

УДК 616.895.4:575.191

Н. О. Марута, В. Ю. Федченко, К. І. Лінська
ГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ

Н. А. Марута, В. Ю. Федченко, К. И. Линская
Генетические предпосылки депрессивных расстройств

N. O. Maruta, V. Yu. Fedchenko, K. I. Linska
Genetic predispositions for depressive disorders

У статті викладені матеріали, присвячені вивченню генетичних передумов формування депресивних розладів і відповіді на терапію антидепресантами. Узагальнюючи отримані дані, слід зазначити, що досягнення сучасної науки довели «полігенність» розвитку депресії і необхідність використання цих знань в діагностиці та терапії цього захворювання. У теперішній час у генезі депресії активну участь беруть гени, які кодують нейротрансмітерну активність (метаболізм адреналіну, норадреналіну, серотоніну та дофаміну), нейрогенез, нейрональну пластичність, активність імунної системи. Наведені результати досліджень свідчать про можливість використання генетичних маркерів для діагностики депресії (дисфункція нейротрансмітерних, нейрональних та імунних механізмів), а також визначення резистентності та терапевтичної відповіді на терапію. Стратегічними для подолання депресії є дослідження, спрямовані на пошук лікарських речовин, що інактивують депресогенні гени та продукти їх метаболізму.

Ключові слова: депресивні розлади, генетичні передумови

В статті изложены материалы, посвященные изучению генетических предпосылок формирования депрессивных расстройств и ответа на терапию антидепрессантами. Обобщая полученные данные, следует отметить, что достижения современной науки доказали «полигенность» развития депрессии и необходимость использования этих знаний в диагностике и терапии этого заболевания. В настоящее время в генезисе депрессии активное участие принимают гены, кодирующие нейротрансмиттерную активность (метаболизм адреналина, норадреналина, серотонина и дофамина), нейрогенез, нейрональную пластичность, активность иммунной системы. Представленные результаты исследований свидетельствуют о возможности использования генетических маркеров для диагностики депрессии (дисфункция нейротрансмиттерных, нейрональных и иммунных механизмов), а также определения резистентности и терапевтического ответа на терапию. Стратегическими для преодоления депрессии являются исследования, направленные на поиск лекарственных веществ, инактивирующих депресогенные гены и продукты их метаболизма.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, генетические предпосылки

The article contains materials of the study of genetic predisposition for depressive disorders formation and the response to antidepressant therapy. Summarizing the findings, it should be noted, that achievements of modern science have proved "polygenic" etiology of depression and the need to use this knowledge in the diagnosis and therapy of this disease. Genes that code neurotransmitters activity (adrenalin, norepinephrine, serotonin and dopamine) metabolism, neurogenesis, neuronal plasticity, and the activity of the immune system are actively involved in the genesis of depression. This research results indicate the possibility of using genetic markers for diagnosis of depression (dysfunction of neurotransmitter, neuronal and immune mechanisms), as well as determination of resistance and therapeutic response. Studies aimed at finding substances that inactivate depressogenic genes and their metabolism products are crucial to overcome depression.

Key words: depressive disorders, genetic predisposition

Депресія — хвороба, яку й досі недооцінюють в суспільстві. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, на депресію страждають приблизно 350 мільйонів жителів Землі [1]. Дискримінація депресії багато в чому пов'язана з тим, що вчені досі не можуть виявити її матеріального підґрунтя. На сучасному етапі немає єдиної несуперечливої теорії виникнення депресії, розуміння того, чому антидепресанти навіть останніх поколінь допомагають одним пацієнтам, а у інших — терапевтичний ефект відсутній, і що відбувається на клітинному і молекулярному рівні у хворих та реконвалесцентів [2].

Останніми роками збільшується потреба в інтегративному підході до вивчення депресивних розладів, який поєднує всі нейробіологічні механізми, що дозволить встановити взаємозв'язки між генетичними передумовами, біохімічними процесами, роботою нейрональних систем і особливостями клінічних проявів у цієї категорії пацієнтів. Розуміння патофізіології депресивних розладів є важливим кроком на шляху до визначення предикторів відповіді на терапію.

«Гена депресії» як такого немає, але природа цього захворювання все ж таки генетична. Вихідні дані про генетичну складову депресивних розладів були отримані з використанням близнюкових та сімейних досліджень. Відповідно до одного з останніх оглядів, присвячених

близнюковим дослідженням, спадковість рекурентного депресивного розладу становить 37 %. В результаті вивчення сімей було показано, що родичі першої лінії пробандів з рекурентними депресивними розладами мають подвоєний ризик захворіти на цей розлад [3, 4].

За сучасними даними, депресія не є моногенним захворюванням. Її розвиток пов'язаний з активністю декількох генів у взаємодії зі впливами зовнішнього середовища [5]. В цей час найбільш поширеними є результати досліджень генів, продукти діяльності яких впливають на функціонування мозкових систем регуляції афективних процесів. Показано, що ризик розвитку депресивних розладів асоціюється з поліморфізмом декількох генів: гена глюкокортикоїдного рецептора NR3C1, гена MAO A типу, гена кінази-3-глікогенсинтетази, що відіграє ключову роль в процесах фосфорилування, регуляції метаболічних ензимів і багатьох факторів транскрипції, а також гена метаболічного глутаматного рецептора GRM3 [6—8].

Нині активно вивчається нейротрофічна теорія розвитку депресії, що найбільш повно пояснює морфологічні зміни, які відбуваються при депресивних розладах в головному мозку [9, 10]. Мозковий нейротрофічний фактор (BDNF) і серотонінергічна система, взаємодіючи один з одною в ЦНС і спільно модулюючи мозкові процеси, беруть участь в патогенезі тривоги, депресії і порушень когнітивних процесів у людини [11, 12]. Терапія антидепресантами активує синтез BDNF, що призводить до відновлення процесів нейрогенезу і нейрональної пластичності. Останніми роками широко досліджується можливість використання показника концентрації BDNF в сироватці крові і/або поліморфізмів гена BDNF для прогнозу та оцінення ефективності відповіді на терапію [13]. Водночас, є роботи, які свідчать про відсутність кореляції з відповіддю на фармакотерапію антидепресантами.

Проведене дослідження розподілу генотипів поліморфного варіанту Val66Met гена мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) в групах осіб з депресивними розладами в рамках F31 — F34 (МКБ-10), хворих, що страждають на депресивні та коморбідні серцево-судинні захворювання, і психічно і соматично здорових людей [14]. Статистичний аналіз отриманих результатів виявив тенденцію до зниження частоти виникнення гомозиготного генотипу Met/Met і мінорного алеля Met гена нейротрофічного фактора мозку BDNF серед пацієнтів з депресивними розладами порівняно з групою психічно і соматично здорових людей. Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень, проведених в останні роки, і підтверджують участь нейротрофічної системи в патогенезі афективних розладів, однак автори дійшли висновку, що, ймовірно, поліморфізм локусу гена BDNF впливає на поведінку людини і розвиток депресивних розладів через інші механізми і системи, зокрема за участю серотонінергічної системи [15].

Важливими є дослідження, які вивчають генетичні передумови відповіді на терапію та резистентності до антидепресантів. Показано, що генетичні варіації FKBP5 — гена протеїну, який регулює зв'язування з глюкокортикоїдним рецептором, асоційовані з відповіддю на антидепресанти [16, 17], тоді як генетичні модифікації гена калієвого каналу (TREK1), що є медіатором механізмів дії C133C, — з відсутністю такого [18]. Варіанти гена катехоламін-О-метилтрансферази (КОМТ), що порушують активність цього ферменту, призводять до фармакологічної резистентності до різних антидепресантів [19]. Як предиктори ефективності антидепресантів також розглядають варіації генів рецептора кортикотропін-релі-

зинг-гормона (CRHR1), білка, який зв'язує кортикотропін-релізинг-гормон (CRHBP), уроніл-2-сульфотрансферази та інтерлейкіну-11 [20, 21].

Щодо інтерлейкінів, то участь імунної системи в патофізіології депресивних розладів в цей час не викликає сумнівів [22, 23]. Відомо, що депресивні розлади характеризуються гіперекскрецією глюкокортикоїдів. Незважаючи на їх протизапальний ефект, у пацієнтів цієї категорії реєструють підвищені рівні прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини альфа і деяких розчинних рецепторів інтерлейкінів [24, 25]. Прозапальні цитокіни беруть участь не тільки в ініціальній імунній відповіді і запальних реакціях, але також мають важливі метаболічні та ендокринні властивості, включаючи метаболізм нейротрансмітерів, нейроендокринні функції і нейропластичність [26].

Значна кількість досліджень стосується функціонального інсерційно-делеційного варіанту регіону промотора білка-переносника серотоніну (5HTTLPR) в гені білка-переносника серотоніну (SLC6A4). У спеціальному мета-аналізі показано дві важливі кореляції [27]. Перша стосується довгого алеля 5HTTLPR, посилення активності селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (C133C) і зменшення кількості побічних ефектів цих препаратів. Друга є взаємозв'язком між коротким алелем 5HTTLPR і підвищенням ризику побічних реакцій пароксетину при зниженні таких під час використання міртазапіну. Різні поодинокі нуклеотидні поліморфізми гена рецептора серотоніну 2A типу асоціюються з неоднозначними наслідками лікування C133C [28, 29]. Поодинокі нуклеотидні поліморфізми гена мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) пов'язують з відповіддю на прийом C133C і дезипраміну, а поліморфізми деяких глутаматергічних генів (наприклад, GRIK4) мають стосунок до ефективності та переносимості циталопраму [30—32].

За результатами проведених раніше досліджень відомо, що хоча депресія має складну етіологію, цей розлад на 40—50 % визначається генетичною складовою, яка не є моногенною. Для вивчення полігенних захворювань використовують метод повногеномного асоційованого дослідження GWAS, за допомогою якого можливо визначити всі мутації, що відповідальні за розвиток захворювання [33].

При такому методі використовують досить великі обсяги даних, і є можливість побачити тільки ті мутації, які особливо часто трапляються в усій вибірці пацієнтів порівняно зі здоровими особами. Наприклад, тільки на базі даних 75 тис. хворих і 230 тис. здорових виявилися 17 мутацій, які можна пов'язати з депресією. При цьому всі вони розташовані в так званих некодувальних ділянках (ті ділянки ДНК, які не несуть інформацію про структуру будь-якого білка).

Однак, рідкісні мутації можна виявити не тільки на великих когортних дослідженнях, а і в сім'ях. Обидва варіанти гена (алелі) можуть виявитися у дитини з однаковою ймовірністю, відповідно, рідкісні алелі будуть траплятися в сім'ях частіше, ніж у вибірці випадкових людей (як це буває в GWAS дослідженнях). І, крім схожих генотипів, у людей з однієї родини частіше схожі фенотип і фактори навколишнього середовища.

Саме в результаті дослідження на сім'ях виявлена рідкісна мутація в одному з генів, яка приводила до зміни однієї амінокислоти, що кодується [34]. В результаті виявилось, що мутація в гені RCL1, розташованому на 9 хромосомі, значущо асоційована з розвитком депресії. Цей факт підтвердився у багатьох членів сім'ї, які належать до різних поколінь.

Ген RCL1 експресується в усіх еукаріот, тобто ядерних організмів, і відіграє важливу роль у відтворенні рибосом. Після того, як автори дослідження провели аналіз генної експресії в мозку людини і миші, вони побачили, що в мозку людини цей ген був особливо активним в нейронах і астроцитах. Найімовірніше, саме тому мутації

в RCL1 можуть спричиняти в певних випадках розвиток депресії.

З огляду на провідні теорії патогенезу депресивних розладів, складена таблиця генів та їх функціональної активності, участь яких в патогенезі депресії є доведеною (таблиця).

Перелік генів з доведеною участю в патогенезі депресивних розладів та їх функціональна активність

HGNC Approved Gene Symbol: CRHR1	
Cytogenetic location: 17q21.31 Genomic coordinates (GRCh38): 17:45,784,279-45,835,827 (from NCBI)	
ген рецептора кортикотропін-релізінг-гормона (CRHR1)	Серотонінова дисфункція безпосередньо впливає на лімбіко-гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову регуляцію у пацієнтів з депресією. Депресія асоціюється з підвищенням добової продукції адrenокортикотропного гормона. Його гіперпродукція може пояснюватися підвищенням вироблення кортикотропін-релізінг-фактора, синтез якого в нормі лімітується за механізмом зворотного зв'язку рівнем кортизолу в плазмі крові.
Sakai, K., Yamada, M., Horiba, N., Wakui, M., Demura, H., Suda, T. The genomic organization of the human corticotropin-releasing factor type-1 receptor // Gene. 1998. 219: 125—130. [PubMed: 9757017, related citations], doi: 10.1016/S0378-1119(98)00322-9	
HGNC Approved Gene Symbol: HTR2A	
Cytogenetic location: 13q14.2 Genomic coordinates (GRCh38): 13:46,831,541-46,897,075 (from NCBI)	
5-HTR2A (серотоніновий рецептор типу 2A)	Цей рецептор в значних кількостях міститься в структурах, пов'язаних з емоційними і когнітивними процесами. Ген розташований в 13-ї хромосомі, має кілька поліморфних локусів (T102C и A-1438-G).
Bhattacharyya, S., Raote, I., Bhattacharya, A., Miledi, R., Panicker, M. M. Activation, internalization, and recycling of the serotonin 2A receptor by dopamine. Proc. Nat. Acad. Sci. 2006. 103: 15248—15253. [PubMed: 17005723, images, related citations] [Full Text]	
HGNC Approved Gene Symbol: COMT	
Cytogenetic location: 22q11.21 Genomic coordinates (GRCh38): 22:19,941,739-19,969,974 (from NCBI)	
COMT Val-158-Met (катехол-О-метилтрансфераза)	Регулює передачу нервового імпульсу, руйнує катехоламіни, які надійшли в синаптичну щілину (дофамін, адреналін, норадреналін). Досліджені варіанти гена: Val-158-Met (заміна амінокислоти валіну в позиції 158 на метіонін), позначені латинськими буквами G і A (за назвами нуклеотидів гуанін і аденін в відповідних цим амінокислотам позиціях ДНК).
Diatchenko, L., Slade, G. D., Nackley, A. G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., Goldman, D., Xu, K., Shabalina, S. A., Shagin, D., Max, M. B., Makarov, S. S., Maixner, W. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. Hum. Molec. Genet. 2005. 14: 135—143. [PubMed: 15537663, related citations] [Full Text]	
HGNC Approved Gene Symbol: MAOA	
Cytogenetic location: Xp11.3 Genomic coordinates (GRCh38): X:43,654,906-43,746,823 (from NCBI)	
(A MAOA) ген ферменту моноаміноксидази	Моноаміноксидаза відповідає за дезактивацію моноамінів — нейромедіаторів з однією аміногрупою, до яких належать адреналін, норадреналін, серотонін, мелатонін, гістамін, дофамін.
Fan, J., Fossella, J., Sommer, T., Wu, Y., Posner, M. I. Mapping the genetic variation of executive attention onto brain activity. Proc. Nat. Acad. Sci. 2003. 100: 7406—7411. [PubMed: 12773616, images, related citations] [Full Text]	
HGNC Approved Gene Symbol: DRD4	
Cytogenetic location: 11p15.5 Genomic coordinates (GRCh38): 11:637,304-640,705 (from NCBI)	
ген DRD4 (ANKK1) (рецептор типу D2)	Ген ANKK1 розташований в регуляторній зоні гена DRD2 і регулює його експресію. Одним з проявів мутації гена рецептора дофаміну є «синдром дефіциту винагороди». У нормальних умовах дофамін спричиняє ейфорію і знімає стрес. При синдромі нестачі винагороди знижується рівень дофаміну, що змушує людину шукати фактори, що підвищують його рівень для гарного самопочуття (це може бути досягнуто за допомогою наркотиків, азартних ігор, алкоголю тощо). Мутації в гені також впливають на поведінку людини при стресових ситуаціях.
Dreber, A., Apicella, C. L., Eisenberg, D. T. A., Garcia, J. R., Zamore, R. S., Lum, J. K., Campbell, B. The 7R polymorphism in the dopamine receptor D4 gene (DRD4) is associated with financial risk taking in men. Evol. Hum. Behav. 2009. 30: 85—92.	
HGNC Approved Gene Symbol: SLC6A2	
Cytogenetic location: 16q12.2 Genomic coordinates (GRCh38): 16:55,655,603-55,706,191 (from NCBI)	
ген SLC6A2	Кодує білок-транспортер норадреналіну, який забезпечує зворотне захоплення норадреналіну в пресинаптичну мембрану. Наявність алелі rs5569*A гена SLC6A2 є фактором, що підвищує ризик розвитку суїцидальної поведінки
Zhou, Z., Zhen, J., Karpowich, N. K., Goetz, R. M., Law, C. J., Reith, M. E. A., Wang, D.-N. LeuT-desipramine structure reveals how antidepressants block neurotransmitter reuptake. Science. 2007. 317: 1390—1393. [PubMed: 17690258, images, related citations] [Full Text]	

HGNC Approved Gene Symbol: SLC6A4	
Cytogenetic location: 17q11.2 Genomic coordinates (GRCh38): 17:30,194,318-30,235,967 (from NCBI)	
5-HTTLPR (транспортер серотоніну)	Регулює передачу нервового імпульсу. Здійснює зворотне захоплення серотоніну, що не зв'язався з рецепторами в синаптичній щілині. Досліджені варіанти гена: «короткий» S і «довгий» L варіанти регуляторної ділянки гена. «Короткий» (S) менш активно працює, через це синтезується менше білка-транспортера. Можливі поєднання у індивіда (генотипи): SS, SL, LL. Особливості генотипів: SS пов'язані з більшою ймовірністю розвитку емоційних порушень в несприятливому середовищі, наприклад, депресії або пост-травматичного стресового розладу при перенесених стресах
Baudry, A., Mouillet-Richard, S., Schneider, B., Launay, J.-M., Kellermann, O. MiR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants. <i>Science</i> . 2010. 329: 1537—1541. [PubMed: 20847275, related citations] [Full Text]	
HGNC Approved Gene Symbol: MTNR1A	
Cytogenetic location: 4q35.2 Genomic coordinates (GRCh38): 4:186,532,993-186,555,566 (from NCBI)	
MT1 (M-1a, MTNR1A)	Рецептори MT1 належать до сімейства орфанових, зв'язаних з G-білком рецепторів, вони широко представлені в структурах головного мозку, беруть участь в регуляції біологічних ритмів (супрахізматичне ядро гіпоталамуса) й емоційно-мотиваційної поведінки (неокортекс, гіпокамп, амігда та ін). Рецептори MT1 становлять більше 99 % від загальної кількості сайтів зв'язування мелатоніну
Levoe, A., Dam, J., Ayoub, M. A., Guillaume, J.-L., Couturier, C., Delagrang, P., Jockers, R. The orphan GPR50 receptor specifically inhibits MT1 melatonin receptor function through heterodimerization. <i>EMBO J</i> . 2006. 25: 3012—3023. [PubMed: 16778767, images, related citations] [Full Text]	
HGNC Approved Gene Symbol: MTNR1B	
Cytogenetic location: 11q14.3 Genomic coordinates (GRCh38): 11:92,969,622-92,986,240 (from NCBI)	
MT2 (M-1b, MTNR1B)	Рецептори MT2 належать до сімейства орфанових зв'язаних з G-білком рецепторів, вони експресуються переважно в клітинах сітківки і відділах проміжного мозку. Беруть участь в регуляції біологічних ритмів і емоційно-мотиваційної поведінки
Bonfond, A., Clement, N., Fawcett, K., Yengo, L., Vaillant, E., Guillaume, J.-L., Dechaume, A., Payne, F., Roussel, R., Czernichow, S., Herberg, S., Hadjadj, S., and 16 others. Rare MTNR1B variants impairing melatonin receptor 1B function contribute to type 2 diabetes. <i>Nature Genet</i> . 2012. 44: 297—301. [PubMed: 22286214, images, related citations] [Full Text]	

Узагальнюючи отримані дані, треба наголосити, що досягнення сучасної науки довели «полігенність» розвитку депресії й необхідність використання цих знань в діагностиці та терапії цього захворювання. У теперішній час у генезі депресії активну участь беруть гени, які кодують нейротрансмітерну активність (метаболізм адреналіну, норадреналіну, серотоніну та дофаміну), нейрогенез, нейрональну пластичність, активність імунної системи. Наведені результати досліджень свідчать про можливість використання генетичних маркерів для діагностики депресії (дисфункція нейротрансмітерних, нейрональних та імунних механізмів), а також визначення резистентності та терапевтичної відповіді на терапію. Стратегічними для подолання депресії є дослідження, спрямовані на пошук лікарських речовин, що інактивують депресогенні гени та продукти їх метаболізму.

Список літератури

1. Kerri Smith. Mental health: A world of depression. A global view of the burden caused by depression [Electronic Resource] // *Nature*. 2014. № 12. Mode of access : URL : <http://www.nature.com/news/mental-health-a-world-of-depression-1.16318>.
2. Anguelova M., Benkelfat C., Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter // *Mol Psychiatr*. 2003. Vol. 8. P. 646—653.
3. Sullivan P. F., Neale M. C., Kendler K. S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis // *Am. J. Psychiatry*. 2000. № 157. P. 1552—1562.
4. The relationship between panic disorder and major depression. A new family study / Weissman M. M., Wickramaratne P., Adams P. B. [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1993. № 50. P. 767—780.

5. Uher R. The role of genetic variation in the causation of mental illness: an evolution-informed framework // *Mol. Psychiatry*. 2009. № 14. P. 1072—1082.
6. Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression / vanRossum E. F., Binder E. B., Majer M. [et al.] // *Biol. Psychiatry*. 2006. № 59. P. 681—688.
7. Meta-analysis of the association between the monoamine oxidase-A gene and mood disorders / M. Fan, B. Liu, T. Jiang [et al.] // *Psychiatr Genet*. 2010. № 20. P. 1—7.
8. Yoon H. K., Kim Y. K. Association between glycogen synthase kinase-3β gene polymorphisms and major depression and suicidal behavior in a Korean population // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry*. 2010. № 34. P. 331—334.
9. Yoshimura R., Kishi T., Suzuki A. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphism Val66Met is associated with neither serum BDNF level nor response to selective serotonin reuptake inhibitors in depressed Japanese patients // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry*. 2011. Vol. 35, № 4. P. 1022—1025.
10. Yu H., Chen Z. Y. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry // *Acta Pharmacol. Sin*. 2011. Vol. 32, № 1. P. 3—11.
11. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children / Joan Kaufman, Bao-Zhu Yang, Heather Douglas-Palumberi, [et al.] // *Biol. Psychiatry*. 2006. Vol. 59. P. 673—680.
12. Savitz J., Solms M., Ramesar R. The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF // *Genes Brain Behavior*. 2006. Vol. 5. P. 311—328.
13. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms: influence on treatment response phenotypes of major depressive disorder / N. A. Kocabas, I. Antonijevic, C. Faghel, [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2011. Vol. 26, № 1. P. 1—10.
14. Исследование полиморфизма гена мозгового нейротрофического фактора у лиц с депрессивными и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями / М. В. Шмиголь, Л. А. Левчук,

Е. В. Лебедева [и др.] // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 5-2. С. 388—392;

15. Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity / Verhagen M. van der Meij A., van Deurzen P. A., Janzing J. G., [et al.] // *Mol Psychiatry*. 2010. Vol. 15. P. 260—71.

16. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment / E. B. Binder, D. Salyakina, P. Lichtner [et al.] // *Nat. Genet*. 2004. № 36. P. 1319—1325.

17. The FKBP5-gene in depression and treatment response—an association study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Cohort / Lekman M., Laje G., Charney D. [et al.] // *Biol. Psychiatry*. 2008. № 63. P. 1103—1110.

18. Pharmacogenetic analysis of genes implicated in rodent models of antidepressant response: association of TREK1 and treatment resistance in the STAR(*)D study / Perlis R. H., Moorjani P., Fagerness J. [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. 2008. № 33 (12). P. 2810—2819. doi: 10.1038/npp.2008.6.

19. Variation in catechol-O-methyltransferase is associated with duloxetine response in a clinical trial for major depressive disorder / R. H. Perlis, B. Fijal, D. H. Adams [et al.] // *Biol. Psychiatry*. 2009. № 65. P. 785—791.

20. Association study of corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene polymorphisms and antidepressant response in major depressive disorders / Liu Z., Zhu F., Wang G. [et al.] // *Neuroscience Lett*. 2007. № 414. P. 155—158.

21. Genome-wide pharmacogenetics of antidepressant response in the GENDEP project / Uher R., Perroud N., Ng M. Y. [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. 2010. № 167. P. 555—564.

22. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. 2011. № 35 (3). P. 664—675.

23. Makhija K., Karunakaran S. The role of inflammatory cytokines on the aetiopathogenesis of depression // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2013. № 47. P. 828—839.

24. A meta-analysis of cytokines in major depression / Y. Dowlati, N. Herrmann, W. Swardfager [et al.] // *Biol Psychiatry*. 2010. № 67 (5). P. 446—457.

25. Liu Y., Ho RC-M., Mak A. (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression // *J. Affect Disord*. 2012. № 139 (3). P. 230—239.

26. Villanueva R. Neurobiology of Major Depressive Disorder // *Neural. Plast*. 2013. doi: 10.1155/2013/873278.

27. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients / Serretti A., Kato M., De Ronchi D., Kinoshita T. // *Mol. Psychiatry*. 2007. № 12. P. 247—257.

28. Polymorphisms in the SLC6A4 and HTR2A genes influence treatment outcome following antidepressant therapy / Wilkie M. J., Smith G., Day R. K. [et al.] // *Pharmacogenomics J*. 2009. № 9. P. 61—70.

29. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment / F. J. McMahon, S. Buervenich, D. Charney [et al.] // *Am. J. Hum. Genet*. 2006. № 78. P. 804—814.

30. Licinio J., Dong C., 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. № 66. P. 488—497.

31. Kato M., Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder // *Mol. Psychiatry*. 2010. № 15. P. 473—500.

32. Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects / J. Epstein, H. Pan, J. H. Kocsis [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. 2006. № 163. P. 1784—1790.

33. Visscher P. M., Brown M. A., McCarthy M. I., Yang J. Five years of GWAS discovery // *Am J Hum Genet*. 2012; 90: 7—24.

34. GWAS meta-analysis reveals novel loci and genetic correlates for general cognitive function: a report from the COGENT consortium // *Mol Psychiatry*. 2017 Mar; 22(3): 336—345. doi: 10.1038/mp.2016.244.

Надійшла до редакції 20.07.2017 р.

МАРУТА Наталія Олександрівна, доктор медичних наук, професор, заступник директора з науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: mscience@ukr.net

ФЕДЧЕНКО Вікторія Юрївна, старший науковий співробітник ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: vfedchenko83@ukr.net

ЛІНСЬКА Катерина Ігорівна, лікар-ординатор відділу неврозів та пограничних станів ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: linska.kate@gmail.com

MARUTA Nataliia, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director on Scientific Work of State Institution "Institute of Neurology Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: mscience@ukr.net

FEDCHENKO Viktoriya, Senior Researcher of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vfedchenko83@ukr.net

LINSKA Kateryna, Resident physician of the Department of Neuroses and Borderline Condition of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: linska.kate@gmail.com