этого полиморфизма на симптомы депрессии при шизофрении [58] и болезни Альцгеймера [59]. В еще одном исследовании, в котором участвовало 2679 человек, изучался совместный вклад полиморфизма гена транспортера серотонина *5-HTTLPR*, Val66Met полиморфизма гена *BDNF*, а также жестокого обращения в детстве. Результаты показали, что у лиц, переживших в раннем возрасте различные виды жестокого обращения, риск депрессии значительно выше, если они являются носителями *S*-аллеля гена транспортера серотонина и *66Met*-аллеля гена *BDNF* одновременно [60].

Ген *FKBP5* участвует в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и его экспрессия усиливается в ответ на стресс. *FKBP5* кодирует белок, уменьшающий чувствительность рецептора к кортизолу, обеспечивая таким образом быстрое снижение действия кортизола по принципу отрицательной обратной связи [61]. Интрон гена содержит однонуклеотидный полиморфизм С/Т (rs1360780). *T*-аллель приводит к повышенной экспрессии гена после активации глюкокортикоидных рецепторов, к нарушенной регуляции ответа на стресс и пролонгированию выброса кортизола [62]. Получены данные о том, что *T*-аллель может быть связан с депрессией [63–65]. Ген *CRHR1* (Corticotropin-releasing hormone receptor 1) также связан с цепью реакций, запускаемой в ответ на стресс. В одном исследовании было проверено 15 вариантов SNP и два из них (rs110402 и rs7209436) оказались связаны с депрессией. Тяжесть депрессии у носителей гомо-

зиготного генотипа с более распространенным аллельным вариантом (*CC* для rs7209436 и *GG* для rs110402), которые подвергались жестокому обращению в детстве, была выше. При этом гомозиготные носители редких аллельных вариантов (*TT* и *AA* соответственно), пережившие детскую травму, были менее подвержены депрессии во взрослом возрасте. В группе пациентов без психологической травмы статистически значимых различий не было. Это позволяет предположить защитное действие редких аллельных вариантов гена *CRHR1* [66]. Позднее эти результаты были подтверждены в аналогичных исследованиях [67, 68].

Ген *SIRT1* (Silent information regulator-1) кодирует фермент деацетилазу, субстратами которого являются гистоны, факторы транскрипции и некоторые другие белки. Деацетилаза изменяет сродство этих белков к ДНК, регулируя тем самым активность транскрипции [69]. Также *SIRT1* вовлечен в процессы воспаления, апоптоза и клеточного роста [70, 71].

Одно из последних исследований, в котором проверялись 20 SNP, локализованных в этом гене, выявило наиболее статистически значимый полиморфизм rs2236318 (Т/А). Обладатели гомозиготного генотипа *TT* преобладали среди пациентов с депрессией по сравнению с контрольной группой [72].

ПОЛНОГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В последнее десятилетие благодаря развитию генетических технологий метод GWAS широко используется для поиска генетических факторов риска различных заболеваний, в том числе психических расстройств. В отличие от изучения кандидатных генов, в полногеномных исследованиях не делается изначальных предположений об участии определенных генов в патогенезе заболевания. Стандартная схема GWAS представляет собой сравнение последовательностей генома пациентов с определенным диагнозом с последовательностями генома участников из контрольной группы с целью определить аллельные варианты, которые встречаются чаще при данном заболевании. Критерии статистической значимости для результатов GWAS скорректированы для исследования с множеством независимых тестов, значение *p*-value должно быть меньше 5×10^{-8} (в обычных исследованиях используется значение *p*-value <0.05) [73].

В недавнем обзоре подробно описаны результаты полногеномных исследований депрессии, опубликованных в период с 2009 по 2018 г. [74]. Первое исследование, опубликованное в 2009 г., не выявило генетических факторов риска, отвечающих критериям статистической значимости. Для диагностики депрессии использовали CIDI (Composite International Diagnostic Interview). Тем

не менее результаты этого исследования позволили предположить, что ген *PCLO* (Piccolo presynaptic cytomatrix protein) ассоциирован с депрессией, так как 11 из 200 наиболее значимых SNP оказались локализованы в регионе протяженностью 167 тпн, содержащем этот ген [75].

В 2013 г. PGC (Psychiatric GWAS Consortium) был проведен мегаанализ девяти полногеномных исследований клинической депрессии, общая выборка состояла из 9240 пациентов и контрольной группы из 9519 человек. Этот анализ не дал статистически значимых результатов. Наиболее значимыми SNP были rs11579964, расположенный поблизости от генов *CNIH4*, *NVL* и *WDR26*, и rs7647854 рядом с генами *C3orf70* и *EHHADH* [76].

Hek et al. [77] провели крупный метаанализ ($n = 34549$) полногеномных исследований симптомов депрессии (CHARGE – Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology). Тяжесть симптомов определялась по шкале CESD (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). Наиболее значимый по результатам анализа полиморфизм rs8020095 ($p = 1.05 \times 10^{-7}$) находится в интроне гена *GPHN*, мутации в котором ассоциированы с эпилепсией [77, 78]. Как бы то ни было, результаты всех этих полногеномных исследований не достигают установленной величины статистической значимости и их не удалось воспроизвести в повторных исследованиях.

В 2015 г. опубликованы результаты проекта CONVERGE (China, Oxford and Virginia Commonwealth University Experimental Research on Genetic Epidemiology), в рамках которого был проведен полногеномный поиск ассоциаций с использованием меньшей по объему, но тщательно фенотипированной выборки [79]. Поскольку целью исследования было проанализировать максимально однородную по фенотипическим признакам группу, выборка состояла из 5303 китайских женщин с рекуррентной депрессией и контрольной группы из 5337 человек, проверенных на отсутствие симптомов депрессии. Использовался метод секвенирования с низким покрытием. Полученные данные были проверены на независимой выборке. В результате удалось идентифицировать два генетических фактора риска, оба SNP находятся на 10-й хромосоме: первый rs12415800 находится около гена *SIRT1* ($p = 2.53 \times 10^{-10}$), а второй rs35936514 расположен в интроне гена *LHPP* ($p = 6.45 \times 10^{-12}$). Также была отдельно изучена группа пациентов с меланхолической депрессией, подтип депрессии диагностировали в соответствии с DSM-IV. Значимость ассоциации для локуса *SIRT1* была еще выше в этой выборке. Однако исследователи обращают внимание на то, что обнаруженные SNP встречаются в европейской популяции значительно реже, чем в их выборке [79]. Подобные исследования позволяют предположить, что в раз-

ных этнических группах разные гены могут вносить вклад в формирование одного и того же мультифакторного фенотипического признака.

В исследовании SSGAC (Social Science Genetic Association Consortium) использовалась другая стратегия, позволяющая увеличить размер выборки [80]. Авторы объединили выборки с гетерогенными показателями депрессии. Для исследования использовались результаты PGC и GERA (Resource for Genetic Epidemiology Research on Adult Health and Aging), в которых участвовали пациенты с большим депрессивным расстройством. Эти данные объединили с результатами исследования UK Biobank, в котором пациенты отвечали на вопросы об их эмоциональном состоянии за последние две недели. Таким образом, в общей выборке присутствовали пациенты как с клинической депрессией, так и с симптомами депрессии. В результате выборка составила 180866 человек. Удалось обнаружить два значимых SNP: rs7973260 ($p = 1.8 \times 10^{-9}$), локализованный в интроне гена *KSR2*, и rs62100776 ($p = 8.5 \times 10^{-9}$), расположенный в интроне гена *DCC* [80].

В 2016 г. был проведен еще один масштабный поиск ассоциаций среди 15 млн SNP с использованием данных компании 23andMe [81]. Для анализа использовали геномные данные 75607 человек, которые указали в анкете, что имеют диагноз “большое депрессивное расстройство”, и 231747 респондентов без диагностированной депрессии в качестве контрольной группы. В исследовании было выявлено два отдельных региона, содержащих SNP со значением p -value $< 1 \times 10^{-8}$, а также пять локусов с p -value $< 5 \times 10^{-8}$. Наиболее значимым оказался SNP rs12552 ($p = 1.23 \times 10^{-12}$), локализованный в 3'-некодирующем регионе гена *OLFM4* (олфактомедин 4). *OLFM4* выполняет различные функции за пределами ЦНС: участвует в дифференцировке клеток, запуске иммунного ответа, воспаления, его экспрессия увеличена при различных видах рака [82]. Известно, что этот ген экспрессируется также в миндалине и височной доле головного мозга [83]. В ЦНС этот ген участвует в развитии нейронов и формировании синопсов [83].

Другой SNP rs10514299 ($p = 4.35 \times 10^{-12}$) расположен в регионе, находящемся между генами *MEF2C* и *TMEM161B*. Оба гена также экспрессируются в мозге. Все отвечающие критериям значимости результаты сравнили с данными, полученными ранее в исследовании PGC. Для дальнейшего анализа использовали только те SNP, которые присутствуют в результатах обоих исследований. Оставшиеся SNP проверили еще раз на другой выборке с похожими демографическими характеристиками (45773 пациента и контрольная группа из 106354 человек). Данные трех исследований (первое исследование 23andMe, PGC и повторное ис-

следование 23andMe) объединили для определения общей статистической значимости каждого SNP, в результате чего осталось 17 значимых SNP, 15 из которых локализованы в генах или в регионах, содержащих гены [81].

Недавний крупный метаанализ GWA исследований с выборкой 130 664 пациента и 330 470 человек для контроля выявил целый ряд новых значимых SNP и подтвердил вклад некоторых, обнаруженных ранее [84]. В качестве основной группы для метаанализа выбрали 29 исследований, диагностика депрессии в которых проводилась с использованием стандартных методов (прямое собеседование с психотерапевтом). Также проанализировали шесть исследований, в которых наличие диагноза “депрессия” определяли иначе, например с помощью анкетирования. Все семь групп были сфокусированы на случаях клинически значимой депрессии. В результате было выявлено 44 локуса, 30 из которых были новыми, а 14 совпадали с результатами предыдущих исследований клинической депрессии или симптомов депрессии. Один из самых значимых SNP rs12552 расположен в 3'-некодирующем регионе гена *OLFM4*, который упоминается выше в исследовании 23andMe. Второй SNP rs1432639 находится недалеко от гена *NEGR1* (регулятор роста нейронов 1). *NEGR1* влияет на длину аксонов и синаптическую пластичность в коре, гиппокампе и гипоталамусе [85, 86] и регулирует образование синапсов в гиппокампе [87].

Новые ассоциации показаны для генов *RBFOX1* (гомолог 1 fox-1 РНК-связывающего белка) и *LRFN5* (богатый лейцином повтор и белок 5, содержащий домен фибронектина типа III). Интересно, что сразу два независимых значимых SNP, rs8063603 и rs7198928, локализованы в интронах гена *RBFOX1*. Этот ген кодирует белок, регулирующий транскрипцию огромного количества генов, многие из которых экспрессируются в нервных клетках. *Fox-1* отвечает за альтернативный сплайсинг рецептора PACAP (пептид, активирующий аденилатциклазу в гипофизе) и участвует в регуляции высвобождения кортикотропин-релизинг-гормона в ответ на стресс [88].

Ген *LRFN5* содержит ассоциированный с депрессией SNP в интроне (rs4904738). Этот ген кодирует белок, участвующий в формировании синапсов [89], а также в подавлении нейровоспаления [90]. Таким образом, сниженная экспрессия *LRFN5* может приводить к усилению нейровоспалительного ответа.

Результаты всех рассмотренных GWAS представлены в табл. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты приведенных выше исследований показывают, что немало было достигнуто в пони-

мании патогенеза депрессии. Некоторые предположения в отношении генетических факторов риска нашли подтверждение, хотя результаты исследований отдельных генов остаются противоречивыми. Моноаминовая теория по сей день является наиболее изученной теорией патогенеза депрессии. Однако метаанализы не всегда подтверждают ассоциации для генов серотониновой и дофаминовой систем.

Противоречивость результатов исследований молекулярно-генетических маркеров депрессии может быть связана с несколькими факторами. Во-первых, в группу “случаев” обычно входят пациенты как с тревожным, так и с меланхолическим и другими подтипами клинической депрессии. Учитывая существенную разницу в симптомах и методах терапии различных подтипов депрессии, механизмы их развития, а значит и генетические факторы риска, могут быть разными. Во-вторых, для поиска ассоциаций обычно используют функционально значимые локусы, т.е. те, которые влияют на экспрессию гена или активность белкового продукта. Однако было показано, что некоторые гены отличаются сложным механизмом регуляции экспрессии. Например, на экспрессию гена серотонинового транспортера влияет как VNTR-полиморфизм в промоторном регионе, так и SNP в том же регионе, в одном из повторяющихся фрагментов [12]. Поэтому разумно использовать многоаллельную модель, в которой бы учитывался вклад полиморфизма всех локусов, влияющих на экспрессию гена.

Но основной причиной неоднозначности результатов исследований является, по всей видимости, полигенная природа депрессии. На риск появления депрессии влияет множество факторов. Многие гены с разными молекулярными функциями могут быть связаны с предрасположенностью к депрессии, а вклад каждого отдельного гена скорее всего невелик [84]. Поэтому исследования сочетаний аллельных вариантов разных генов могут оказаться особенно информативными.

Кроме того, были обнаружены ассоциации не только для генов нейромедиаторных систем, но и для генов, связанных с развитием, ростом и защитой нейронов, воспалением, транскрипцией и другими важными процессами. Генетически обусловленные нарушения в этих процессах также могут вносить вклад в патогенез депрессивных расстройств.

Полногеномные поиски ассоциаций зачастую не подтверждают результатов исследований кандидатных генов. Это может быть связано как с описанными выше причинами, так и с особенностями самого метода, который позволяет искать ассоциации с SNP, но не с VNTR-полиморфизмом [74]. Первые полногеномные исследования не дали статистически значимых результатов, од-

Таблица 2. Результаты полногеномных исследований депрессии

Диагноз	Выборка	SNP и <i>p</i> -value	Комментарии	Исследование
Большое депрессивное расстройство, диагностированное по DSM-V с использованием CIDI	1738 пациентов и 1802 контролей европейского происхождения	Статистически значимых SNP не обнаружено. 11 из 200 наиболее значимых SNP расположены в регионе длиной 167 тпн, содержащем ген <i>PCLO</i> . Самые значимые SNP: rs2715148 ($p = 7.7 \times 10^{-7}$) и rs2522833 ($p = 1.2 \times 10^{-6}$)	Также было исследовано 75 генов-кандидатов. Статистически значимая ассоциация обнаружена для гена <i>NOS1</i>	[75]
Большое депрессивное расстройство, диагностированное с использованием стандартных инструментов: прямое интервью или опросники	9 независимых выборок, всего 9240 пациентов, 9519 контролей европейского происхождения	Статистически значимых SNP не обнаружено. Наиболее значимые SNP: rs11579964 ($p = 1.0 \times 10^{-7}$), расположенный вблизи генов <i>CNHA4</i> , <i>NVL</i> и <i>WDR26</i> , а также rs7647854 ($p = 6.5 \times 10^{-7}$), расположенный вблизи генов <i>C3orf70</i> и <i>ENHADH</i>	Также были проанализированы сопутствующие расстройств и другие факторы (пол, возраст, раннее проявление и подтип депрессии). Обнаруженные тенденции в репликативной выборке в целом совпадали с первой выборкой	Psychiatric GWAS Consortium [76]
17 популяционных исследований, всего 34549 человек европейского происхождения	Симптомы депрессии, диагностированные по CESD	Статистически значимых SNP не обнаружено. Наиболее значимый SNP: rs8020095 ($p = 1.05 \times 10^{-7}$)	Был проведен метаанализ 22 исследований ($n = 51258$), SNP rs40465 достиг статистической значимости ($p = 4.78 \times 10^{-8}$). Были проанализированы функции генов с наиболее значимыми SNP, большинство из них задействованы в секрети нейромедиаторов, транспорте витаминов и синаптической передаче	CHARGE [77]
5303 пациента и 5337 контролей, женщины китайского происхождения	Рекуррентная депрессия	Два значимых SNP, оба на 10-й хромосоме: rs12415800 около гена <i>SIRT1</i> ($p = 2.53 \times 10^{-10}$) и rs35936514, расположен в интроне гена <i>LHPP</i> ($p = 6.45 \times 10^{-12}$)	Проанализирована однородная по ряду признаков группа (пол, этническая принадлежность, тип депрессии). Также отдельно был исследован меланхолический подтип депрессии, статистическая значимость SNP в гене <i>SIRT1</i> была еще выше у пациентов этой группы. Однако обнаруженные SNP являются редкими для европейской популяции	CONVERGE [79]

Таблица 2. Окончание

Диагноз	Выборка	SNP и <i>p</i> -value	Комментарии	Исследование
180866 человек	Большое депрессивное расстройство и симптомы депрессии	Наиболее значимые SNP: rs7973260 ($p = 1.8 \times 10^{-9}$) в интроне гена <i>KSR2</i> и rs62100776 ($p = 8.5 \times 10^{-9}$) в интроне гена <i>DCC</i>	Объединены данные исследований PGC, GERA и UK BioBank. В выборке присутствуют как пациенты с клинической депрессией, так и респонденты с симптомами депрессии	SSGAC [80]
75 607 пациентов и 231747 контролей	Большое депрессивное расстройство, наличие или отсутствие диагноза респонденты указывали в анкете	Наиболее значимые SNP: rs12552 ($p = 1.23 \times 10^{-12}$), расположенный в гене <i>OLFM4</i> , и rs10514299 ($p = 4.35 \times 10^{-12}$) расположен в регионе, находящемся между генами <i>MEF2C</i> и <i>TMEM161B</i>	Результаты исследования провели на репликативной выборке (45773 пациента и 106354 контролей), а также сравнили с результатами исследования PGC, после чего провели метаанализ полученных данных. Метаанализ выявил 15 статистически значимых SNP, локализованных в генах или регионах, содержащих гены	23andMe [83]
29 независимых исследований, всего 130 664 пациента и 330 470 контролей	Большое депрессивное расстройство, определенное разными диагностическими инструментами	Обнаружено 44 SNP, 14 из которых совпадают с предыдущими исследованиями. Наиболее значимые SNP: rs12552 ($p = 6.1 \times 10^{-19}$), ген <i>OLFM4</i> и rs1432639 ($p = 4.6 \times 10^{-15}$), ген <i>NEGR1</i>	Два независимых значимых SNP, rs8063603 и rs7198928, находятся в интронах гена <i>RBF3X1</i>	[84]

нако позднее удалось выявить целый ряд ассоциаций и подтвердить их на репликативных выборках. Для увеличения эффективности GWAS рекомендуется использовать большие выборки. Ожидается, что в 2020 г. будут доступны данные для создания выборки из миллиона человек [84]. Результаты также зависят от дизайна исследования. Группы пациентов с общим диагнозом “клиническая депрессия” могут быть полезны для поиска аллельных вариантов, общих для всех типов депрессии. В то время как использование максимально однородных по диагнозу и другим фенотипическим признакам групп может выявить аллельные варианты, характерные для определенного подтипа депрессии, а также помочь обнаружить этнические, гендерные и другие особенности развития заболевания.

В этой связи речь может идти и о разработке новых подходов в изучении депрессии. Например, недостаточно данных о связи полиморфных геномных маркеров или вариантов кандидатных генов с результатами действия антидепрессантов на выборках пациентов с определенными подтипами депрессии. Такие исследования могли бы быть информативны как для оценки значимости определенных генотипов в развитии данной патологии, так и для развития методов персонализированной медицины.

Таким образом, более глубокое и точное понимание природы депрессии поможет персонализировать диагностику и лечение заболевания. Кроме того, дальнейшее изучение механизмов развития болезни может послужить основой для поиска новых мишеней для фармакотерапии, что особенно актуально, учитывая высокий процент пациентов с резистентной депрессией.

Обзор литературных данных был выполнен при поддержке грантов РФФИ № 19-04-00383, № 17-29-02203 офи_м и программы “Постгеномные технологии и перспективные решения в биомедицине”.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kessing L.V., Bukh J.D.* The clinical relevance of qualitatively distinct subtypes of depression // *World Psychiatry*. 2017. V. 16. № 3. P. 318–319. <https://doi.org/10.1002/wps.20461>
2. *In Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition)*. Leicester (UK), 2010.
3. *Sullivan P.F., Neale M.C., Kendler K.S.* Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis // *Am. J. Psychiatry*. 2000. V. 157. № 10. P. 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
4. *Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. et al.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // *Science*. 2003. V. 301. № 5631. P. 386–389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
5. *Heils A., Teufel A., Petri S. et al.* Allelic variation of human serotonin transporter gene expression // *J. Neurochem*. 1996. V. 66. № 6. P. 2621–2624. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x>
6. *Lesch K.P., Bengel D., Heils A. et al.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science*. 1996. V. 274. № 5292. P. 1527–1531. <https://doi.org/10.1126/science.274.5292.1527>
7. *Karg K., Burmeister M., Shedden K. et al.* The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011. V. 68. № 5. P. 444–454. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.189>
8. *Oo K.Z., Aung Y.K., Jenkins M.A. et al.* Associations of 5HTTLPR polymorphism with major depressive disorder and alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2016. V. 50. № 9. P. 842–857. <https://doi.org/10.1177/0004867416637920>
9. *Risch N., Herrell R., Lehner T. et al.* Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression a meta-analysis // *Jama-J. Am. Med. Association*. 2009. V. 301. № 23. P. 2462–2471. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.878>
10. *Munafò M.R., Durrant C., Lewis G. et al.* Gene × environment interactions at the serotonin transporter locus // *Biol. Psychiatry*. 2009. V. 65. № 3. P. 211–219. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.009>
11. *Culverhouse R.C., Saccone N.L., Horton A.C. et al.* 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. V. 23. № 1. P. 133–142. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.44>
12. *Hu X.Z., Lipsky R.H., Zhu G. et al.* Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder // *Am. J. Hum. Genet*. 2006. V. 78. № 5. P. 815–826. <https://doi.org/10.1086/503850>
13. *Chang C.C., Chang H.A., Fang W.H. et al.* Gender-specific association between serotonin transporter polymorphisms (5-HTTLPR and rs25531) and neuroticism, anxiety and depression in well-defined healthy Han Chinese // *J. Affective Disorders*. 2017. V. 207. P. 422–428. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.055>
14. *Kimbrel N.A., Morissette S.B., Meyer E.C. et al.* Effect of the 5-HTTLPR polymorphism on posttraumatic stress disorder, depression, anxiety, and quality of life among Iraq and Afghanistan veterans // *Anxiety Stress Cop-*

- ing. 2015. V. 28. № 4. P. 456–466.
<https://doi.org/10.1080/10615806.2014.973862>
15. *Telch M.J., Beevers C.G., Rosenfield D. et al.* 5-HTTLPR genotype potentiates the effects of war zone stressors on the emergence of PTSD, depressive and anxiety symptoms in soldiers deployed to Iraq // *World Psychiatry*. 2015. V. 14. № 2. P. 198–206.
<https://doi.org/10.1002/wps.20215>
 16. *Lemonde S., Turecki G., Bakish D. et al.* Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. № 25. P. 8788–8799.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-25-08788.2003>
 17. *Czesak M., Lemonde S., Peterson E.A. et al.* Cell-specific repressor or enhancer activities of Deaf-1 at a serotonin 1A receptor gene polymorphism // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. № 6. P. 1864–1871.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2643-05.2006>
 18. *Lenze E.J., Shardell M., Ferrell R.E. et al.* Association of serotonin-1A and 2A receptor promoter polymorphisms with depressive symptoms and functional recovery in elderly persons after hip fracture // *J. Affect. Disord.* 2008. V. 111. № 1. P. 61–66.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.02.005>
 19. *Molina E., Cervilla J., Rivera M. et al.* Polymorphic variation at the serotonin 1-A receptor gene is associated with comorbid depression and generalized anxiety // *Psychiatr. Genet.* 2011. V. 21. № 4. P. 195–201.
<https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e3283457a48>
 20. *Jin C., Xu W., Yuan J. et al.* Meta-analysis of association between the –1438A/G (rs6311) polymorphism of the serotonin 2A receptor gene and major depressive disorder // *Neurol. Res.* 2013. V. 35. № 1. P. 7–14.
<https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000111>
 21. *Zhao X., Sun L., Sun Y.H. et al.* Association of HTR2A T102C and A-1438G polymorphisms with susceptibility to major depressive disorder: a meta-analysis // *Neurol. Sci.* 2014. V. 35. № 12. P. 1857–1866.
<https://doi.org/10.1007/s10072-014-1970-7>
 22. *Huang Y.Y., Grailhe R., Arango V. et al.* Relationship of psychopathology to the human serotonin1B genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue // *Neuropsychopharmacology*. 1999. V. 21. № 2. P. 238–246.
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00030-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00030-5)
 23. *Duan J., Sanders A.R., Molen J.E. et al.* Polymorphisms in the 5'-untranslated region of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene affect gene expression // *Mol. Psychiatry*. 2003. V. 8. № 11. P. 901–910.
 24. *Kao W.T., Yang M.C., Lung F.W.* Association between HTR1B alleles and suicidal ideation in individuals with major depressive disorder // *Neurosci. Lett.* 2017. № 638. P. 204–210.
 25. *Bani-Fatemi A., Howe A., Zai C. et al.* Differential allelic expression of HTR1B in suicide victims: genetic and epigenetic effect of the cis-acting variants // *Neuropsychobiology*. 2016. V. 74. № 3. P. 144–149.
 26. *Sabol S.Z., Hu S., Hamer D.* A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter // *Hum. Genet.* 1998. V. 103. № 3. P. 273–279.
<https://doi.org/10.1007/s004390050816>
 27. *Yu Y.W., Tsai S.J., Hong C.J. et al.* Association study of a monoamine oxidase a gene promoter polymorphism with major depressive disorder and antidepressant response // *Neuropsychopharmacology*. 2005. V. 30. № 9. P. 1719–1723.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300785>
 28. *Lin Y.M., Davamani F., Yang W.C. et al.* Association analysis of monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder in Han Chinese // *Behav. Brain Funct.* 2008. № 4. P. 21.
<https://doi.org/10.1186/1744-9081-4-21>
 29. *Aklillu E., Karlsson S., Zachrisson O.O. et al.* Association of MAOA gene functional promoter polymorphism with CSF dopamine turnover and atypical depression // *Pharmacogenet. Genomics*. 2009. V. 19. № 4. P. 267–275.
<https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328328d4d3>
 30. *Doornbos B., Dijk-Brouwer D.A., Kema I.P. et al.* The development of peripartum depressive symptoms is associated with gene polymorphisms of MAOA, 5-HTT and COMT // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2009. V. 33. № 7. P. 1250–1254.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.07.013>
 31. *Huang S.Y., Lin M.T., Lin W.W. et al.* Association of monoamine oxidase A (MAOA) polymorphisms and clinical subgroups of major depressive disorders in the Han Chinese population // *World J. Biol. Psychiatry*. 2009. V. 10. № 4. P. 544–551.
<https://doi.org/10.1080/15622970701816506>
 32. *Fan M., Liu B., Jiang T. et al.* Meta-analysis of the association between the monoamine oxidase-A gene and mood disorders // *Psychiatr. Genet.* 2010. V. 20. № 1. P. 1–7.
<https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e3283351112>
 33. *Liu Z., Huang L., Luo X.J. et al.* MAOA variants and genetic susceptibility to major psychiatric disorders // *Mol. Neurobiol.* 2016. V. 53. № 7. P. 4319–4327.
<https://doi.org/10.1007/s12035-015-9374-0>
 34. *Priess-Groben H.A., Hyde J.S.* 5-HTTLPR X stress in adolescent depression: moderation by MAOA and gender // *J. Abnorm. Child Psychol.* 2013. V. 41. № 2. P. 281–294.
<https://doi.org/10.1007/s10802-012-9672-1>
 35. *Melas P.A., Wei Y., Wong C.C. et al.* Genetic and epigenetic associations of MAOA and NR3C1 with depression and childhood adversities // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013. V. 16. № 7. P. 1513–1528.
<https://doi.org/10.1017/S1461145713000102>
 36. *Noble E.P., Blum K., Ritchie T. et al.* Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1991. V. 48. № 7. P. 648–654.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810310066012>
 37. *Hayden E.P., Klein D.N., Dougherty L.R. et al.* The dopamine D2 receptor gene and depressive and anxious symptoms in childhood: associations and evidence for gene-environment correlation and gene-environment interaction // *Psychiatr. Genet.* 2010. V. 20. № 6. P. 304–310.
<https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32833adccb>
 38. *Zhang W., Cao Y., Wang M. et al.* The dopamine D2 receptor polymorphism (DRD2 Taq1A) interacts with maternal parenting in predicting early adolescent de-

- pressive symptoms: evidence of differential susceptibility and age differences // *J. Youth. Adolesc.* 2015. V. 44. № 7. P. 1428–1440.
<https://doi.org/10.1007/s10964-015-0297-x>
39. *Zou Y.F., Wang F., Feng X.L. et al.* Association of DRD2 gene polymorphisms with mood disorders: a meta-analysis // *J. Affect. Disord.* 2012. V. 136. № 3. P. 229–237.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.012>
 40. *Zhang L., Hu L., Li X. et al.* The DRD2 rs1800497 polymorphism increase the risk of mood disorder: evidence from an update meta-analysis // *J. Affect. Disord.* 2014. № 158. P. 71–77.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.01.015>
 41. *Ding Y.C., Chi H.C., Grady D.L. et al.* Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. № 1. P. 309–314.
<https://doi.org/10.1073/pnas.012464099>
 42. *Schoots O., Van Tol H.H.* The human dopamine D4 receptor repeat sequences modulate expression // *Pharmacogenomics J.* 2003. V. 3. № 6. P. 343–348.
<https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500208>
 43. *Lopez Leon S., Croes E.A., Sayed-Tabatabaei F.A. et al.* The dopamine D4 receptor gene 48-base-pair-repeat polymorphism and mood disorders: a meta-analysis // *Biol. Psychiatry.* 2005. V. 57. № 9. P. 999–1003.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.030>
 44. *Bobadilla L., Vaske J., Asberg K.* Dopamine receptor (D4) polymorphism is related to comorbidity between marijuana abuse and depression // *Addict. Behav.* 2013. V. 38. № 10. P. 2555–2562.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.05.014>
 45. *King A.P., Muzik M., Hamilton L. et al.* Dopamine receptor gene DRD4 7-repeat allele × maternal sensitivity interaction on child externalizing behavior problems: independent replication of effects at 18 months // *PLoS One.* 2016. V. 11. № 8. e0160473.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160473>
 46. *Dragan W.L., Oniszczenko W.* The association between dopamine D4 receptor exon III polymorphism and intensity of PTSD symptoms among flood survivors // *Anxiety Stress Coping.* 2009. V. 22. № 5. P. 483–495.
<https://doi.org/10.1080/10615800802419407>
 47. *Armbruster D., Mueller A., Moser D.A. et al.* Interaction effect of D4 dopamine receptor gene and serotonin transporter promoter polymorphism on the cortisol stress response // *Behav. Neurosci.* 2009. V. 123. № 6. P. 1288–1295.
<https://doi.org/10.1037/a0017615>
 48. *VanNess S.H., Owens M.J., Kilts C.D.* The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density // *BMC Genet.* 2005. № 6. P. 55.
<https://doi.org/10.1186/1471-2156-6-55>
 49. *Bielinski M., Jaracz M., Lesiewska N. et al.* Association between COMT Val158Met and DAT1 polymorphisms and depressive symptoms in the obese population // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017. № 13. P. 2221–2229.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S138565>
 50. *Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T. et al.* Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders // *Pharmacogenetics.* 1996. V. 6. № 3. P. 243–250.
 51. *Danzi B.A., La Greca A.M.* Genetic pathways to post-traumatic stress disorder and depression in children: Investigation of catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met using different PTSD diagnostic models // *J. Psychiatr. Res.* 2018. № 102. P. 81–86.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.03.014>
 52. *Klein M., Schmoeger M., Kasper S. et al.* Meta-analysis of the COMT Val158Met polymorphism in major depressive disorder: the role of gender // *World J. Biol. Psychiatry.* 2016. V. 17. № 2. P. 147–158.
<https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1083615>
 53. *Pearson-Fuhrhop K.M., Dunn E.C., Mortero S. et al.* Dopamine genetic risk score predicts depressive symptoms in healthy adults and adults with depression // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 5. e93772.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093772>
 54. *Huang E.J., Reichardt L.F.* Neurotrophins: roles in neuronal development and function // *Annu. Rev. Neurosci.* 2001. № 24. P. 677–736.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
 55. *Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H. et al.* The BDNF Val66Met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function // *Cell.* 2003. V. 112. № 2. P. 257–269.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00035-7)
 56. *Youssef M.M., Underwood M.D., Huang Y.Y. et al.* Association of BDNF Val66Met polymorphism and brain BDNF levels with major depression and suicide // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018. V. 21. № 6. P. 528–538.
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy008>
 57. *Terracciano A., Tanaka T., Sutin A.R. et al.* BDNF Val66Met is associated with introversion and interacts with 5-HTTLPR to influence neuroticism // *Neuropsychopharmacology.* 2010. V. 35. № 5. P. 1083–1089.
<https://doi.org/10.1038/npp.2009.213>
 58. *Schumacher J., Jamra R.A., Becker T. et al.* Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression // *Biol. Psychiatry.* 2005. V. 58. № 4. P. 307–314.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.006>
 59. *Borrioni B., Grassi M., Archetti S. et al.* BDNF genetic variations increase the risk of Alzheimer's disease-related depression // *J. Alzheimers. Dis.* 2009. V. 18. № 4. P. 867–875.
<https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1191>
 60. *Gutierrez B., Bellon J.A., Rivera M. et al.* The risk for major depression conferred by childhood maltreatment is multiplied by BDNF and SERT genetic vulnerability: a replication study // *J. Psychiatry Neurosci.* 2015. V. 40. № 3. P. 187–196.
<https://doi.org/10.1503/jpn.140097>
 61. *Gillespie C.F., Phifer J., Bradley B. et al.* Risk and resilience: genetic and environmental influences on development of the stress response // *Depress. Anxiety.* 2009. V. 26. № 11. P. 984–992.
<https://doi.org/10.1002/da.20605>

62. Zannas A.S., Binder E.B. Gene-environment interactions at the FKBP5 locus: sensitive periods, mechanisms and pleiotropism // *Genes. Brain Behav.* 2014. V. 13. № 1. P. 25–37.
<https://doi.org/10.1111/gbb.12104>
63. Appel K., Schwahn C., Mahler J. et al. Moderation of adult depression by a polymorphism in the FKBP5 gene and childhood physical abuse in the general population // *Neuropsychopharmacology.* 2011. V. 36. № 10. P. 1982–1991.
<https://doi.org/10.1038/npp.2011.81>
64. Lahti J., Ala-Mikkula H., Kajantie E. et al. Associations between self-reported and objectively recorded early life stress, FKBP5 polymorphisms, and depressive symptoms in midlife // *Biol. Psychiatry.* 2016. V. 80. № 11. P. 869–877.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.10.022>
65. Tozzi L., Carballedo A., Wetterling F. et al. Single-nucleotide polymorphism of the FKBP5 gene and childhood maltreatment as predictors of structural changes in brain areas involved in emotional processing in depression // *Neuropsychopharmacology.* 2016. V. 41. № 2. P. 487–497.
<https://doi.org/10.1038/npp.2015.170>
66. Bradley R.G., Binder E.B., Epstein M.P. et al. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008. V. 65. № 2. P. 190–200.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.26>
67. Ressler K.J., Bradley B., Mercer K.B. et al. Polymorphisms in CRHR1 and the serotonin transporter loci: gene × gene × environment interactions on depressive symptoms // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2010. V. 153B. № 3. P. 812–824.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31052>
68. Ludwig B., Kienesberger K., Carlberg L. et al. Influence of CRHR1 polymorphisms and childhood abuse on suicide attempts in affective disorders: A G × E approach // *Front. Psychiatry.* 2018. № 9. P. 165.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00165>
69. Hsu W.W., Wu B., Liu W.R. Sirtuins 1 and 2 are universal histone deacetylases // *ACS Chem. Biol.* 2016. V. 11. № 3. P. 792–799.
<https://doi.org/10.1021/acscchembio.5b00886>
70. Donmez G., Outeiro T.F. SIRT1 and SIRT2: emerging targets in neurodegeneration // *EMBO Mol. Med.* 2013. V. 5. № 3. P. 344–352.
<https://doi.org/10.1002/emmm.201302451>
71. Tang L., Chen Q., Meng Z. et al. // Suppression of sirtuin-1 increases IL-6 expression by activation of the akt pathway during allergic asthma // *Cell Physiol. Biochem.* 2017. V. 43. № 5. P. 1950–1960.
<https://doi.org/10.1159/000484119>
72. Aftanas L.I., Anisimenko M.S., Berdyugina D.A. et al. SIRT1 allele frequencies in depressed patients of european descent in Russia // *Front. Genet.* 2018. № 9. P. 686.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00686>
73. Pearson T.A., Manolio T.A. How to interpret a genome-wide association study // *JAMA.* 2008. V. 299. № 11. P. 1335–1344.
<https://doi.org/10.1001/jama.299.11.1335>
74. Shadrina M., Bondarenko E.A., Slominsky P.A. Genetics factors in major depression disease // *Frontiers in Psychiatry.* 2018. V. 9. P. 334.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00334>
75. Sullivan P.F., de Geus E.J., Willemsen G. et al. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo // *Mol. Psychiatry.* 2009. V. 14. № 4. P. 359–375.
<https://doi.org/10.1038/mp.2008.125>
76. Ripke S., Wray N.R., Lewis C. et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder // *Mol. Psychiatry.* 2013. V. 18. № 4. P. 497–511.
<https://doi.org/10.1038/mp.2012.21>
77. Hek K., Demirkan A., Lahti J. et al. A genome-wide association study of depressive symptoms // *Biol. Psychiatry.* 2013. V. 73. № 7. P. 667–678.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.09.033>
78. Rees M.I., Harvey K., Ward H. et al. Isoform heterogeneity of the human gephyrin gene (GPHN), binding domains to the glycine receptor, and mutation analysis in hyperekplexia // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 27. P. 24688–24696.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M301070200>
79. CONVERGE consortium. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder // *Nature.* 2015. V. 523. № 7562. P. 588–591.
<https://doi.org/10.1038/nature14659>
80. Okbay A., Baselmans B.M., De Neve J.E. et al. Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses // *Nat. Genet.* 2016. V. 48. № 6. P. 624–633.
<https://doi.org/10.1038/ng.3552>
81. Hyde C.L., Nagle M.W., Tian C. et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent // *Nat. Genet.* 2016. V. 48. № 9. P. 1031–1036.
<https://doi.org/10.1038/ng.3623>
82. Liu W., Rodgers G.P. Olfactomedin 4 expression and functions in innate immunity, inflammation, and cancer // *Cancer Metastasis Rev.* 2016. V. 35. № 2. P. 201–212.
<https://doi.org/10.1007/s10555-016-9624-2>
83. Hawrylycz M.J., Lein E.S., Guillozet-Bongaarts A.L. et al. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome // *Nature.* 2012. V. 489. № 7416. P. 391–399.
<https://doi.org/10.1038/nature11405>
84. Wray N.R., Ripke S., Mattheisen M. et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression // *Nat. Genet.* 2018. V. 50. № 5. P. 668–681.
<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3>
85. Sanz R., Ferraro G.B., Fournier A.E. IgLON cell adhesion molecules are shed from the cell surface of cortical neurons to promote neuronal growth // *J. Biol. Chem.* 2015. V. 290. № 7. P. 4330–4342.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M114.628438>
86. Lee A.W., Hengstler H., Schwald K. et al. Functional inactivation of the genome-wide association study obesity gene neuronal growth regulator 1 in mice causes a body

- mass phenotype // PLoS One. 2012. V. 7. № 7. e41537. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041537>
87. Hashimoto T., Maekawa S., Miyata S. IgLON cell adhesion molecules regulate synaptogenesis in hippocampal neurons // Cell Biochem. Funct. 2009. V. 27. № 7. P. 496–498. <https://doi.org/10.1002/cbf.1600>
88. Amir-Zilberstein L., Blechman J., Sztainberg Y. et al. Homeodomain protein otp and activity-dependent splicing modulate neuronal adaptation to stress // Neuron. 2012. V. 73. № 2. P. 279–291. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.11.019>
89. Choi Y., Nam J., Whitcomb D.J. et al. SALM5 trans-synaptically interacts with LAR-RPTPs in a splicing-dependent manner to regulate synapse development // Sci. Rep. 2016. № 6. P. 26676. <https://doi.org/10.1038/srep26676>
90. Zhu Y., Yao S., Augustine M.M. et al. Neuron-specific SALM5 limits inflammation in the CNS via its interaction with HVEM // Sci. Adv. 2016. V. 2. № 4. e1500637. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1500637>

Genetics of Depressive Disorders: Candidate Genes and Genome-Wide Association Studies

E. I. Rafikova^{a, *}, A. P. Ryskov^a, and V. A. Vasilyev^a

^a*Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334 Russia*

**e-mail: kat.rafikov@gmail.com*

The search for molecular genetic markers of depression has been going on for more than two decades, and it began with molecular studies of the neurotransmitter systems genes, primarily serotonin and dopamine. However, for most genes, the results of such studies remain contradictory. In the last decade, a new approach has been used to study the genetics of multifactorial diseases – a genome-wide search for associations. This method made possible to supplement the list of potential genetic risk factors for depression with new genes that require additional research. The review describes two different approaches to the study of the genetics of depression, as well as current problems and recent advances in this field.

Keywords: depression, serotonergic system, dopaminergic system, GWAS, genome-wide association study, SNP.