

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НА РИСК РАЗВИТИЯ РАССТРОЙСТВ С ДЕПРЕССИВНОЙ СИМПТОМАТИКОЙ

© 2021 г. Е. И. Рафикова¹ *, Д. В. Шибалев¹, М. И. Шадрина², П. А. Сломинский²,
А. Б. Гехт³, А. П. Рысков¹, В. А. Васильев¹

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

²Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра
“Курчатовский институт”, Москва, 123182 Россия

³Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева, Москва, 115419 Россия

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

Поступила в редакцию 02.09.2020 г.

После доработки 04.11.2020 г.

Принята к публикации 01.12.2020 г.

Депрессия характеризуется чрезвычайно высокой гетерогенностью по клиническим проявлениям. У разных пациентов с большим депрессивным расстройством может совпадать всего несколько из множества симптомов депрессии. Поиск молекулярно-генетических маркеров депрессии зачастую дает противоречивые результаты, что может быть связано с гетерогенностью выборок. В данной работе были выявлены генетические факторы риска для трех заболеваний, отличающихся выраженной депрессивной симптоматикой. Был изучен полиморфизм генов транспортера дофамина (*SLC6A3/DAT1*), рецепторов дофамина (*DRD4* и *DRD2*), а также фермента катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) у пациентов с тремя диагнозами: депрессивный эпизод, рекуррентная депрессия и смешанное тревожное и депрессивное расстройство. У пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством наблюдались статистически значимые различия в распределении аллелей локуса *SLC6A3 (DAT1)* 40 пн VNTR. Короткий аллель (*8R* и *9R*) встречался чаще у пациентов по сравнению с контрольной группой ($p = 0.005$), значимые отличия наблюдались и в распределении генотипов этого локуса ($p = 0.025$). Не было выявлено ассоциаций между локусами дофаминергической системы и риском развития депрессивного эпизода и рекуррентной депрессии.

Ключевые слова: депрессия, тревожность, *SLC6A3*, *DAT1*, *DRD4*, *DRD2*, *COMT*.

DOI: 10.31857/S0016675821070110

Депрессия отличается высокой гетерогенностью по симптоматике и особенностям течения. У пациентов с одним и тем же диагнозом – большое депрессивное расстройство – может совпадать только несколько из множества симптомов депрессии. Сочетание и выраженность симптомов имеют значение для прогноза и выбора терапии. Существует несколько подходов к классификации депрессивных расстройств: в соответствии с полярностью (униполярная и биполярная), преобладающей симптоматикой (меланхолическая, тревожная, атипическая, психотическая), возрастом проявления болезни, наличием или отсутствием рецидивов (депрессивный эпизод и рекуррентная депрессия) и тяжестью течения [1].

Согласно DSM-V (Диагностико-статистическое руководство по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации, 2013) определяющими симптомами депрессии являются

депрессивное настроение и ангедония. В МКБ-10 (Международная классификация болезней 10-го пересмотра) добавлен еще один симптом – снижение энергии, или повышенная утомляемость [2]. Современная классификация депрессии основана на особенностях ее течения: полярности, наличии рецидивов и тяжести. Так, в МКБ-10 к расстройствам настроения с депрессивной симптоматикой относятся биполярное аффективное расстройство (F 31), депрессивный эпизод (F 32) и рекуррентное депрессивное расстройство (F 33). Рекуррентная депрессия отличается повторяющимися депрессивными эпизодами, которые чередуются с периодами ремиссии. При биполярном расстройстве депрессивная фаза чередуется с маниакальной. Кроме того, депрессивные симптомы проявляются и при других расстройствах, что тоже учитывается в МКБ-10. Смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F 41.2) от-

носится к тревожным расстройствам и характеризуется наличием симптомов тревоги и депрессии, выраженных в равной степени.

Гетерогенность депрессивных расстройств позволяет предположить, что на развитие разных подтипов и симптомов депрессии могут влиять разные факторы, в том числе полиморфизм разных генов. Гены дофаминергической системы активно изучаются как маркеры различных психических расстройств, в том числе депрессии. Для ряда полиморфных вариантов генов дофаминовой системы были показаны различия в эффективности транскрипции или активности соответствующих белков, а также ассоциация с большим депрессивным расстройством. В нескольких исследованиях была показана зависимость между длиной локуса *SLC6A3* 40 пн VNTR (полиморфизм числа tandemных повторов) гена дофаминового транспортера и активностью экспрессии, хотя результаты этих исследований были противоречивыми [3–6]. Гомозиготный генотип с девятью повторами (*9R/9R*) в этом локусе предположительно связан с более тяжелым течением депрессии [7]. На экспрессию гена рецептора дофамина *DRD4* влияют два локуса: 48 пн VNTR в экзоне 3 и 120 пн VNTR в промоторном регионе [8, 9]. Согласно результатам метаанализа, *DRD4* 48 пн VNTR-полиморфизм связан с униполярной депрессией и аллель с двумя повторами (*2R*) повышает риск ее возникновения [10]. Также была показана ассоциация между депрессией и длинным (*L*) аллелем локуса 120 пн VNTR [11]. Рецептор *DRD2* присутствует в тканях мозга в меньшем количестве у носителей *T*-аллеля локуса rs1800497 [12] и, возможно, повышает риск депрессии [13, 14]. Было изучено влияние полиморфизма rs4680 гена *COMT*, ведущего к аминокислотной замене, на активность фермента. Для аллеля *G* (Val) характерна более высокая активность [15]. Несмотря на результаты отдельных работ, метаанализ не подтвердил влияния этого локуса на риск депрессии [16].

В большинстве исследований молекулярно-генетических маркеров депрессии проводили сравнение распределения аллелей и генотипов между контрольной группой и общей выборкой пациентов с разным течением заболевания. Целью настоящей работы было проверить полученные ранее результаты отдельно на выборках с разными нозологическими формами депрессивных расстройств и другими расстройствами с выраженными симптомами депрессии. В данной работе проведен анализ пяти полиморфных локусов четырех генов дофаминовой системы (*SLC6A3/DAT1*, *DRD4*, *DRD2*, *COMT*) на трех выборках пациентов с диагнозами “депрессивный эпизод” (ДЭ), “рекуррентное депрессивное расстройство” (РД) и “смешанное тревожное и депрессивное расстройство” (СТДР).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с использованием трех групп пациентов психиатрической больницы, диагностированных в согласии с критериями МКБ-10. В первую группу было включено 108 пациентов с диагнозом “депрессивный эпизод” (код МКБ – F 32.1; 63 женщины (58.3%), 45 мужчин (41.7%); средний возраст 31.7). Во вторую группу вошло 149 пациентов с диагнозом “рекуррентная депрессия” (код МКБ – F 33.1; 101 женщина (67.8%), 48 мужчин (32.2%); средний возраст 34.2). Третья группа состояла из 100 пациентов с диагнозом “смешанное тревожное и депрессивное расстройство” (код МКБ – F 41.2; 52 женщины (52%), 48 мужчин (48%); средний возраст 33.9). Возраст появления симптомов заболевания составил 18–45 лет, все пациенты были восточнославянского происхождения, у всех пациентов в анамнезе отсутствовали шизофрения, алкоголизм, злоупотребление наркотиками, онкологические заболевания, неврологические расстройства (деменция, болезнь Паркинсона, инсульт, эпилепсия и др.). Обследование пациентов и получение образцов крови проводились в Научно-практическом психоневрологическом центре департамента здравоохранения г. Москвы.

В качестве контрольной группы использовалась выборка из 163 человек из восточнославянской популяции Москвы и регионов Центральной России (101 женщина (62%), 62 мужчины (38%); средний возраст 61.9). От всех пациентов было получено информированное согласие. Этический комитет Института молекулярной генетики одобрил исследование.

Геномную ДНК получали из 250 мкл антикоагулированной венозной крови, используя набор innuPREP Blood DNA Mini (Analytik Jena AG, Германия), в соответствии с рекомендациями производителя. Генотипирование проводилось с использованием методов, описанных ранее [17–19].

Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга было рассчитано с помощью онлайн-калькулятора (<https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>). Для анализа распределения частот аллелей и генотипов использовалось программное обеспечение Statistica (версия 7). Различия в распределении частот аллелей и генотипов у пациентов и контрольной группы были проанализированы с помощью критерия Пирсона χ^2 . Коррекция на множественные сравнения проводилась методом Беньямини–Хохберга. В таблицах с результатами указаны скорректированные значения *p*-value для каждого локуса. Различия считались достоверными при $p < 0.05$. Сила ассоциаций между аллельными вариантами изученных локусов и депрессивными расстройствами оценивалась с использованием

Таблица 1. Частоты распределения аллелей и генотипов локуса *SLC6A3* (*DAT1*) 40 пн VNTR

Выборка, показатель	Генотипы, <i>n</i> (%)			Аллели, <i>n</i> (%)	
	<i>LL</i>	<i>LS</i>	<i>SS</i>	<i>L</i>	<i>S</i>
Контрольная группа	113 (69.3)	46 (28.2)	4 (2.5)	272 (83.4)	54 (16.6)
ДЭ	61 (56.5)	41 (38)	6 (5.6)	163 (75.5)	53 (24.5)
χ^2 (<i>p</i> -value)	5.28 (0.355)			5.21 (0.11)	
ОШ, 95% ДИ	0.57, 0.35–0.95	1.56, 0.93–2.61	2.34, 0.64–8.49	1.64, 1.07–2.51	
РД	85 (57)	59 (39.6)	5 (3.4)	229 (76.8)	69 (23.2)
χ^2 (<i>p</i> -value)	5.06 (0.199)			4.27 (0.153)	
ОШ, 95% ДИ	0.59, 0.37–0.94	1.67, 1.04–2.68	1.38, 0.36–5.24	1.52, 1.02–2.26	
СТДР	52 (52)	39 (39)	9 (9)	143 (71.5)	57 (28.5)
χ^2 (<i>p</i> -value)	10.57 (0.025)			10.61 (0.005)	
ОШ, 95% ДИ	0.48, 0.29–0.8	1.63, 0.96–2.75	3.93, 1.18–13.13	2, 1.31–3.07	

Примечание. *L*-аллель содержит ≥ 10 повторов, *S*-аллель содержит < 10 повторов; полужирным шрифтом выделены статистически значимые результаты. Для табл. 1–5: ОШ рассчитаны для каждого генотипа против двух других генотипов и для редких аллелей.

отношений шансов (ОШ) с 95%-ными доверительными интервалами (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Контрольная группа и все пациенты были генотипированы по следующим локусам: *SLC6A3* (*DAT1*) 40 пн VNTR, *DRD2* rs1800497, *DRD4* VNTR 120 пн и 48 пн VNTR, *COMT* rs4680. Распределение аллелей и генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

По локусу *SLC6A3* 40 пн VNTR у пациентов с симптомами депрессии были выявлены аллели с тремя, 8–10, 12 и 13 повторами. В контрольной группе встречались носители аллелей с шестью, 8–10 и 11 повторами. Наиболее распространены аллели *9R* и *10R*. В наших выборках *9R* и *10R* аллели встречались с частотой 16 и 82% в контрольной группе, 24 и 75% у пациентов с ДЭ, 23 и 77% у пациентов с РД, 28 и 71% у пациентов с СТДР соответственно. Учитывая полученные ранее данные о взаимосвязи длины локуса *SLC6A3* 40 пн VNTR и активности экспрессии гена [6], мы разделили пациентов на носителей длинного (*L*, long) аллеля с десятью и более повторами и короткого (*S*, short) аллеля с девятью и менее повторами. Короткий *S*-аллель встречался чаще, чем в контрольной группе, во всех трех выборках пациентов с депрессивной симптоматикой: 24.5% у пациентов с ДЭ, 23.2% у пациентов с РД, 28.5% у пациентов с СТДР и 16.6% в контрольной группе. Была выявлена ассоциация локуса *SLC6A3* 40 пн VNTR со смешанным тревожным и депрессивным расстройством, отличия наблюдались в распределении как аллелей ($p = 0.005$), так и генотипов

($p = 0.025$). У пациентов с СТДР редкий *S*-аллель встречался чаще, чем в контрольной группе. Наличие хотя бы одного *S*-аллеля было связано с риском развития заболевания, ОШ составило 3.93 и 1.63 для *SS*- и *LS*-генотипов соответственно и 0.48 для генотипа *LL*. Хотя в выборках пациентов с ДЭ и РД *S*-аллель также встречался чаще по сравнению с контрольной группой, эти различия не были статистически значимыми после поправки на множественные сравнения (табл. 1).

По локусу *DRD4* 48 пн VNTR наиболее распространены аллели с двумя, четырьмя и семью повторами. В наших выборках присутствовали носители аллелей с числом повторов от 2 до 10. Практически все аллели были представлены во всех выборках с приблизительно одинаковой частотой, аллель с десятью повторами встречался только в контрольной группе, аллель с девятью повторами отсутствовал в выборке пациентов с СТДР. Аллели *2R*, *4R*, *7R* встречались в изученных выборках со следующими частотами: 7, 71 и 14% в контроле, 6, 71 и 14% у пациентов с ДЭ, 9, 68 и 16% у пациентов с РД, 10, 67 и 16% у пациентов с СТДР соответственно. Для проверки взаимосвязи между длиной локуса *DRD4* 48 пн VNTR и риском развития депрессии мы классифицировали пациентов как носителей длинного (*L*) аллеля с семью и более повторами и короткого (*S*) аллеля с шестью и менее повторами. Распределение аллелей *S* и *L* во всех изученных выборках было примерно одинаковым (табл. 2). Подробные данные о распределении всех аллелей, включая редкие, и генотипов локусов *SLC6A3* 40 пн VNTR и *DRD4* 48 пн VNTR в наших выборках даны в Приложении (табл. П.1).

Таблица 2. Частоты распределения аллелей и генотипов локуса *DRD4* 48 пн VNTR

Выборка, показатель	Генотипы, <i>n</i> (%)			Аллели, <i>n</i> (%)	
	<i>SS</i>	<i>LS</i>	<i>LS</i>	<i>S</i>	<i>L</i>
Контрольная группа	114 (71.7)	41 (25.8)	4 (2.5)	269 (84.6)	49 (15.4)
ДЭ	77 (71.3)	29 (26.9)	2 (1.9)	183 (84.7)	33 (15.3)
χ^2 (<i>p</i> -value)	0.155 (0.925)			<0.001 (0.967)	
ОШ, 95% ДИ	1, 0.58–1.72	1.06, 0.61–1.84	0.73, 0.13–4.06	0.99, 0.61–1.6	
РД	100 (67.1)	44 (29.5)	5 (3.4)	244 (81.9)	54 (18.1)
χ^2 (<i>p</i> -value)	0.81 (0.667)			0.81 (0.612)	
ОШ, 95% ДИ	0.81, 0.49–1.31	1.21, 0.73–1.99	1.38, 0.36–5.24	1.22, 0.79–1.86	
СТДР	67 (68.4)	29 (29.6)	2 (2)	163 (83.2)	33 (16.8)
χ^2 (<i>p</i> -value)	0.48 (0.811)			0.18 (0.668)	
ОШ, 95% ДИ	0.85, 0.49–1.48	1.21, 0.69–2.12	0.81, 0.14–4.49	1.11, 0.69–1.8	

Примечание. *L*-аллель содержит ≥ 7 повторов, *S*-аллель содержит < 7 повторов.

Таблица 3. Частоты распределения аллелей и генотипов локуса *DRD4* 120 пн VNTR

Выборка, показатель	Генотипы, <i>n</i> (%)			Аллели, <i>n</i> (%)	
	<i>LL</i>	<i>LS</i>	<i>SS</i>	<i>L</i>	<i>S</i>
Контрольная группа	116 (71.2)	41 (25.1)	6 (3.7)	273 (83.7)	53 (16.3)
ДЭ	81 (75)	26 (24.1)	1 (0.9)	188 (87)	28 (13)
χ^2 (<i>p</i> -value)	2.07 (0.6)			1.11 (0.487)	
ОШ, 95% ДИ	1.22, 0.7–2.11	0.94, 0.54–1.66	0.24, 0.03–2.06	0.77, 0.47–1.26	
РД	116 (77.9)	33 (22.1)	0	265 (88.9)	33 (11.1)
χ^2 (<i>p</i> -value)	6.25 (0.199)			3.52 (0.153)	
ОШ, 95% ДИ	1.42, 0.85–2.38	0.85, 0.5–1.43	0.08, 0–1.45	0.64, 0.4–1.02	
СТДР	63 (63)	34 (34)	3 (3)	160 (60)	40 (20)
χ^2 (<i>p</i> -value)	2.39 (0.755)			1.19 (0.653)	
ОШ, 95% ДИ	0.69, 0.4–1.17	1.53, 0.89–2.64	0.81, 0.2–3.31	1.29, 0.82–2.03	

По локусам *DRD4* VNTR 120 пн, *DRD2* rs1800497 и *COMT* rs4680 различий в распределении частот аллелей и генотипов выявлено не было (табл. 3–5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данной работы было выявить генетические факторы риска для разных заболеваний с депрессивной симптоматикой, различающихся по особенностям течения (депрессивный эпизод и рекуррентная депрессия) и преобладающим симптомам (смешанное тревожное и депрессивное расстройство). Все исследованные выборки были гомогенны по этническому происхожде-

нию, а также сопоставимы по возрасту и соотношению полов участников. Было изучено пять локусов четырех генов дофаминергической системы.

Наше исследование подтвердило ассоциацию локуса *SLC6A3* 40 пн VNTR только со смешанным тревожным и депрессивным расстройством (табл. 1). Хотя во всех трех выборках пациентов с депрессивными симптомами аллель с девятью и менее повторами встречается чаще, чем в контрольной группе, только у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством эти различия были статистически значимыми. Ранее было показано, что экспрессия аллеля *9R* снижена на 50% по сравнению с аллелем *10R* [6].

Таблица 4. Частоты распределения аллелей и генотипов локуса *DRD2* rs1800497

Выборка, показатель	Генотипы, <i>n</i> (%)			Аллели, <i>n</i> (%)	
	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>
Контрольная группа	95 (58.3)	63 (38.6)	5 (3.1)	253 (77.6)	73 (22.4)
ДЭ	72 (66.7)	34 (31.5)	2 (1.9)	178 (82.4)	38 (17.6)
χ^2 (<i>p</i> -value)	2.04 (0.6)			1.84 (0.438)	
ОШ, 95% ДИ	1.43, 0.86–2.38	0.73, 0.44–1.22	0.6, 0.11–3.13	0.74, 0.49–1.14	
РД	96 (64.4)	45 (30.2)	8 (5.4)	237 (79.5)	61 (20.5)
χ^2 (<i>p</i> -value)	3.08 (0.358)			0.34 (0.672)	
ОШ, 95% ДИ	1.3, 0.82–2.05	0.69, 0.43–1.1	1.79, 0.57–5.61	0.89, 0.61–1.31	
СТДР	64 (64)	33 (33)	3 (3.1)	161 (80.5)	39 (19.5)
χ^2 (<i>p</i> -value)	0.88 (0.644)			0.62 (0.432)	
ОШ, 95% ДИ	1.27, 0.76–2.13	0.78, 0.46–1.32	0.97, 0.23–4.15	0.84, 0.54–1.3	

Таблица 5. Частоты распределения аллелей и генотипов локуса *COMT* rs4680

Выборка, показатель	Генотипы, <i>n</i> (%)			Аллели, <i>n</i> (%)	
	<i>AA (Met/Met)</i>	<i>GA (Val/Met)</i>	<i>GG (Val/Val)</i>	<i>A (Met)</i>	<i>G (Val)</i>
Контрольная группа	48 (29.4)	78 (47.9)	37 (22.7)	174 (53.4)	152 (46.6)
ДЭ	34 (31.5)	46 (42.6)	28 (25.9)	114 (52.8)	102 (47.2)
χ^2 (<i>p</i> -value)	0.76 (0.853)			0.02 (0.967)	
ОШ, 95% ДИ	1.1, 0.65–1.87	0.81, 0.49–1.32	1.19, 0.68–2.1	1.02, 0.73–1.45	
РД	37 (24.8)	80 (53.7)	32 (21.5)	154 (41.7)	144 (48.3)
χ^2 (<i>p</i> -value)	1.18 (0.667)			0.18 (0.672)	
ОШ, 95% ДИ	0.79, 0.48–1.31	1.26, 0.81–1.97	0.93, 0.55–1.59	1.07, 0.78–1.47	
СТДР	26 (26)	49 (49)	25 (25)	101 (50.5)	99 (49.5)
χ^2 (<i>p</i> -value)	0.42 (0.811)			0.41 (0.522)	
ОШ, 95% ДИ	0.84, 0.48–1.47	1.05, 0.64–1.72	1.13, 0.63–2.03	1.12, 0.79–1.6	

Возможно, дефицит транспортера дофамина и, следовательно, усиленная дофаминовая передача увеличивают риск смешанного тревожного и депрессивного расстройства.

Локус *DRD4* 120 пн VNTR был изучен ранее у пациентов с большим депрессивным расстройством. *L*-аллель и *LL*-генотип встречались у пациентов чаще, чем в контрольной группе [11]. На российской выборке эти результаты подтвердить не удалось. Ни на одной из выборок нам не удалось подтвердить показанную ранее ассоциацию между локусами *DRD2* rs1800497 и *DRD4* 48 пн

VNTR и депрессивным расстройством [10, 13, 14]. Наши результаты, показывающие отсутствие влияния локуса *COMT* rs4680 на риск депрессии, согласуются с данными метаанализа [16].

Требуются дополнительные исследования, чтобы определить как изученные локусы влияют на тяжесть симптомов депрессии и тревоги у пациентов с разными заболеваниями, для которых характерны выраженные симптомы депрессии.

Работа была выполнена на базе Центра коллективного пользования Институтом биологии гена Российской академии наук при поддержке

Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов локусов *SLC6A3* 40 пн VNTR и *DRD4* 48 пн VNTR в изученных выборках

Генотипы, аллели	Контроль		Депрессивный эпизод		Рекуррентная депрессия		Смешанное тревожное и депр. расстр.	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>SLC6A3</i> 40 пн VNTR								
10/10	109	0.67	61	0.56	84	0.56	51	0.51
9/10	45	0.28	40	0.37	58	0.39	38	0.38
9/9	3	0.02	6	0.06	5	0.03	9	0.09
10/11	4	0.02	0	0.00	0	0.00	0	0.00
6/6	1	0.01	0	0.00	0	0.00	0	0.00
8/10	1	0.01	0	0.00	0	0.00	1	0.01
9/11	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
10/12	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.01
3/10	0	0.00	1	0.01	0	0.00	0	0.00
7/10	0	0.00	0	0.00	1	0.01	0	0.00
10/13	0	0.00	0	0.00	1	0.01	0	0.00
3	0	0.00	1	0.00	0	0.00	0	0.00
6	2	0.01	0	0.00	0	0.00	0	0.00
7	0	0.00	0	0.00	1	0.00	0	0.00
8	1	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.01
9	51	0.16	52	0.24	68	0.23	56	0.28
10	268	0.82	163	0.75	228	0.77	142	0.71
11	4	0.01	0	0.00	0	0.00	0	0.00
12	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.01
13	0	0.00	0	0.00	1	0.00	0	0.00
<i>DRD4</i> 48 пн VNTR								
4/4	82	0.52	53	0.49	71	0.48	41	0.42
4/7	31	0.19	23	0.21	28	0.19	26	0.27
2/4	18	0.11	13	0.12	17	0.11	15	0.15
3/4	7	0.04	7	0.06	7	0.05	3	0.03
7/7	3	0.02	2	0.02	5	0.03	2	0.02
3/7	3	0.02	1	0.01	2	0.01	0	0.00
4/5	3	0.02	2	0.02	3	0.02	2	0.02
4/8	2	0.01	2	0.02	6	0.04	2	0.02
5/7	2	0.01	1	0.01	1	0.01	1	0.01
4/6	2	0.01	0	0.00	1	0.01	1	0.01
2/7	1	0.01	1	0.01	6	0.04	0	0.00
2/6	1	0.01	0	0.00	0	0.00	1	0.01
7/10	1	0.01	0	0.00	0	0.00	0	0.00
6/7	1	0.01	0	0.00	0	0.00	0	0.00
5/9	1	0.01	0	0.00	0	0.00	0	0.00
2/3	1	0.01	0	0.00	0	0.00	0	0.00
3/5	0	0.00	2	0.02	0	0.00	2	0.02
4/9	0	0.00	1	0.01	0	0.00	0	0.00
2/2	0	0.00	0	0.00	1	0.01	1	0.01
2/5	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.01
2/9	0	0.00	0	0.00	1	0.01	0	0.00
2	21	0.07	14	0.06	26	0.09	19	0.10
3	11	0.03	10	0.05	9	0.03	5	0.03
4	227	0.71	154	0.71	204	0.68	131	0.67
5	6	0.02	5	0.02	4	0.01	6	0.03
6	4	0.01	0	0.00	1	0.00	2	0.01
7	45	0.14	30	0.14	47	0.16	31	0.16
8	2	0.01	2	0.01	6	0.02	2	0.01
9	1	0.00	1	0.00	1	0.00	0	0.00
10	1	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00

грантов Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) № 19-04-00383, 17-29-02203-ofi-m, 19-015-00380.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национально-го комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Thase M.E.* The multifactorial presentation of depression in acute care // *J. Clin. Psychiatry.* 2013. № 74. Suppl 2. P. 3–8.
<https://doi.org/10.4088/JCP.12084su1c.01>
2. *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>
3. *Miller G.M., Madras B.K.* Polymorphisms in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression // *Mol. Psychiatry.* 2002. V. 7. № 1. P. 44–55.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000921>
4. *Fuke S., Suo S., Takahashi N. et al.* The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression // *Pharmacogenomics J.* 2001. V. 1. № 2. P. 152–156.
<https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500026>
5. *Inoue-Murayama M., Adachia S., Mishima N. et al.* Variation of variable number of tandem repeat sequences in the 3'-untranslated region of primate dopamine transporter genes that affects reporter gene expression // *Neurosci. Lett.* 2002. V. 334. № 3. P. 206–210.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)01125-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)01125-4)
6. *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>
7. *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>
8. *D'Souza U.M., Russa C., Tahiret E. et al.* Functional effects of a tandem duplication polymorphism in the 5'flanking region of the DRD4 gene // *Biol. Psychiatry.* 2004. V. 56. № 9. P. 691–697.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.008>
9. *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>
10. *Lopez Leon S., Croesa 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>
11. *Lai J.H., Zhuab Y.S., Huoet Z.H. et al.* Association study of polymorphisms in the promoter region of DRD4 with schizophrenia, depression, and heroin addiction // *Brain Res.* 2010. № 1359. P. 227–232.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.08.064>
12. *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>
13. *Zou Y.F., Wang F., Fenget 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>
14. *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>
15. *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.
16. *Klein M., Schmoeger M., Kasper S., Schosse A.* 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>
17. *Sukhodolskaya E.M., Fehretdinova D.I., Shibalev D.V. et al.* Polymorphisms of dopamine receptor genes DRD2 and DRD4 in African populations of Hadza and Datoga differing in the level of culturally permitted aggression // *Ann. Hum. Genet.* 2018. V. 82. № 6. P. 407–414.
<https://doi.org/10.1111/ahg.12263>
18. *Fehretdinova D.I., Sukhodolskaya E.M., Shibalev D.V. et al.* Polymorphism of the two genes encoding catecholamine degradation enzymes (COMT and MAOA) in the Hadza and Datoga African ethnic populations // *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* 2018. V. 33. № 3. P. 195–200.
<https://doi.org/10.3103/S0891416818030035>
19. *Суходольская Е.М., Васильев В.А., Шибалев Д.В. и др.* 3'-UTR полиморфизм гена транспортера дофамина у мужчин хадзы и датоба // *Мол. биология.* 2014. V. 48. № 2. P. 295–299.

Influence of Polymorphic Gene Variants of the Dopaminergic System on the Risk of Disorders with Depressive Symptoms

E. I. Rafikova^{a,*}, D. V. Shibalev^a, M. I. Shadrina^b, P. A. Slominsky^b,
A. B. Guekht^c, A. P. Ryskov^a, and V. A. Vasilyev^a

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

^b*Institute of Molecular Genetics of National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, 123182 Russia*

^c*Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry of the Healthcare Department, Moscow, 115419 Russia*

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

Depression is characterized by extremely high clinical heterogeneity. Only a few of the many symptoms of depression may overlap in different people with major depressive disorder. The search for molecular genetic markers of depression often yields conflicting results, which may be due to the heterogeneity of the samples. The aim of this work was to identify genetic risk factors for three diseases characterized by severe depressive symptoms. All participants were of East Slavic origin from Moscow and the regions of Central Russia. The polymorphisms of the genes of the dopamine transporter (*SLC6A3/DAT1*), dopamine receptors (*DRD4* and *DRD2*), and the enzyme catechol-O-methyltransferase (*COMT*) were studied in patients with three diagnoses: depressive episode, recurrent depression, and mixed anxiety and depressive disorder. We observed statistically significant differences in the distribution of alleles for the *SLC6A3 (DAT1)* 40 bp VNTR locus in patients with mixed anxiety and depressive disorder. The short allele (8R and 9R) was more common in patients than in the control group ($p = 0.005$), significant differences were also observed in the distribution of genotypes of this locus ($p = 0.025$). No associations were found between the loci of the dopaminergic system and the risk of depressive episode and recurrent depression.

Keywords: depression, anxiety, *SLC6A3*, *DAT1*, *DRD4*, *DRD2*, *COMT*.