
Обзоры литературы



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2020-4-78-84>

УДК 616.89-008.454:159.922(001.8)

Е.А. Вавилова, Е.В. Солодкая, **И.П. Логинов**

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СЕРОТОНИНЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕПРЕССИЙ И СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

В патогенезе депрессивных расстройств и суицидального поведения важная роль принадлежит не только микро- и макросоциальным факторам, но и по современным данным значительную роль играет патология генов, кодирующих нейрхимические структуры центральной нервной системы.

Наиболее изученными генами, с которыми связана тревожно-депрессивная симптоматика и суицидальность, являются гены серотонинэргической системы – так называемые транспортеры серотонина: 5-HTT (SLC6A4), 5-HTR2A, 2A (HTR2A), 2C (HTR2C), TPH1 и TPH2. Аналитический обзор посвящен современным генетическим исследованиям в области этиологии и формирования депрессивных нарушений с суицидальным поведением.

Ключевые слова: полиморфизм генов, суицидальное поведение, депрессивные расстройства.

Е.А. Vavilova, E.V. Solodkaya, **I.P. Loginov**

THE ROLE OF POLYMORPHISMS OF THE SEROTONINERGIC GENES IN THE PATHOGENESIS OF DEPRESSION AND SUICIDAL BEHAVIOR (ANALYTICAL REVIEW)

Far Eastern State medical university, Khabarovsk

Summary

In pathogenesis of the depressed disorders with suicidal behavior an important role belongs not only to micro- and macrosocial factors but also to the pathology of genes encoding the neuron structures of the central nervous system, as the recent studies have shown. The most studied genes associated with the symptoms of anxiety and depression as well as suicidal behavior are the genes of the serotonin system, the so-called conveyers of serotonin: 5-HTT (SLC6A4), 5-HTR2A, 2a (HTR2A), 2C (HTR2C), TPH1 and TPH2. The presented analytical review is devoted to the current genetic studies on etiology and development of depressive disorders with a suicidal behaviour.

Key words: polymorphism of genes, suicidal behavior, depressed disorders.

Установлено, что психическое расстройство, содержащее в своей клинической структуре депрессивный симптомокомплекс, является наиболее суицидоопасным [14, 28, 32, 35]. Депрессии и самоубийства остаются одними из наиболее актуальных

медико-социальных проблем человечества. Растущая в последнее десятилетие социально-экономическая значимость ущерба от суицидов, а также реальные надежды на успех в борьбе с суицидальным поведением, являются основными факторами, обуславливаю-

шими неослабевающий интерес к этому феномену [6, 15]. Ежегодно от самоубийств в мире погибает около 1 млн жителей, каждые 40 секунд в результате суицидов умирает 1 человек, а от 10 до 20 миллионов совершают суицидальные попытки [20, 38]. Завершенных суицидов совершается в 2 раза больше, чем убийств, от них гибнет больше людей, чем во всех вместе взятых вооруженных конфликтах. Этиология и патогенез суицидального поведения продолжают оставаться недостаточно ясными. Вследствие этого превентивные программы и модели суицидального поведения характеризуются низкой эффективностью. Решение этой проблемы затруднено вследствие противоречивости существующих до настоящего времени научных представлений о сущности и пусковых механизмах суицидального поведения [4, 7].

С точки зрения суицидологи, которая использует био-психо-социальный подход, патогенез депрессии и суицидального поведения рассматривается в постоянном взаимодействии генетических, психологических и социальных факторов, однако до настоящего времени единой точки зрения о роли генетических нарушений среди исследователей нет [5, 29, 33].

Первые предположения о нарушении в работе серотонинергической системы как основы патогенеза депрессий дали толчок к проведению дальнейших исследований генетических маркеров суицидальности. Было установлено, что формирование депрессивных расстройств связано с полиморфизмом гена 5-HTT (SLC6A4) который кодирует транспортер серотонина – белок, главная функция которого состоит в осуществлении обратного захвата серотонина из синаптической щели. Его полиморфизм 5-HTTLPR – влияет на активность экспрессии гена за счет разной длины повторяющихся фрагментов. Установлен короткий (S) и длинный вариант (L) 5-HTTLPR, которые увеличивают метаболизм и экспрессию серотонина, а также их генотипы SS, LS и LL. Было сделано предположение, что SS генотип ассоциирован с такими психопатологическими симптомами, как тревога, гипотимия, суицидальность, меланхолия, самоуничтожение и низкая стрессоустойчивость. В то же время генотипы LS и LL наоборот, не ассоциированы с депрессией и стрессоустойчивостью [16, 21, 22, 31]. Однако необходимо отметить, что в последующем большинство исследователей, придерживаясь позиции био-психо-социального подхода пришли к выводу, что генетические маркеры, могут участвовать в формировании депрессивных расстройств и суицидального поведения только при взаимодействии с определенными микро- и макросоциальными факторами [1, 13, 34, 37]. Результаты исследования, проведенные Bleys D. et al. (2018), показали небольшой, но значимый эффект 5-HTTLPR во взаимодействии со стрессом в прогнозировании депрессии (OR [95 % CI] = 1,18 [1,09; 1,28], n=48 размеров эффекта из 51 исследования, в общей сложности 51 449 участников). Не было никаких свидетельств предвзятости публикаций. Авторы указывают, что в своем исследовании, использующим категориальный и интервьюируемый подход к оценке стресса, установлена повышенная взаимосвязь между стрессом и 5-HTTLPR при развитии депрессии, но «необходимо

дальнейшее исследование этого вывода». Текущий метаанализ дал новые доказательства устойчивости взаимодействия между стрессом и 5-HTTLPR при депрессии. [12]. Согласно последним исследованиям, существует потенциальная связь между полиморфизмом гена транспортера серотонина, связанного с полиморфизмом 5-HTTLPR, и риском депрессии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Была выявлена значимая связь между полиморфизмом 5-HTTLPR и риском депрессии у пациентов с ИБС по всем генетическим моделям (S против L: OR=1,31, 95 % CI=1,07–1,60; SS против LL: OR=1,73, 95 % CI=1,12–2,67; LS против LL: OR=1,47, 95 % CI = 1,13–1,92; LS + SS против LL: OR=1,62, 95 % CI=1,25–2,09; SS против LL + LS: OR=1,33, 95 % CI=1,02–1,74). Результаты скорректированных данных еще больше укрепили эту связь (SS против LL: OR = 1,89, 95 % CI=1,28–2,80; LS против LL: OR=1,69, 95 % CI=1,14–2,51; LS + SS против LL: OR=1,80, 95 % CI=1,25–2,59). Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что полиморфизм 5-HTTLPR может оказывать важное влияние на риск депрессии среди пациентов с ИБС, а носители аллеля S 5-HTTLPR более уязвимы к депрессии [24].

В 2019 г. группой ученых (Liuyi Ran, et al.) было проведено целенаправленное секвенирование гена SLC6A4 (полиморфизм гена 5-HTT) с использованием технологии «FastTarget» у китайских (ханьских) подростков и молодых взрослых, из которых 74 были пациентами с депрессивными расстройствами и 150-здоровыми (контрольная группа). После секвенирования и биоинформатического анализа в целевых областях у всех участников было обнаружено в общей сложности 15 однонуклеотидных вариантов (Snp), включая 9 распространенных и 6 редких вариантов. Среди них в исследуемой группе было выявлено 5 редких вариантов. Используя кумулятивный аллельный анализ, альтернативные аллели в гене SLC6A4 показали ассоциацию с пациентами с депрессивными расстройствами с наличием суицидальных мыслей (кумулятивный аллель: OR=10,18, 95 % CI=1,18–87,32, P=0,017). Этому генетическому риску подвержены подростки и «молодые взрослые», страдающие депрессивными расстройствами, который свидетельствует о том, что редкие варианты SLC6A4 могут способствовать суицидальным мыслям с формированием суицидального поведения [23].

Несмотря на то, что по отношению связи с депрессивными расстройствами наиболее изученными являются рецепторы типа 2A или 5-HT_{2A}, регулирующие концентрацию 5-гидрокситриптамина, выводы исследователей по этому поводу являются противоречивыми. Установлено, что ген 5-HT_{2A} располагается на 13 хромосоме и имеет два полиморфизма, имеющих функциональное значение: локус T102C, представлен аллелями типа A1 и A2; и локус A1438G, сцепленный с локусом T102C [2]. Однако одни исследователи признают факт участия в формировании депрессий варианта 102 CC [40], другие, в своих исследованиях пришли к выводу о том, что локус T102C не участвует в формировании депрессии [36]. X. Zhao, et al. [41], изучали ассоциации локусов гена 5-HT_{2A} с депрессией, и сделали выводы о том, что локус T102C не

связан с депрессией, а локус A1438G участвует в формировании депрессии, в частности носители генотипа AA имеют достаточно большую предрасположенность к депрессивным расстройствам. Некоторые исследователи считают, что у пациентов с депрессией чаще встречается генотип 1438 GG, и кроме этого было показано, что если заменить аденин на гуанин в локусе 1438, то значительно снижается экспрессия серотонина, что в свою очередь повышает риск развития депрессивных расстройств. При этом исследователи отмечают, что у носителей генотипа GG почти в 2,5 раза выше риск развития депрессивного расстройства средней и тяжелой степени выраженности, чем у AA гомозигот [3, 18].

Серотонинергическая система и, в частности, рецептор серотонина 1A (5-HT_{1A}) вовлечены в депрессию при биполярном аффективном расстройстве [30]. В данном исследовании было продемонстрировано, что 5-HT_{1A} пальмитоилируется в мозге человека и грызунов, и идентифицирована ZDNHC21 как основная пальмитоилацилтрансфераза, истощение которой снижает пальмитоилирование и, следовательно, сигнальные функции 5-HT_{1A}. Две модели депрессивного поведения на грызунах показывают снижение экспрессии ZDNHC21 в головном мозге и ослабление пальмитоилирования 5-HT_{1A}. Более того, избирательный нокадаун ZDNHC21 в переднем мозге мышей вызывал депрессивное поведение. Также идентифицировали микроРНК miR-30e как негативный регулятор экспрессии Zdhhc21. Путем анализа посмертных образцов мозга людей с депрессивными расстройствами, умерших в результате самоубийства, было обнаружено, что экспрессия miR-30e увеличена, в то время как экспрессия ZDNHC21, а также пальмитоилирование 5-HT_{1A} в префронтальной коре головного мозга снижены. Данное исследование предполагает, что подавление пальмитоилирования 5-HT_{1A} является механизмом, вовлеченным в депрессию, что делает восстановление пальмитоилирования 5-HT_{1A} многообещающей клинической стратегией для лечения депрессий.

В исследовании Louisa J., et al. (2019) приводятся результаты исследования, которые подтверждают, что депрессия может быть связана с изменением серотонинергической функции слуховой коры с участием рецептора 5-HT_{2A}. Ученые количественно определили связывание рецепторов серотонина 1A (5-HT_{1A}), связывание рецепторов серотонина 2a (5-HT_{2A}) и связывание транспортера серотонина (SERT) в областях Бродмана (BA) 41/42, 22, 9 и 4 из посмертных срезов мозга 40 психиатрически здоровых контрольных групп и 39 человек, имевших в анамнезе крупный депрессивный эпизод. По результатам, связывание 5-HT_{2A} рецепторов при BA 41/42 у лиц с депрессией было на 33 % ниже, чем в контроле (P=0,0069). Ни связывание 5-HT_{1A}, ни SERT при биполярном аффективном расстройстве 41/42 не отличалось между индивидуумами, имевшими депрессивные расстройства, и контрольными группами. Также было обнаружено на 14 % более высокое связывание 5-HT_{1A} рецептора (P=0,045) и на 21 % более низкое связывание SERT при

биполярном аффективном расстройстве у 9 лиц, имевших в диагнозе депрессивную фазу данной патологии (P=0,045) [25, 39]. В посмертном исследовании префронтальной коры и передней поясной коры исследователи Mark D., et al. (2018), определили связывание 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A}. Наблюдалось более низкое связывание SERT у пациентов с депрессией (F=9,476, df=1,13, p=0,009), причем более низкое связывание было обнаружено во всех областях мозга (область депрессивного взаимодействия F=0,378, df=8,8, p=0,878). В модели с суицидом и биполярного расстройства эффект суицида не был значимым (F=5,147, df=1,9, p=0,050), что позволяет предположить, что более низкий уровень SERT при суициде связан, по крайней мере частично, с диагнозом биполярно-аффективного расстройства [26]. Нейровизуализационные исследования выявили более высокий ростральный и более низкий каудально-связывающий потенциал рецептора 5-HT_{1A} в дорсальном ядре Рафа у пациентов с суицидальной депрессией, сниженный потенциал связывания рецептора 5-HT_{1B} и повышенный потенциал связывания кортикальных рецепторов 5-HT_{2A}. Посмертные исследования показали повышенное содержание 5-HT_{2A} рецепторов в префронтальной коре, измененную мРНК, кодирующую редактирование 5-HT_{2C} рецепторов в префронтальной коре и более высокие уровни связывания 5ht₄ рецепторов в лобной коре и хвостом ядре депрессивных жертв самоубийств [27].

Система серотонина (5-HT) является мишенью для множественных анксиолитиков, включая буспирон, который является частичным агонистом рецептора серотонина 1A (5-HT_{1A}). Аналогичным образом было показано, что лиганды рецептора серотонина 2A (5-HT_{2A}) изменяют уровень тревоги. Рецепторы 5-HT_{1A} и 2A широко экспрессируются в головном мозге, но целевые области, лежащие в основе влияния этих рецепторов на тревожность, остаются неизвестными. Интересно, что недавние исследования на людях и приматах показали, что потенциалы связывания 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} в коре головного мозга (островка) коррелируют с тревогой [10].

Также были исследованы еще два гена человека, экспрессия которых оказывает влияние на депрессивную симптоматику и суицидальное поведение через фермент триптофангидроксилазу (TPH), который синтезирует серотонин. TPH является катализатором окисления триптофана в 5-HT[8]. Это гены TPH1 и TPH2, расположенные соответственно на 11 хромосоме в локусе 11p15.3-p14) и на 12 хромосоме в локусе 12q21.1, кодирующих разные формы TPH. Исследователи полагают, что полиморфизмы TPH1 и TPH2 связаны с депрессивными расстройствами и суицидальным поведением [11, 19, 40]. Любопытный вывод сделали M. Abbar, et al., которые исследовали несколько вариаций TPH1 и установили статистическую взаимосвязь между депрессивными расстройствами, суицидальными попытками и A/A гомозиготным вариантом полиморфизма A218C в 7 интроне [9].

Chandra, et al. в своей статье (2018) посредством изучения количественного содержания и соотношения метаболитов биогенных аминов, таких как серотонин,

дофамин, пришли к выводу, что у пациентов с депрессивным расстройством в рамках биполярного аффективного расстройства, получавших медикаментозное лечение, наблюдалось достоверно более высокое соотношение ДГЭАС/серотонин в моче (1,56 против 1,19, $P=0,004$) и более низкое соотношением серотонина/дофамина (599,71 против 888,60, $P=0,008$), чем в здоровом контроле, что свидетельствует о сниженном количестве серотонина в головном мозге больных депрессивными расстройствами [17].

Результаты генетических исследований, полученные в последнее десятилетие разными исследователями свидетельствуют об участии полиморфизмов

генов серотонинэргической системы в патогенезе депрессий и суицидального поведения. Одновременное участие различных генов может потенцировать эффект в развитии депрессивных расстройств. Перспектива подобных исследований состоит в возможности использовать полиморфизмы генов серотонинэргической системы в качестве генетических маркеров депрессии и суицидального поведения, что повысит превентивные, диагностические и лечебные мероприятия данных расстройств.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта в форме субсидий из бюджета Хабаровского края.

Литература

1. Балашов, А.М. Перспективы генетики и фармакогенетики в психиатрии (часть I) / А.М. Балашов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 6. – С. 4-9.
2. Бохан, Н.А. Иванова С.А., Левчук Л.А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и агрессивного поведения / Н.А. Бохан, С.А. Иванова, Л.А. Левчук. – Томск: Изд-во «Иван Фёдоров», 2013. – 102 с.
3. Носкова, Т.Г. Изучение ассоциаций ряда полиморфных локусов генов серотонинэргической системы с униполярной депрессией / А.В. Казанцева, А.Э. Гареева, Д.А. Гайсина, С.У. Туктарова, Э.К. Хуснутдинова // Генетика. – 2009. – Т. 45, № 6. – С. 842-848.
4. Панченко, Е.А. Клинико-социальные детерминанты, динамика, типология и дифференциальная профилактика суицидального поведения: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.06 / Панченко Евгения Анатольевна. – М., 2012. – 29 с.
5. Платонкина, Т.В. Генетические исследования депрессивных расстройств: обзор литературы / Т.В. Платонкина, Л.В. Боговин, Д.Е. Наумов, А.И. Овсянкин // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 68. – С. 96-106.
6. Положий, Б.С. Суицидальная ситуация среди детей и подростков в России / Б.С. Положий // Российский психиатрический журнал. – 2012. – № 4. – С. 52-56.
7. Положий, Б.С. Концептуальная модель суицидального поведения / Б.С. Положий // Суицидология. – 2015. – Т. 6, № 1 (18). – С. 3-8.
8. Халилова З.Л., Зайнуллина А.Г., Гайсина Д.А., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций гаплотипов гена триптофангидроксилазы 1 с суицидальным поведением // Российский психиатрический журнал. – 2012. – № 1. – С. 57-60.
9. Abbar M., Courtet P., Bellivier F., Leboyer M., Boulenger J.P., Castelhou D., Ferreira M., Lamercy C., Mouthon D., Paoloni-Giacobino A., Vessaz M., Malafosse A., Buresi C. Suicide attempts and the tryptophan hydroxylase gene // Mol. Psychiatry. – 2001. – Vol. 6, № 3. – P. 268-273. DOI:10.1038/sj.mp.4000846.
10. Anes Ju., Beatriz Fernandez-Arroyo, Yifan Wu., Debora Jacky, Anna Beyeler. Expression of serotonin 1A and 2A receptors in molecular- and projection-defined neurons of the mouse insular cortex // Molecular brain. – № 13, June 2020, Article 99. <https://molecularbrain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13041-020-00605-5>.
11. Bellivier F., Chaste P., Malafosse A. Association between the TPH Gene A218C Polymorphism and Suicidal Behavior: A Meta-Analysis // Am. J. Med Genet. B Neuropsychiatr. Genet. – 2004. – Vol. 124B, № 1. – P. 87-91. DOI: 10.1002/ajmg.b.20015.
12. Bleys D., Luyten P., Soenens B., Claes S. (2018). Gene-environment interactions between stress and 5-HTTLPR in depression: A meta-analytic update. Journal of Affective Disorder, 226, 339-345. doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.050.
13. Brown G.W., Ban M., Craig T.K., Harris T.O., Herbert J., Uher R. Serotonin transporter length polymorphism, childhood maltreatment, and chronic depression: a specific gene-environment interaction // Depress. Anxiety. – 2013. – Vol. 30, № 1. – P. 5-13. DOI: 10.1002/da.21982.
14. Carli V. Новая группа подростков с «невидимым» риском психопатологии и суицидального поведения: находки исследования SEYLE / V. Carli, C.W. Hoven, C. Wasserman // World Psychiatry (на русском). – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 78-86.
15. Carney R.M. Risk factors: Depression recognized as a risk factor in ACS // Nat. Rev. Cardiol. – 2014. – Vol. 12, № 12. – P. 1350-1369.
16. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. Science. – 2003. – № 301(5631). – P. 386-389. DOI: 10.1126/science. 1083968.
17. Chandra S. Wijaya, Jovia J.Z. Lee, Syeda F. Husain, Cyrus S.H. Ho, Roger S. McIntyre, Wilson W.Ta, Roger C.M. Ho. Differentiating Medicated Patients Suffering from Major Depressive Disorder from Healthy Controls by Spot Urine Measurement of Monoamines and Steroid Hormones // International Journal of Environment Research and Public Health. – 2018 May. – Vol. 15 (5). – P. 865. DOI: 10.3390/ijerph15050865.
18. Choi M.J., Lee H.J., Lee H.J., Ham B.J., Cha J.H., Ryu S.H., Lee M.S. Association between major depressive disorder and the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene // Neuropsychobiology. – 2004. – Vol. 49, № 1. – P. 38-41.

19. Craig S.P., Boularand S., Darmon M.C., Mallet J., Craig I.W. Localization of human tryptophan hydroxylase (TPH) to chromosome 11p15.3-p14 by in situ hybridization // *Cytogenet. Cell Genet.* – 1991. – Vol. 56, № 3-4. – P. 157-159.
20. Critical Connections: Health and Academics / S.L Michael, C.L. Merlo, C.E. Basch, K.R. Wentzel, H. Wechler // *Journal of School Health* – 2015. – Vol. 85, № 11. – P. 740-758.
21. Gonda X., Fountoulakis K.N., Juhasz G., Rihmer Z., Lazary J., Laszik A., Akiskal H.S., Bagdy G. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2009. – № 259 (2). – P. 106-113. DOI: 10.1007/s00406-008-0842-7.
22. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Müller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science.* – 1996. – № 274 (5292). – P. 1527-1531. DOI: 10.1126/science.274.5292.1527.
23. Liuyi Ran, Ming Ai, Wo Wan, Jianmei Chen, Tong Wu, Wei Liu1, Jiajia Jin, Suya Wang, Li Kuang. Rare variants in SLC6A4 cause susceptibility to major depressive disorder with suicidal ideation in Han Chinese adolescents and young adults // *National Library of Medicine.* – 2020. – Vol. 726. – P. 144-147.
24. Li-Jun Zhang, Xian-Tao Zeng, Ming-Juan Zhao, Dong-Fang He, Jian-Yang Liu, Mei-Yan Liu. The important effect of 5-HTTLPR polymorphism on the risk of depression in patients with coronary heart disease: a meta-analysis // *BMC Cardiovascular Disorder.* – № 20, March 2020, art 141. <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-020-01424-1>.
25. Louisa J. Steinberg, Mark D. Underwood, Mihran J. Bakalian, Suham A. Kassir, J. John Mann, Victoria Arango. 5-HT1A receptor, 5-HT2A receptor and serotonin transporter binding in the human auditory cortex in depression // *Journal of Psychiatry&Neuroscience.* – 2019. Sep. – Vol. 44 (5). – P. 294-302. DOI: 10.1503/jpn.180190.
26. Mark D. Underwood, Suham A. Kassir, Mihran J. Bakalian, Hanga Galfalvy, Andrew J. Dwork, J. John Mann&Victoria Arango. Serotonin receptors and suicide, major depression, alcohol use disorder and reported early life // *Springer Journals, Translational Psychiatry.* – 2018. – Vol. 8. – Article number: 279. Доступно по ссылке: <https://www.nature.com/articles/s41398-018-0309-1>.
27. Meysam Amidfar, Lejla Colic, Martin Walter, Yong-Ku Kim. Biomarkers of Major Depression Related to Serotonin Receptors // *Current Psychiatry Reviews.* – October 2018. – Vol. 14 (4). – P. 239-244. doi:10.2174/1573400514666181016115747.
28. Moussavi S., Chatterji S., Verdes E., Tandon A., Patel V., Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the in health: results from the World Health Surveys // *Lancet.* – 2007. – № 370 (9590). – P. 851-858. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61415-9.
29. Moffitt T.E. Genetic and environmental influences in antisocial behaviors: evidence from behavioral-genetic research // *Adv. Genet.* – 2005. – Vol. 55. – P. 41-104.
30. Nataliya Gorinski, Monika Bijata, Evgeni Poni-maskin. Attenuated palmitoylation of serotonin receptor 5-HT1A affects receptor function and contributes to depression-like behaviors // *Nature Communication.* – № 10, Sept. – 2019, Article 3924. <https://www.nature.com/articles/s41467-019-11876-5>.
31. Neumeister A., et al. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry.* – 2002. – № 59. – P. 613-620. DOI: 10.1001/archpsyc.59.7.613.
32. New A.S. Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype / A.S. New // *Biol Psychiatry.* – 2001. Jul 1. – Vol. 50 (1) – P. 62-65.
33. Pilgrim D. The biopsychosocial model in Anglo-American psychiatry: Past, present and future // *Journal of Mental Health.* – 2002. – Vol. 11, № 6. – P. 585-594.
34. Starr L.R., Hammen C., Conway C.C., Raposa E., Brennan P.A. Sensitizing effect of early adversity on depressive reactions to later proximal stress: Moderation by 5-HTTLPR and CRHR1 in a 20-year longitudinal study // *Dev. Psychopathol.* – 2014. – Vol. 26, № 4. – P. 1241-1254. DOI: 10.1017/S0954579414000996.
35. Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder / K.M. Malone, C. Kelleher G. Kuch [et al.] // *Depress Anxiety.* – 2013. – Apr; Vol. 30 (4) – P. 307-314.
36. Tan J., Chen S., Su L., Long J., Xie J., Shen T., Jiang J., Gu L. Association of the T102C polymorphism in the HTR2A gene with major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2014. – № 165B (5). – P. 438-455. DOI:10.1002/ajmg.b.32248.
37. Wilhelm K., Mitchell P.B., Niven H., Finch A., Wedgwood L., Scimone A., Blair I.P., Parker G., Schofield P. R. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene // *Brit. J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 188, № 3. – P. 210-215. DOI: 10.1192 / bjp.bp.105.009522.
38. World Health Organization (2017). Доступно по ссылке: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/30-03-2017-depression-let-s-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health>.
39. Xiaojun Shao, Gang Zhu. Associations Among Monoamine Neurotransmitter Pathways, Personality Traits, and Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry* – May 2020 – Vol. 11. – P. 381. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00381.
40. Zhang X., Gainetdinov R.R., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., Burch L.H., Williams R.B., Schwartz D.A., Krishnan K.R., Caron M.G. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression.
41. Zhao X., Sun L., Sun Y.H., Ren C., Chen J., Wu Z.Q., Jiang Y.H., Lv X.L. Association of HTR2A T102C and A-1438G polymorphisms with susceptibility to major depressive disorder: a meta-analysis // *Neurol. Sci.* – 2014. – Vol. 35, № 12. – P. 1857-1866. DOI: 10.1007/s10072-014-1970-7.

Literature

1. Balashov A.M. Prospects of genetics and pharmacogenetics in psychiatry (part I) / A.M. Balashov // *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. – 2006. – Vol. 8, № 6. – P. 4-9.
2. Bohan N.A., Ivanova S.A., Levchuk L.A. Serotonin system in modulation of depressive and aggressive behavior. – Tomsk: PH «Ivan Fedorov», 2013. – 102 p.
3. Noskova T.G. The study of associations of a number of polymorphic loci of genes of the serotonergic system with unipolar depression / A.V. Kazantseva, A.E. Gareeva, D.A. Gaisina, S.U. Tuktarova, E.K. Khusnutdinova // *Genetics*. – 2009. – Vol. 45, № 6. – P. 842-848.
4. Panchenko E.A. Clinical and social determinants, dynamics, typology and differential prevention of suicidal behavior: Abstract of a thesis ... of a Doctor of Medical Science: 14.01.06 / Panchenko Evgeniya Anatolyevna. – M., 2012. – 29 p.
5. Platonkina T.V. Genetic studies of depressive disorders: a literature review / T.V. Platonkina, L.V. Bogovin, D.E. Naumov, A.I. Ovsyankin // *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. – 2018. – № 68. – P. 96-106.
6. Polozhii B.S. Suicidal situation among children and adolescents in Russia / B.S. Polozhii // *Russian Journal of Psychiatry*. – 2012. – № 4. – P. 52-56.
7. Polozhii B.S. Conceptual model of suicidal behavior / B.S. Polozhii // *Suicidology*. – 2015. – Vol. 6, № 1 (18). – P. 3-8.
8. Khalilova Z.L., Zainullina A.G., Gaisina D.A., Khusnutdinova E.K. Analysis of associations of tryptophan hydroxylase 1 gene haplotypes with suicidal behavior // *Russian Journal of Psychiatry*. – 2012. – № 1. – P. 57-60.
9. Abbar M., Courtet P., Bellivier F., Leboyer M., Boulenger J.P., Castelhou D., Ferreira M., Lamercy C., Mouthon D., Paoloni-Giacobino A., Vessaz M., Malafosse A., Buresi C. Suicide attempts and the tryptophan hydroxylase gene // *Mol. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 6, № 3. – P. 268-273. DOI:10.1038/sj.mp.4000846.
10. Anes Ju., Beatriz Fernandez-Arroyo, Yifan Wu., Debora Jacky, Anna Beyeler. Expression of serotonin 1A and 2A receptors in molecular- and projection-defined neurons of the mouse insular cortex // *Molecular brain*. – № 13, June 2020, Article 99. <https://molecularbrain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13041-020-00605-5>.
11. Bellivier F., Chaste P., Malafosse A. Association between the TPH Gene A218C Polymorphism and Suicidal Behavior: A Meta-Analysis // *Am. J. Med Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2004. – Vol. 124B, № 1. – P. 87-91. DOI: 10.1002/ajmg.b.20015.
12. Bleys D., Luyten P., Soenens B., Claes S. (2018). Gene-environment interactions between stress and 5-HTTLPR in depression: A meta-analytic update. *Journal of Affective Disorder*, 226, 339-345. doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.050.
13. Brown G.W., Ban M., Craig T.K., Harris T.O., Herbert J., Uher R. Serotonin transporter length polymorphism, childhood maltreatment, and chronic depression: a specific gene-environment interaction // *Depress. Anxiety*. – 2013. – Vol. 30, № 1. – P. 5-13. DOI: 10.1002/da.21982.
14. Carli V. Новая группа подростков с «невидимым» риском психопатологии и суицидального поведения: находки исследования SEYLE / V. Carli, C.W. Hoven, C. Wasserman // *World Psychiatry* (на русском). – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 78-86.
15. Carney R.M. Risk factors: Depression recognized as a risk factor in ACS // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2014. – Vol. 129, № 12. – P. 1350-1369.
16. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*. – 2003. – № 301(5631). – P. 386-389. DOI: 10.1126/science.1083968.
17. Chandra S. Wijaya, Jovia J.Z. Lee, Syeda F. Husain, Cyrus S.H. Ho, Roger S. McIntyre, Wilson W.Ta, Roger C.M. Ho. Differentiating Medicated Patients Suffering from Major Depressive Disorder from Healthy Controls by Spot Urine Measurement of Monoamines and Steroid Hormones // *International Journal of Environment Research and Public Health*. – 2018 May. – Vol. 15 (5). – P. 865. DOI: 10.3390/ijerph15050865.
18. Choi M.J., Lee H.J., Lee H.J., Ham B.J., Cha J.H., Ryu S.H., Lee M.S. Association between major depressive disorder and the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene // *Neuropsychobiology*. – 2004. – Vol. 49, № 1. – P. 38-41.
19. Craig S.P., Boularand S., Darmon M.C., Mallet J., Craig I.W. Localization of human tryptophan hydroxylase (TPH) to chromosome 11p15.3–p14 by in situ hybridization // *Cytogenet. Cell Genet.* – 1991. – Vol. 56, № 3-4. – P. 157-159.
20. Critical Connections: Health and Academics / S.L. Michael, C.L. Merlo, C.E. Basch, K.R. Wentzel, H. Wechler // *Journal of School Health* – 2015. – Vol. 85, № 11. – P. 740-758.
21. Gonda X., Fountoulakis K.N., Juhasz G., Rihmer Z., Lazary J., Laszik A., Akiskal H.S., Bagdy G. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2009. – № 259 (2). – P. 106-113. DOI: 10.1007/s00406-008-0842-7.
22. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Müller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science*. – 1996. – № 274 (5292). – P. 1527-1531. DOI: 10.1126/science.274.5292.1527.
23. Liuyi Ran, Ming Ai, Wo Wan, Jianmei Chen, Tong Wu, Wei Liu, Jiajia Jin, Suya Wang, Li Kuang. Rare variants in SLC6A4 cause susceptibility to major depressive disorder with suicidal ideation in Han Chinese adolescents and young adults // *National Library of Medicine*. – 2020. – Vol. 726. – P. 144-147.
24. Li-Jun Zhang, Xian-Tao Zeng, Ming-Juan Zhao, Dong-Fang He, Jian-Yang Liu, Mei-Yan Liu. The important effect of 5-HTTLPR polymorphism on the risk of depression in patients with coronary heart disease: a meta-analysis // *BMC Cardiovascular Disorder*. – № 20, March 2020, art 141. <https://bmccardiovascdis->

ord. [biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-020-01424-1](https://www.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-020-01424-1).

25. Louisa J. Steinberg, Mark D. Underwood, Mihran J. Bakalian, Suham A. Kassir, J. John Mann, Victoria Arango. 5-HT1A receptor, 5-HT2A receptor and serotonin transporter binding in the human auditory cortex in depression // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. – 2019. Sep. – Vol. 44 (5). – P. 294-302. DOI: 10.1503/jpn.180190.

26. Mark D. Underwood, Suham A. Kassir, Mihran J. Bakalian, Hanga Galfalvy, Andrew J. Dwork, J. John Mann & Victoria Arango. Serotonin receptors and suicide, major depression, alcohol use disorder and reported early life // *Springer Journals, Translational Psychiatry*. – 2018. – Vol. 8. – Article number: 279. Доступно по ссылке: <https://www.nature.com/articles/s41398-018-0309-1>.

27. Meysam Amidfar, Lejla Colic, Martin Walter, Yong-Ku Kim. Biomarkers of Major Depression Related to Serotonin Receptors // *Current Psychiatry Reviews*. – October 2018. – Vol. 14 (4). – P. 239-244. doi:10.2174/1573400514666181016115747.

28. Moussavi S., Chatterji S., Verdes E., Tandon A., Patel V., Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the in health: results from the World Health Surveys // *Lancet*. – 2007. – № 370 (9590). – P. 851-858. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61415-9.

29. Moffitt T.E. Genetic and environmental influences in antisocial behaviors: evidence from behavioral-genetic research // *Adv. Genet.* – 2005. – Vol. 55. – P. 41-104.

30. Nataliya Gorinski, Monika Bijata, Evgeni Ponimaskin. Attenuated palmitoylation of serotonin receptor 5-HT1A affects receptor function and contributes to depression-like behaviors // *Nature Communication*. – № 10, Sept. – 2019, Article 3924. <https://www.nature.com/articles/s41467-019-11876-5>.

31. Neumeister A., et al. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry*. – 2002. – № 59. – P. 613-620. DOI: 10.1001/archpsyc.59.7.613.

32. New A.S. Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype / A.S. New // *Biol Psychiatry*. – 2001. Jul 1. – Vol. 50 (1) – P. 62-65.

33. Pilgrim D. The biopsychosocial model in Anglo-American psychiatry: Past, present and future // *Journal of Mental Health*. – 2002. – Vol. 11, № 6. – P. 585-594.

34. Starr L.R., Hammen C., Conway C.C., Raposa E., Brennan P.A. Sensitizing effect of early adversity on depressive reactions to later proximal stress: Moderation by 5-HTTLPR and CRHR1 in a 20-year longitudinal study // *Dev. Psychopathol.* – 2014. – Vol. 26, № 4. – P. 1241-1254. DOI: 10.1017/S0954579414000996.

35. Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder / K.M. Malone, C. Kelleher G. Kuch [et al.] // *Depress Anxiety*. – 2013. – Apr; Vol. 30 (4) – P. 307-314.

36. Tan J., Chen S., Su L., Long J., Xie J., Shen T., Jiang J., Gu L. Association of the T102C polymorphism in the HTR2A gene with major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2014. – № 165B (5). – P. 438-455. DOI:10.1002/ajmg.b.32248.

37. Wilhelm K., Mitchell P.B., Niven H., Finch A., Wedgwood L., Scimone A., Blair I.P., Parker G., Schofield P.R. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene // *Brit. J. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 188, № 3. – P. 210-215. DOI: 10.1192/bjp.bp.105.009522.

38. World Health Organization (2017). Доступно по ссылке: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/30-03-2017-depression-let-s-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health>.

39. Xiaojun Shao, Gang Zhu. Associations Among Monoamine Neurotransmitter Pathways, Personality Traits, and Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry* – May 2020 – Vol. 11. – P. 381. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00381.

40. Zhang X., Gainetdinov R.R., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., Burch L.H., Williams R.B., Schwartz D.A., Krishnan K.R., Caron M.G. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression.

41. Zhao X., Sun L., Sun Y.H., Ren C., Chen J., Wu Z.Q., Jiang Y.H., Lv X.L. Association of HTR2A T102C and A-1438G polymorphisms with susceptibility to major depressive disorder: a meta-analysis // *Neurol. Sci.* – 2014. – Vol. 35, № 12. – P. 1857-1866. DOI: 10.1007/s10072-014-1970-7.

Координаты для связи с авторами: Вавилова Евгения Андреевна – аспирант кафедры психиатрии и наркологии ДВГМУ; Солодкая Евгения Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры психиатрии и наркологии ДВГМУ; Логинов Игорь Павлович – д-р мед. наук, зав. кафедрой психиатрии и наркологии ДВГМУ.

