

the oxygen supply to the placenta. In the case of uncomplicated pregnancy, placental vessels are dilated and do not respond to contractile stimuli that ensures smooth regular supply of oxygen and nutrients to the fetus.

Endothelial dysfunction is a universal pathogenetic mechanism of most diseases, as the endothelium not only regulates the vascular tone, but also takes part in the processes of atherogenesis, thrombosis, and provides the protection of the vascular wall the integrity. In addition, the endothelium produces a large number of biologically active substances that affect the tone and vascular angiogenesis, regulate hemostasis, immune and anti-inflammatory response.

The reduction in the synthesis of nitric oxide (NO), which is the main vasodilator, and also is involved in the functioning of various systems of the human body, and in particular, cardiovascular, immune, and endocrine, is considered as a key element of endothelial dysfunction. Nitric oxide is derived from L-arginine under the action of the NO-synthase enzyme. It is the L-arginine – NO system that according to the current views in obstetrics plays a leading vasoregulatory role during the gestation. The presence of endothelial dysfunction in pregnant women with preeclampsia can be due to the low level of substances responsible for vasodilation.

Consequently, obesity in women of child-bearing age is associated with a number of systemic and reproductive problems that leads to a decrease in fertility. Pregnancy and childbirth are complicated by preeclampsia, the threat of abortion, miscarriage and intrauterine damage of the fetus. All this indicates a further need to improve measures aimed at prenatal fetal protection and reducing the frequency of maternal and fetal complications in this group of pregnant women, and states the necessity for early detection of women with an increased risk of placental syndromes (preeclampsia, fetal delay, etc.).

Key words: obesity, pregnancy, endothelial dysfunction, preeclampsia.

*Рецензент – проф. Громова А. М.
Стаття надійшла 10.03.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-40-45

УДК 616.89

Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В.

ГЕНЕТИКА ВЕЛИКОГО ДЕПРЕСИВНОГО РОЗЛАДУ

Полтавський національний педагогічний університет імені В.Г. Короленка (м. Полтава)

berezan74@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР «Актуальні технології спеціальної освіти і соціальної роботи в соціумі» (№ державної реєстрації 0118U004314).

Вступ. Великий депресивний розлад (ВДР; major depressive disorder – MDD), уніполярна депресія, або просто депресія є порушенням функціонування психічної сфери людини. Цей розлад характеризується наявністю протягом двох тижнів п'яти чи більше із перелічених симптомів: пригнічений настрій, втрата зацікавленості та відчуття задоволення, зміна апетиту, безсоння або млявість, збудження або загальмованість, втома, почуття власної неповноцінності або провини (надмірної або недоречної), нездатність зосередитися або нерішучість, нав'язлива безстороння думка про смерть або самогубство. Деякі симптоми ВДР збігаються із симптомами інших ментальних розладів, особливо біполярного розладу та тривожності. На цей час все ще не виявлено чітких біологічних маркерів для констатації наявності захворювання, а дані її етіології обмежені [1]. Дана публікація продовжує нашу серію оглядів з генетики ментальних розладів людини [2-5].

За результатами обстеження ВООЗ середня глобальна поширеність ВДР складає 5%. При цьому спостерігається регіональна варіативність цього показника: в Східній і Південно-Східній Азії та Африці на південь від Сахари він низький, а в Північній і Південній Америці, Північній Африці і деяких європейських країнах – підвищений. Жінки нездужають на депресію в 1,5-2 рази частіше, ніж чоловіки. Депресія більше поширена серед молоді, ніж серед літніх людей [6].

Депресія є захворюванням зі спадковою схильністю і розвивається за наявності генетичної складової під дією певних чинників навколишнього середовища. Результати популяційних обстежень показали, що у родовах відсутня чітка закономірність успадкування ВДР, і він може з'явитися у сім'ї за відсутності в родоводі хворих предків [7]. Крім того, набір та інтенсивність симптомів у різних пацієнтів з депресією надзвичайно варіює, що утруднює визначення чіткої межі між хворими та здоровими особами [8]. Ці особливості ВДР свідчать про те, що не існує певного генетичного фактора, який би визначав наявність чи відсутність захворювання, і схильність до нього детермінується складним комплексом генів, кожен із яких окремо чинить незначний ефект. Успадкованість депресії незначна і складає близько 40% [1]. Таким чином, у розвитку розладу переважне значення мають певні чинники навколишнього середовища – негативні переживання в дитячому віці, несприятливі життєві події тощо. Ризик розвитку депресії може підвищуватися за наявності деяких нементальних хвороб – цукрового діабету, ожиріння, серцево-судинних захворювань.

Мета статті полягає в теоретичному аналізі сучасних генетичних досліджень великого депресивного розладу.

Об'єкт і методи дослідження. Вивчення генетики ВДР здійснювалось шляхом мета-аналізу публікацій сучасних досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення. Для вивчення молекулярно-генетичних механізмів хвороб людини із спадковою схильністю, до яких відносяться і ментальні розлади, використовується чотири методики: виявлення загальногеномних зчеплень,

пошуки кандидатних генів, виявлення загальногеномних асоціацій та ресеквенування [9].

Загальногеномні зчеплення. Виявлення загальногеномних зчеплень (genome-wide linkage) потребує аналізу сотень і навіть тисяч ДНК-маркерів у членів родоходів з двома та більше хворими родичами, щоб переконатися, що ці маркери наявні частіше у хворих, ніж у здорових осіб. Чим сильніший ефект генів та численніша вибірка піддослідних, тим точніше можна визначити локалізацію групи генів схильності, кількість яких може досягати десятків або сотень [9]. Метод зчеплення є досить ефективним навіть у випадку, коли ДНК-маркер в геномі знаходиться на значній відстані від причетного до хвороби варіанта. Проте він краще придатний для дослідження хвороб, спричинюваних невеликою кількістю генетичних варіантів, кожен із яких має значний ефект. За таких умов наявності або відсутності певного варіанта, швидше за все, призведе до наявності чи відсутності хвороби у особи із родоходу високого ризику.

На цей час здійснено ряд загальногеномних пошуків ДНК-маркерів депресії. При цьому були використані родоходи з найбільш високим відносним ризиком захворювання на депресію. Виявлено принаймні три статистично достовірних геномних регіони, причетних до розладу – 3p25-p26 [10], 12q22-q24 [11,12] та 15q25-q26 [13]. Варто наголосити, що в значній частині досліджень зчеплення були помічені також в інших регіонах цих же хромосом і в кількох інших хромосомах, але поки-що вони вважаються не підтвердженими з причини недостатніх обсягів вибірок та різних методологічних підходів до аналізу даних і визначення фенотипу ВДР. Недоліком методики зчеплення є те, що визначається лише певний регіон геному, причетний до розвитку розладу, але залишається невідомим, які конкретні гени є генами ризику та внаслідок яких мутацій.

Кандидатні гени. Виявленню генів, мутації яких можуть спричинити розвиток депресії, може сприяти аналіз дії антидепресантів. Наприклад, якщо антидепресант впливає на хід моноамінної нейротрансмісії, то це означає, що порушена структура одного чи кількох генів, які забезпечують функціонування цієї системи. Припускається, що ключові гени моноамінергічних шляхів за глибокого депресивного розладу мають порушення у вигляді однострункових поліморфізмів (ОНП; single nucleotide polymorphisms, SNPs), які змінюють функціональні властивості кодованих цими генами протеїнів або рівень експресії цих генів. Внаслідок того, що сусідні ОНП часто пов'язані, наявність навіть одного із них передбачає і наявність інших. Таким чином, більшість поширених варіацій гена можна виявити за допомогою маркерних ОНП [9].

Однак, метод пошуку кандидатних генів має суттєві недоліки, бо здатен врахувати лише незначну частину генів, причетних до депресії та інших полігенних захворювань зі спадковою схильністю. Адже за таких розладів кожний окремий ген має незначний ефект або й зовсім не має, внаслідок чого виявити його у більшості випадків неможливо, навіть за умови обсягу вибірки, достатнього для статистичної достовірності. Крім того, все ще бракує достатньо

глибокого розуміння біологічних механізмів патологічного процесу за депресії [14].

Не зважаючи на такі недоліки, дослідники вимушені були користуватися цим методом до розробки досить ефективної технології досліджень загальногеномних асоціацій (ДЗГА; genome-wide association studies, GWAS). Незначну ефективність методу пошуку кандидатних генів ілюструють досить скромні результати кількох сотень досліджень. Так, шляхом мета-аналізу С. Лопес-Леон із колегами [15] було здійснено перевірку 19 генів, визначених у ряді публікацій причетними до ВДР. Проте лише 6 із них виявилися статистично достовірними генами схильності до розладу – *APOE*, *DRD4*, *GNB3*, *MTHFR*, *SLC6A3* та *SLC6A4*. Ф. Боскер із колегами [16] на основі даних Інформаційної Мережі Генетичних Асоціацій (Genetic Association Information Network, GAIN) здійснили статистичну перевірку відібраних 55 генів, які в кількох десятках публікацій визнані причетними до ВДР, із яких підтверджено лише 4 – *C5orf20*, *NPY*, *TNF*, *SLC6A2*. Крім того, автори не заперечують результати досліджень групи Лопес-Леон. Таким чином, на цей час визначено принаймні 10 генів схильності до ВДР. Нижче подаємо їх коротку характеристику за Базою даних про гени людини [17].

Ген *APOE* (19q13.3) кодує фермент аполіпопротеїн Е, який бере участь у транспорті холестерину, у тому числі від гліальних клітин до нейронів мозку. Мутації гена можуть бути причетні до понад 300 захворювань, серед яких захворювання центральної нервової системи, ментальні розлади, порушення обміну речовин, серцево-судинні хвороби, онкопатологія тощо.

Ген *C5orf20*, відомий також як *DCNP1*, або *DCANP1* (5q31.1) кодує навколядерний білок дендритних клітин імунної системи. Дані про причетність цього гена до інших розладів та хвороб відсутні.

Ген *DRD4* (11p15.5) кодує одну із протеїнових субодиниць рецептора дофаміну. Цей рецептор забезпечує нейронний зв'язок у мезолімбічній системі головного мозку, яка регулює емоції та складну поведінку. Мутації гена *DRD4* можуть бути причетні, крім депресії, до понад 40 захворювань, серед яких розлади поведінки, у тому числі синдром дефіциту уваги та гіперактивності, шизофренія, аутизм, біполярний розлад, різні види наркоманії, дисфункції вегетативної нервової системи тощо.

Ген *GNB3* (12p13) кодує субодиницю β-3 протеїну G, який входить до складу плазматичних мембран і бере участь у передачі зовнішніх сигналів від рецепторів до внутрішньоклітинних регуляторних протеїнів. Мутації цього гена причетні, крім депресії, до понад 30 захворювань, у тому числі до шизофренії, біполярного розладу, артеріальної гіпертензії, хвороб серцево-судинної системи, ожиріння, онкопатології тощо.

Ген *MTHFR* (1p36.3) кодує фермент метилентетрагідрофолат-редуктазу, який бере участь у перетворенні непротеїногенної амінокислоти гомоцистеїну в метіонін. Мутації цього гена причетні, крім депресії, до 300 захворювань, у тому числі до шизофренії, біполярного розладу, аутизму, серцево-судинних захворювань, онкопатології тощо.

Ген *NPY* (7p15.3) кодує нейропептид Y, який є активним нейротрансмітером в центральній нервовій

системі і впливає на фізіологічні процеси, серед яких збудливість кори головного мозку, реакція на стрес, споживання їжі, добові ритми та функції серцево-судинної системи. Мутації в цьому гені можуть бути фактором ризику, крім депресії, для понад 70 різних захворювань, серед яких шизофренія, епілепсія, хвороби вегетативної нервової системи, розлади обміну речовин, онкопатологія тощо.

Ген *SLC6A2* (16q12.2) кодує нейромедіатор норадреналіну, який забезпечує зворотний рух цього гормону через пресинаптичну мембрану після того, як минула стресова ситуація. Мутації в цьому гені можуть бути фактором ризику, крім депресії, для 16 захворювань, серед яких синдром дефіциту уваги та гіперактивності, шизофренія, аутизм, тривожність, наркоманія тощо.

Ген *SLC6A3* (5p15.3) кодує транспортер дофаміну, який забезпечує зворотний рух цього нейромедіатора через пресинаптичну мембрану, чим припиняє його дію. Мутації в цьому гені можуть бути фактором ризику, крім депресії, для понад 60 захворювань, серед яких синдром дефіциту уваги та гіперактивності, шизофренія, біполярний розлад, аутизм, тривожність, наркоманія тощо.

Ген *SLC6A4* (17q11.2) кодує білок-транспортер серотоніну, який здійснює припинення дії цього нейромедіатора через зворотний рух його із синаптичної щілини в нейрон. Мутації в цьому гені можуть бути фактором ризику, крім депресії, майже для 90 захворювань, серед яких шизофренія, синдром дефіциту уваги та гіперактивності, аутизм, біполярний розлад, тривожність, наркоманія залежність тощо.

Ген *TNF* (6p21.3) кодує пептид цитокін, який визначає життєздатність клітин через їх стимуляцію або пригнічення, забезпечує їх диференціацію, функціональну активність та розпад, бере участь в узгодженні діяльності нервової, ендокринної та імунної систем. Мутації гена *DRD4* можуть бути причетні, крім депресії, до понад 1180 захворювань, серед яких шизофренія, біполярний розлад, хвороби центральної нервової системи, автоімунні та онкологічні захворювання, протозоознози тощо.

Загальногеномні асоціації. У вивченні депресивних розладів широкого поширення, починаючи з 2008 р., набула технологія дослідження загальногеномних асоціацій (ДЗГА; genome-wide association studies, GWAS) [18]. Ця технологія дає змогу здійснювати неупереджене дослідження мінливості ДНК в масштабах всього геному без прив'язки до конкретних генів, гіпотетично причетних до захворювання. Крім того, вона дозволяє використовувати для аналізу достатньо великі вибірки обстежуваних осіб для забезпечення статистичної достовірності результатів. Оскільки більшість варіацій послідовностей основ ДНК в геномі людини є результатом тривалої еволюції, припускається, що ряд найбільше поширених складних захворювань має полігенну природу і визначається певною, несприятливою комбінацією цих загальних варіацій генів. Технологія ДЗГА, на підставі обстеження сотень і тисяч осіб з використанням контрольних вибірок, дають змогу виявити в геномі людини найбільш поширені порушення структури ДНК у вигляді однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП), яких нараховується близько 1 млн. і які мо-

жуть бути причетні до різноманітних захворювань. Більшість ОНП має незначний ефект.

Уперше про достовірний факт причетності ОНП до ВДР повідомили у 2012 р. М.А. Колі з колегами, які виявили ОНП з рецесивним ефектом у гені *SLC6A15* (12q21.31) [19]. Цей ген кодує поліпептид, який бере участь у транспортуванні нейтральних амінокислот. Внаслідок мутації знижується експресія гена в гіпокампі головного мозку, що призводить до порушення цілісності нейронів та зменшення обсягу гіпокампа, що може стати фактором ризику депресія та нейроніту.

У 2012 році Консорціум із психіатричних ДЗГА (Psychiatric GWAS Consortium) опублікував результати мега-аналізу ВДР, який охопив 9240 випадків розладу та 9519 контрольних осіб 9 різних досліджень [20]. Мега-аналіз полягає у виявленні статистичної достовірності кореляції фенотипу з генотипом на основі аналізу даних численних досліджень за допомогою спеціальних комп'ютерних програм. Дослідницька група Консорціуму виявила, що за даними деяких окремих досліджень показана причетність до депресії ОНП в генах *CN1H4*, *NVL*, *WDR26*, *C3orf70* та *EHADH*, але аналіз об'єднаної вибірки ці факти не підтвердив.

В іншому об'ємному дослідженні [21] був здійснений мета-аналіз (простий статистичний аналіз об'єднаних результатів кількох досліджень) загальної вибірки близько 20 популяційних обстежень ВДР обсягом понад 50 тис. осіб з метою пошуку ОНП, причетних до ВДР. Було виявлено лише два статистично достовірних таких ОНП – в гені *GPHN* та в некодуючому регіоні 5q21. Регіон 5q21 знаходиться поряд із геном *NUDT12*, який раніше не був помічений у причетності до будь-яких захворювань або розладів. У багатьох біохімічних реакціях у клітинах, в якості субстратів, кофакторів або ефекторів, беруть участь нуклеотиди. Ген *NUDT12* кодує білок, який разом із продуктами інших подібних генів, регулює концентрацію окремих нуклеотидів та їх співвідношення залежно від обставин. Мутації в ньому не помічені в причетності до інших захворювань, крім депресії. Ген *GPHN* (14q23.3) кодує фермент, який приєднує гальмівні рецептори нейромедіаторів до постсинаптичного цитоскелету. Мутації в цьому гені можуть бути фактором ризику, крім депресії, для 18 захворювань, серед яких аутизм, епілепсія, шизофренія, гіперексплексія тощо.

Технологія ДЗГА також здатна ідентифікувати делеції та дуплікації фрагментів ДНК різної довжини, які дістали назву «однонуклеотидний варіант» (ОНВ; single nucleotide variant, SNV), «дрібна інсерція/делеція» (Ін/Дел; small insertion/deletion, In/Del) та «зміна кількості копій» (ЗКК; copy number variation, CNV). ОНВ спричинюється інсерцією/делецією одного нуклеотиду. Дрібні ІнДел охоплюють незначну кількість нуклеотидів – від кількох до 50, а ЗКК трапляються внаслідок делецій чи дуплікацій, які можуть охопити кілька генів, один ген або трапитися в межах окремого гена. Найбільш поширеними в геномі людини виявляються ЗКК, які в деяких випадках можуть спричинити розвиток захворювання [9].

Уперше причетна до депресії ЗКК була виявлена Дж. Глеснер із колегами на основі повного сканування геномів 1,7 тис. пацієнтів із ознаками розладу та

4,5 тис. здорових осіб контролю. Це була дуплікація розміром 646 kb в регіоні 15q35.1, яка охоплювала ген *SLIT3* [22]. Ген *SLIT3* кодує білок, який бере участь у міграції клітин. Дуплікація гена може бути фактором ризику, крім депресії, для 11 захворювань, серед яких шизофренія, артрит, псоріаз тощо.

Пізніше були виявлені 4 типи ЗКК, причетні до ризику розвитку депресії. Це мікроделеції в регіонах 7p21.3 та 18p11.32, мікродуплікації в регіоні 15q26.3 та комбінація делецій і дуплікацій в регіоні 16p11.2 [23]. У регіоні 16p11.2 виявлено також ОНП, який причетний до депресії. Дрібні делеції/дуплікації в регіоні 16p11.2 є найбільш перспективними ЗКК, оскільки вони впливають на гени, які можуть бути причетні до інших психіатричних розладів.

Ресеквенування. Звичайно до поширених розладів причетні також і рідкісні генетичні варіанти, у тому числі нові мутації генів. Це можуть бути численні рідкісні зміни послідовності основ ДНК, які впливають на функції окремих генів або на шляхи взаємодії групи генів. Такі генетичні варіанти можна виявити за допомогою технології ресеквенування, тобто визначення послідовності основ ДНК кандидатних або достовірних генів, певних регіонів геному або всього геному. Якщо певні рідкісні варіанти наявні у геномі хворих осіб в більшій кількості, ніж у здорових, це буде свідчити про те, що вони причетні до розвитку захворювання. Технології ресеквенування дозволяють здійснювати масштабні дослідження генетичних варіацій на рівні великої кількості окремих осіб з метою виявлення в одних і тих же генах схильності до хвороби численних різних рідкісних варіантів, кожен із яких зустрічається в дуже небагатьох осіб у популяції або тільки в одній людині і може збільшити ризик захворювання [9].

Перша публікація результатів ресеквенування одного із кандидатних генів депресії з'явилася у 2009 р. [24]. Х. Лісінію з колегами обстежили регіон 11-ої хромосоми з геном *BDNF* (11p14.1) у понад 500 хворих і здорових осіб. Цей ген кодує нейротрофний фактор мозку – білок, який стимулює і підтримує розвиток нейронів. У гені *BDNF* дослідники ідентифікували 83 нових ОНП, 6 із яких виявилися причетними до ВДР. Мутації в цьому гені спричиняють ризик розвитку, крім ВДР, понад 250 захворювань, серед яких біполярний розлад, шизофренія, аутизм, епілепсія, наркоманія, онкопатологія тощо.

На цей час різними авторами здійснено ресеквенування кількох кандидатних генів ВДР – *AANAT*, *FKBP5*, *PCLO*, *GRM7*, *SLC6A4* та *LIPG*.

У гені *AANAT* (17q25.1) було ідентифіковано 17 ОНП, із яких 13 виявилися новими [25]. Два із цих поліморфізмів розташовані у промоторі гена і показали достовірний зв'язок із ВДР. Ген *AANAT* кодує ключовий фермент мелатонінового шляху, який бере участь у циркадних коливаннях рівня мелатоніну. Мутації гена можуть спричиняти, крім депресії,

ризик 6 захворювань, у тому числі розладів сну, церебральної ішемії тощо.

У гені *FKBP5* (6p21.31) виявили 657 ОНП, із яких 362 були до цього невідомими [26]. Ці поліморфізми впливають на експресію гена та на процес його транскрипції. Ген *FKBP5* кодує білок, який відіграє важливу роль в регуляції діяльності імунної системи та основних клітинних процесів, і виявився причетним, крім депресії, до 31 хвороби, серед яких біполярний розлад, шизофренія, синдром тривожності, пухлини тощо.

У генах *PCLO*, *GRM7* та *SLC6A4* виявлено значну кількість добре відомих поширених ОНП. Новий, несинонімічний ОНП був знайдений лише в гені *SLC6A4*, але його причетність до депресії виявилася статистично недостовірною [27]. Ген *PCLO* (7q11.23-q11.30) кодує білок *Piccolo*, який знаходиться в пресинаптичній активній зоні і бере участь у підготовці нейромедіаторних везикул та їх виходу в синаптичну щілину. Крім ВДР він пов'язаний із 11 захворюваннями, серед яких біполярний розлад, понтоцереблярна гіоплазія тощо. Ген *GRM7* (3p26-p25) кодує білок *mGluR7* – рецептор метаболічного глутамату, який уповільнює вивільнення нейромедіаторів і збудливість нейронів. Цей білок у значній кількості виявлений у мигдалеподібному тілі та гіпокампі, які відіграють вирішальну роль в зменшенні тривожності та пригніченості. Ген *GRM7* вважається причетним, крім депресії, ще до 4 захворювань – дефіциту уваги та гіперактивності, біполярного розладу, шизофренії та фронтотемпоральної деменції. Ген *SLC6A4* охарактеризований вище.

У гені *LIPG* (18q21.1) виявлено ОНП у вигляді місенс-мутації *Asn396Ser*, яка достовірно пов'язана із депресивними симптомами [28]. Припускається, що ген *LIPG* кодує фермент, який бере участь у синтезі стероїдів, холестерину та у метаболічних процесах гормонів щитоподібної залози. Мутації в ньому причетні, крім депресії, до 8 захворювань, серед яких ожиріння, атеросклероз, рак молочної залози та інші.

Висновки. Великий депресивний розлад (ВДР) є досить поширеним психіатричним захворюванням людини зі спадковою схильністю, яка визначається складним комплексом генів, кожен із яких окремо чинить незначний ефект. На цей час виявлено 3 хромосомні регіони та 10 генів, мутації в яких можуть спричинити ризик розвитку депресії. Крім того, ідентифіковано 13 ОНП та 5 ЗКК, причетних до ВДР. Однак необхідно визнати, що все ще мало відомо про генетичні основи схильності до великого депресивного розладу. Дослідження цих основ стримується відсутністю достатньо глибоких знань про ключові ланки складного плетива нейрофізіологічних процесів та біологічні шляхи розвитку депресії.

Перспективи подальших досліджень. У плані наступних розвідок – дослідження генетики інтелектуальної недостатності.

Література

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. p. 160-8.
2. Pomohaibo VM, Berezan OI, Petrushov AV. Henetyka bipoliarnoho rozladu. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2018;4,2(147):62-5. [in Ukrainian].
3. Pomohaibo VM, Berezan OI, Petrushov AV. Henetyka rozladiv autystychnoho spektru. Svit medytsyny ta biolohii. 2017;1(59):208-12. [in Ukrainian].

- Pomohaibo VM, Berezan OI, Petrushov AV. Henetyka syndromu defitsytu uvahy z hiperaktyvnistiu. Psykholohiia i osobystist. 2018;1(13):171-82. [in Ukrainian].
- Pomohaibo VM, Berezan OI, Petrushov AV. Shyzofreniia: poshuky henetychnykh faktoriv ryzyku. Psykholohiia i osobystist. 2019;1(15):241-52. [in Ukrainian].
- Markkula N. Prevalence, predictors and prognosis of depressive disorders in the general population [dissertation]. Helsinki: University of Helsinki; 2016. 128 p.
- Talati A, Weissman MM, Hamilton SP. Using the high-risk family design to identify biomarkers for major depression. Phil. Trans. R. Soc. B. 2013 Jan 29;368(1615):1-10.
- Fried EI. Problematic assumptions have slowed down depression research: why symptoms, not syndromes are the way forward. Front. Psychol. 2015 Mar 23;6(309):1-11.
- Levinson DF. Genetics of major depression. In: Handbook of depression. 2nd ed. Eds. Gotlib IH, Hammen CL. N.Y.: The Guilford Press; 2009. p. 165-86.
- Pergadia ML, Glowinski AL, Wray NR, Agrawal A, Saccone SF, Loukola A, et al. A 3p26-3p25 genetic linkage finding for DSM-IV major depression in heavy smoking families. Am. J. Psychiatry. 2011 Aug 1;168(8):848-52.
- Abkevich V, Camp EJ, Hensel CH, Neff CH, Russell DL, Hughes DC, et al. Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23.2. Am. J. Hum. Genet. 2003 Nov 5;73(6):1271-81.
- McGuffin P, Knight J, Breen G. Whole genome linkage scan of recurrent depressive disorder from the depression network study. Hum. Mol. Genet. 2005 Oct 3;14(22):3337-45.
- Holmans P, Weissman MM, Zubenko GS, Scheftner WA, Crowe RR, DePaulo JR, et al. Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): final genome scan report. Am. J. Psychiatry. 2007 Feb 1;164(2):248-58.
- Shyn SI, Hamilton SP. The genetics of major depression: moving beyond the monoamine hypothesis. Psychiatr. Clin. North Am. 2010 Mar;33(1):125-40.
- López-León S, Janssens AC, González-Zuloeta Ladd M, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA, et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. Mol. Psychiatry. 2008 Oct 16;13(8):772-85.
- Bosker FJ, Hartman CA, Nolte IM, Prins BP, Terpstra P, Posthuma D. Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. Mol. Psychiatry. 2010 Mar 30;16(5):516-32.
- Human Gene Database [Internet]. 2017 [updated 2017 June 15] Available from: <http://www.genecards.org>; <http://www.malacards.org>
- Sullivan PF, de Geus EJ, Willemsen G, James MR, Smit LH, Zandbelt T, et al. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. Mol. Psych. 2008 Dec 9;14(4):359-75.
- Kohli MA, Lucae S, Saemann PG, Schmidt MV, Demirkan A, Hek K, et al. The neuronal transporter gene SLC6A15 confers risk to major depression. Neuron. 2011 Apr 28;70(2):252-65.
- Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. Psychiatry. 2012 Apr 3;18(4):497-511.
- Hek K, Demirkan A, Lahti J, Terracciano A, Teumer A, Cornelis MC, et al. A genome-wide association study of depressive symptoms. Biol. Psychiatry. 2013 Sep 12;73:667-78.
- Glessner JT, Wang K, Sleiman PM, Zhang H, Kim CE, Flory JH, et al. Duplication of the SLIT3 locus on 5q35.1 predisposes to major depressive disorder. PLoS One. 2010 Dec 1;5(12):e15463.
- Degenhardt F, Priebe L, Herms S, Mattheisen M, Mühleisen TW, Meier S, et al. Association between copy number variants in 16p11.2 and major depressive disorder in a German case-control sample. Am. J. Med. Genet. Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2012 Jan 24;159B(3):263-73.
- Licinio J, Dong Ch, Wong M-L. Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response. Arch. Gen. Psychiatry. 2009 May;66(5):488-97.
- Soria V, Martínez-Amorós E, Escaramís G, Valero J, Crespo JM, Gutiérrez-Zotes A, et al. Resequencing and association analysis of arylalkylamine N-acetyltransferase (AANAT) gene and its contribution to major depression susceptibility. J. Pineal Res. 2010 Feb 25;49(1):35-44.
- Ellsworth KA, Moon I, Eckloff BW, Fridley BL, Jenkins GD, Batzler A, et al. FKBP5 genetic variation: association with selective serotonin reuptake inhibitor treatment outcomes in major depressive disorder. Pharmacogenet. Genomics. 2013 Mar;23(3):156-66.
- Verbeek EC, Bevova MR, Bochdanovits Z, Rizzu P, Bakker IMC, Uithuisje E, et al. Resequencing three candidate genes for major depressive disorder in a Dutch cohort. PLoS ONE. 2013 Nov 21;8(11):e79921.
- Amin N, Jovanova O, Adams HH, Dehghan A, Kavousi M, Vernooij MW, et al. Exome-sequencing in a large population-based study reveals a rare Asn396Ser variant in the LIPG gene associated with depressive symptoms. Mol. Psychiatry. 2017 Apr;22(4):537-43.

ГЕНЕТИКА ВЕЛИКОГО ДЕПРЕСИВНОГО РОЗЛАДУ

Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В.

Резюме. Великий депресивний розлад є досить поширеним психіатричним захворюванням зі спадковою схильністю і розвивається за наявності генетичної складової під дією певних чинників навколишнього середовища. Схильність до депресії визначається складним комплексом генів, кожен із яких окремо чинить незначний ефект. Крім того, набір та інтенсивність симптомів у різних пацієнтів з депресією надзвичайно варіює, що утруднює визначення чіткої межі між хворими та здоровими особами. На цей час виявлено 3 геномних регіони (3p25-p26, 12q22-q24 та 15q25-q26) та 10 генів (*APOE*, *C5orf20*, *DRD4*, *GNB3*, *MTHFR*, *NPY*, *SLC6A2*, *SLC6A3*, *SLC6A4* та *TNF*), причетні до депресії. Необхідно визнати, що все ще мало відомо про генетичні основи схильності до великого депресивного розладу. Дослідження цих основ стримується відсутністю достатньо глибоких знань про ключові ланки складного плетива нейрофізіологічних процесів та біологічні шляхи розвитку депресії.

Ключові слова: депресивний розлад, спадкова схильність, зчеплення, кандидатні гени, загальногеномні асоціації, ресеквенування, однострункові поліморфізми, однострункові варіанти, дрібні інсерції/делеції, зміни кількості копій.

ГЕНЕТИКА БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА

Помогайбо В. М., Березан А. И., Петрушов А. В.

Резюме. Большое депрессивное расстройство является весьма распространенным психиатрическим заболеванием с наследственной склонностью, которое развивается при наличии генетической составляющей под действием определенных факторов окружающей среды. Склонность к депрессии определяется сложным комплексом генов, каждый из которых отдельно имеет незначительный эффект. Кроме того, набор и

интенсивность симптомов у разных пациентов чрезвычайно варьирует, что усложняет определение четкой границы меж больными и здоровыми. К настоящему времени выявлено 3 геномных региона (3p25-p26, 12q22-q24 та 15q25-q26) и 10 генов (*APOE*, *C5orf20*, *DRD4*, *GNB3*, *MTHFR*, *NPY*, *SLC6A2*, *SLC6A3*, *SLC6A4* та *TNF*), связанных с депрессией. Следует признать, что до сих пор мало известно о генетических основах склонности к большому депрессивному расстройству, исследование которых сдерживается отсутствием достаточно глубоких знаний о ключевых звеньях сложной сети нейрофизиологических процессов и биологических путях развития депрессии.

Ключевые слова: депрессивное расстройство, наследственная склонность, сцепление, кандидатные гены, общегеномные ассоциации, ресеквенирование, однонуклеотидные полиморфизмы, однонуклеотидные варианты, мелкие инсерции/делеции, изменение количества копий.

GENETICS OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

Помогайбо В. М., Бережан О. І., Петрушов А. В.

Abstract. Major depressive disorder (MDD) is prevalent psychiatric disease with hereditary liability. It develops as a interaction result of genetic components and certain environmental factors. According to the results of the WHO investigation, the average global prevalence of major depressive disorder is 5%. There is a regional variation of this index, so that low prevalence is found in East and South-East Asia and sub-Saharan Africa, whereas higher prevalence is found in North and South America, North Africa and some European countries. Women have 1.5-2.0 times risk of developing depression compared with men. Depression is more common among young people than among old people. The results of population study show that in family generations there is not clear pattern of inheritance of major depressive disorder, and it may appear in the family even when ancestral patients in the pedigree are absent. The depression inheritance is negligible and is about 40%. Thus, in the disorder development certain environmental factors are predominant: negative experiences in childhood, adverse life events, etc. The risk of developing depression may be increased in a presence of some nonmental diseases – diabetes, obesity, and cardiovascular disease.

The liability to depression is determined by a complex set of genes, each of which separately has a little effect. In addition, the set and the intensity of symptom expressions of different patients with major depression are varied extremely, making it difficult to determine the clear boundary between disorder and health. To study molecular-genetic mechanisms of MDD four methods are used: genome-wide linkage analysis, selection of candidate genes, genome-wide association studies, and resequencing. These methods allowed to identify 3 genomic regions (3p25-p26, 12q22-q24, 15q25-q26) and 10 genes (*APOE*, *C5orf20*, *DRD4*, *GNB3*, *MTHFR*, *NPV*, *SLC6A2*, *SLC6A3*, *SLC6A4*, *TNF*) that were associated with depression. Among the candidate genes, three genes associated with stress responses to be most attracted: *DRD4*, *NPY*, and *SLC6A2*. The *DRD4* gene (11p15.5) encodes one in protein subunits of the dopamine receptor. This receptor participates in regulation of emotion and complex behavior. The *NPY* gene (7p15.3) encodes a neuropeptide Y, which is an active neurotransmitter in the central nervous system, and has an effect on cortical excitability, stress response, dietary, daily rhythms, and cardiovascular function. The *SLC6A2* gene (16q12.2) encodes a noradrenaline neurotransmitter, which provides a reverse movement of this hormone through the presynaptic membrane after the stressful period passed.

The method of genome-wide association allows to detect such damages of genome-wide DNA as these: single nucleotide polymorphisms (SNPs), single nucleotide variants (SNVs), small insertions/deletions (In/Del) and copy number variations (CNVs), part of which may be associated with depression. There were identified 4 SNPs: in the genes *SLC6A15* and *GPHN*, in the region 16p11.2 and in the 5q21 noncoding region, which resides with the closest gene *NUDT12*, and 5 CNVs in the regions 7p21.3, 15q26.3, 15q35.1, 16p11.2 and 18p11.32. Due to resequencing it was determined the association of MDD with a number of SNPs – 6 in the gene *BDNF*, 2 in the gene *AANAT* and 1 in the gene *LIPG*. The *BDNF* gene (11p14.1) is related to the development of the central nervous system. It encodes the neurotrophic brain factor – a protein that stimulates and supports neurons development. The product of the *AANAT* gene (17q25.1) is involved in sleep regulation, as a key enzyme of the melatonin pathway.

It is necessary to admit that we known about the genetic bases of liability to MDD still not enough. The study of these bases is restrained by lack of sufficient knowledge of the main links of complex network of neurophysiologic processes and biological pathway of MDD development.

Key words: depressive disorder, hereditary liability, linkage, candidate genes, genome-wide association, resequencing, single nucleotide polymorphisms, single nucleotide variants, small insertions/deletions, copy number variations.

Рецензент – проф. Скрипніков А. М.

Стаття надійшла 04.03.2019 року