

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СЕРТОНИНЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С ДЕПРЕССИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.Б. Лебедева^{1,2}, Н.Ю. Ардашова¹, О.Л. Барбараш^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Кемеровская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: lebenb@mail.ru

ASSOCIATION BETWEEN GENETIC POLYMORPHISMS WITHIN THE SEROTONERGIC SYSTEM, DEPRESSION AND CORONARY ARTERY DISEASE (REVIEW)

N.B. Lebedeva^{1,2}, N.Y. Ardashova¹, O.L. Barbarash^{1,2}

¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo

²Kemerovo State Medical Academy

Изучение депрессии, коморбидной ишемической болезни сердца (ИБС) представляет большой интерес, что обусловлено высокой частотой ее возникновения и прогностической значимостью для исхода основного заболевания. В настоящее время биологические механизмы развития депрессии и ее связи с ИБС однозначно не определены, что связано с многообразием предрасполагающих и патогенетических факторов. В обзоре обсуждается роль полиморфизмов генов серотонинэргической системы в развитии депрессии, коморбидной ИБС.

Ключевые слова: депрессия, полиморфизм генов, серотонинэргическая система, ишемическая болезнь сердца.

The study of comorbid depression in patients with coronary artery disease (CAD) is pivotal since its high incidence and prognostic significance for the underlying disease. Currently, biological mechanisms of depression and its relationship with coronary artery disease are not clearly defined, which is associated with a variety of predisposing and pathogenetic factors. The review discusses the role of genetic polymorphisms within the serotonergic system in the development of comorbid depression in patients with coronary artery disease.

Key words: depression, genetic polymorphisms, serotonergic system, coronary artery disease.

Изучение депрессии, коморбидной ИБС, представляет большой интерес, что обусловлено высокой частотой ее развития (52–60%), а также прогностической значимостью для исхода основного заболевания. Показано, что именно депрессия, формирующаяся после кардиологических катастроф, увеличивает в несколько раз риск неблагоприятного сердечно-сосудистого события [18, 23]. G. Parker и соавт. при сравнении трех групп больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в зависимости от времени возникновения у них депрессии обнаружили, что именно депрессия, возникшая после ОКС, была предиктором исхода кардиологического заболевания [41]. В свою очередь риск летального исхода сердечно-сосудистого заболевания нарастает с увеличением тяжести депрессии [5].

В настоящее время биологические механизмы развития депрессии и корреляты ее связи с ИБС однозначно не определены, что связано с многообразием предрасполагающих и патогенетических факторов. Однако выявлены многочисленные общие патогенетические механизмы развития депрессии и ИБС с вовлечением оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники с развитием симпатической активации, серотонинэргической, иммунной и

ряда других систем [8]. Среди существующих моделей развития депрессии выделяют моноаминовую, поведенческую, модель генетически обусловленной стресс-уязвимости, а из последних – модели снижения нейропластичности мозга (подавление нейрогенеза и преждевременный апоптоз) и циркадного десинхронизма [5].

Имеющиеся данные однозначно свидетельствуют в пользу наличия моноаминового дефицита при депрессиях и его коррекции с помощью антидепрессантов, однако это не исключает, что в этиопатогенезе депрессии участвуют и другие нейрхимические факторы. В реализации серотониновой и адренергической передачи в центральной нервной системе (ЦНС) участвует ряд ферментов и рецепторов на пре- и постсинаптических мембранах, полиморфизм ряда генов которых активно изучается [3]. На сегодняшний день хорошо известно, что полиморфизм характерен для всех генов человека, более того, установлено, что он имеет выраженную этническую и популяционную специфику. Однако существующие представления о механизмах взаимодействия генов и их продуктов-белков между собой и с факторами внешней среды остаются неполными. Наследственная предрасположенность и вклад генетических факторов в развитие пси-

хических нарушений несомненны, однако при депрессии их роль ниже, чем при других психических расстройствах, например, шизофрении и биполярном расстройстве – уровень наследуемости около 37% [54]. Наследственная предрасположенность может быть связана как с наследованием особых невротических черт личности, так и с независимыми наследуемыми факторами, связанными с различными генами.

Таким образом, депрессия относится к заболеваниям полигенной природы, что обуславливает сложность в изучении ее патогенеза. Генетические исследования в семьях с несколькими родственниками, заболевшими рекуррентной депрессией, выявили целый ряд хромосомных локусов, тем или иным образом связанных с развитием заболевания. Некоторые из них были подтверждены в других аналогичных исследованиях. Однако какая-либо одна из хромосомных aberrаций, специфичная для депрессии, не была обнаружена. Не было также обнаружено никакого специфичного для рекуррентной депрессии молекулярного фактора риска.

Тем не менее, существует круг генов нейротрансмиттерных систем (глутамата, норадреналина, ГАМК, серотонина и ряда других), полиморфизм которых вносит вклад в наследственную предрасположенность к проявлению депрессии. Суммирование эффектов аллелей нескольких генов, увеличивающих риск патологии, может предрасполагать к развитию депрессии, а хронический стресс переводит наследственную предрасположенность в психопатологию, осуществляя эпигенетическую регуляцию активности генов.

Основными системами, опосредующими эмоциональный стресс в ЦНС, традиционно считают нейромедиаторные, в первую очередь – серотониновую [1]. Известно, что серотонин (5-гидроксириптамин, 5-НТ) является одним из модуляторов реакций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на острый и хронический стресс [60]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что дефицит серотонинэргической медиации может быть важным патофизиологическим механизмом депрессии. Еще в 1998 г. в работе Т.Е. Moffitt было показано, что повышенный (по сравнению со среднестатистическим) уровень серотонина в цельной крови коррелирует с проявлениями агрессии и насилия, а сниженный уровень серотонина – с депрессивными расстройствами разной степени тяжести [33]. Серотонин – важнейший нейромедиатор и гормон, по химическому строению относящийся к группе биогенных аминов, метаболизируется преимущественно под влиянием фермента моноаминоксидазы А (МАОА) с образованием 5-оксииндолуксусной кислоты, выделяемой с мочой. Как и любой нейромедиатор, серотонин выделяется в синаптическую щель нейроном, передающим сигнал, и действует на рецепторы нейрона, принимающего сигнал. Клинические исследования неизменно показывают эффективность лекарств в лечении депрессии, которые увеличивают концентрацию серотонина в синапсе, таких, как ингибиторы моноаминоксидазы и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [12], что и положило начало исследованиям полиморфизмов генов серотонинэргической системы: гена МАОА, генов-рецепторов серотони-

на, гена-переносчика серотонина, а также генов триптофангидроксилаз 1 и 2 – ключевых ферментов биосинтеза серотонина.

С другой стороны, серотонинэргическая система непосредственно задействована в патогенезе артериальной гипертензии, атеросклероза и ИБС, вызывая центральные (участие в регуляции сердечного ритма и артериального давления, формировании болевого синдрома) и периферические (активация тромбоцитов при ишемии, контакте с поврежденной атеросклеротической бляшкой) эффекты [15]. Давно известно, что у больных ИБС, гиперхолестеринемией, а также у курильщиков, лиц с семейным анамнезом атеросклероза выявляется высокий уровень серотонина в крови [49]. Увеличенное содержание серотонина в тромбоцитах наблюдается у больных хронической ИБС, острым инфарктом миокарда в сравнении со здоровым контролем, а у пациентов со стабильной стенокардией определяется высокая чувствительность изолированных коронарных артерий к серотонину [49]. Таким образом, участие серотонинэргической системы в патогенезе не только депрессии, но и ИБС несомненно.

Моноаминоксидаза А является одним из ключевых ферментов метаболизма моноаминэргических нейротрансмиттеров, она осуществляет деградацию моноаминов, в том числе серотонина и норадреналина, посредством их дезаминирования [60]. Ген, кодирующий фермент МАОА, рассматривается как кандидат, возможно, вовлеченный в процесс развития депрессивного расстройства, так как имеются данные об эффективном использовании ингибиторов моноаминоксидазы А для лечения депрессий. Ген МАОА расположен на коротком плече X-хромосомы, его структура хорошо изучена. Полиморфизмы этого гена исследовались одними из первых, были обнаружены длинные и короткие аллели в зависимости от количества копий микросателлитного повтора (VNTR)- 3; 3,5; 4 или 5 [58]. Обнаружено, что длинные аллели (3,5; 4 и 5) функционально более активны по сравнению с коротким аллелем (3), выявлена ассоциация между частотой встречаемости длинных аллелей и большим депрессивным расстройством [59]. Однако в другом исследовании, наоборот, была показана протекторная роль длинных аллелей, правда, при изучении другого психического расстройства – панических атак [39].

Одним из основных регуляторов содержания серотонина в синаптической щели является белок-переносчик (5-НТТ), осуществляющий обратный захват нейромедиатора из синаптической щели пресинаптическими окончаниями. Соответственно, чем выше активность переносчика, тем меньше действие серотонина. Путем блокады этого белка действует большинство современных антидепрессантов. Транскрипционная активность гена-переносчика серотонина регулируется варьированием длины повторяющихся элементов (5-НТТLPR), расположенных в 52-регуляторной области гена [38]. Выделяют 2 основных аллеля функционального полиморфизма 5-НТТLPR: короткий (S) аллель, включающий 14 повторяющихся элементов, и длинный (L) аллель, включающий 16 повторяющихся элементов. Известно, что транскрипционная активность L-аллеля в два-три раза превышает таковую S-аллеля [25]. Полиморфизм по промотору гена-транс-

портера серотонина (5-HTTLPR) является наиболее частой находкой. В некоторых исследованиях было показано, что этот полиморфизм определяет предрасположенность к развитию депрессии при повторных стрессовых воздействиях, но также связан с наследованием тревожных и меланхолических личностных черт [17].

Было установлено, что S-аллель 5-HTTLPR ассоциирован с повышенной тревожностью (нейротизмом) у психически здоровых людей [32], однако многочисленные попытки обнаружить его ассоциацию с тяжелым депрессивным расстройством не увенчались успехом [13]. Вместе с тем было показано, что аллель S переносчика серотонина является предиктором развития депрессии при тяжелых соматических заболеваниях, в частности инфаркте миокарда [41]. Согласно результатам опубликованного недавно мета-анализа, резкое ухудшение состояния здоровья вследствие соматического заболевания является наиболее значимым внешним фактором, который в сочетании с аллелем S повышает риск развития депрессии [27].

Таким образом, можно предположить, что данный полиморфизм в большей степени связан с особенностями стресс-реактивности, чем непосредственно с развитием депрессии. Нейровизуализационные методы позволили обнаружить некоторые различия в ответственных за эмоции областях мозга, связанные с полиморфизмом гена-транспортера серотонина, однако связь этих находок с депрессией не ясна [47]. Вместе с тем были получены доказательства большей эффективности лечения СИОЗС женщин с генотипом LL, страдающих паническим расстройством [48]. Существуют также данные о том, что ген 5-HTTLPR связан с развитием депрессивных расстройств, с возрастом начала депрессии в общей популяции у женщин, но не у мужчин [28].

С другой стороны, имеются данные, что из-за более низкой эффективности обратного захвата серотонина у носителей короткого аллеля (SS) повышенное содержание серотонина может способствовать повышению стрессоустойчивости и, как следствие, большей продолжительности жизни. Также обнаружена защитная роль короткого аллеля в отношении ИМ: меньшая частота их возникновения и более поздний возраст развития, особенно у курильщиков [16]. В одном из российских исследований показано, что среди лиц с генотипом SS меньше курильщиков, меньше ОТ/ОБ и ниже уровень инсулина по сравнению с носителями генотипа LS и LL. Частота генотипа SS была значительно выше среди лиц старше 80 лет [2]. Возможно, несоответствие результатов разных исследований объясняется различной ролью серотонинэргической системы в нейронных цепях, ведущих к формированию тревоги как физиологически нормальному ответу на действие внешних стрессовых факторов, панической атаки – явлению патологическому, чаще всего возникающему в отсутствии видимых причин, и депрессии [16]. Триптофангидроксилаза (ТРН) – ключевой фермент биосинтеза серотонина. Этот факт позволяет рассматривать гены, контролирующие экспрессию ТРН в качестве генов-кандидатов, участвующих в формировании различных психических расстройств, в том числе депрессии. В геноме человека имеется два гена – ТРН1 и ТРН2, коди-

рующих разные формы ТРН. Экспрессия ТРН1 отмечается в периферических органах, а также в нервной системе, тогда как ТРН2 преимущественно экспрессируется в нейронных тканях головного мозга [62]. Целый ряд работ указывает на ассоциацию полиморфизма гена ТРН2 с депрессиями [65], а также с суицидальными наклонностями [28, 66], синдромом дефицита внимания и гиперактивности [57], биполярным расстройством [24], обсессивно-компульсивным расстройством [36], но не с паническим расстройством [37, 40], что в очередной раз свидетельствует о различной патогенетической природе психических заболеваний.

Что касается серотониновой передачи, то наибольший научный интерес представляют 5HT1A-пре- и постсинаптические рецепторы, которые являются одним из главных механизмов передачи импульса в серотонинэргических путях, и 5HT2A-рецепторы, которые также обеспечивают серотониновую трансмиссию. Известно, что чувствительность и активность этих рецепторов снижены при депрессии [45]. Эти же рецепторы участвуют в реализации центральных и периферических влияний серотонина на сердечно-сосудистую систему. Активация 5-HT1A-рецепторов вызывает центральное угнетение симпатических влияний и далее брадикардию, в то время как 5-HT2-рецепторы – возбуждение симпатического отдела, повышение АД, тахикардию [53]. Новые препараты для лечения депрессии, блокирующие обратный захват серотонина или норадреналина, являются агонистами 5HT1A-рецепторов и находятся на этапе исследования [11].

5HT1A-рецепторы – один из наиболее распространенных подтипов рецепторов серотонина, экспрессирующихся в мозге человека. Генетические исследования показали возможность замены 1019C>G, расположенной в промоторном районе гена HTR1A. Обнаружено, что замена G на C в положении 1019 приводит к усилению экспрессии 5-HT1A-рецептора, что в свою очередь приводит к ослаблению серотонинэргической нейротрансмиссии [36] и повышенной склонности к депрессии у здоровых людей [57].

В результате системного скрининга полиморфных вариантов гена HTR2A была выявлена синонимичная однонуклеотидная замена тимина на цитозин в положении 102 – 102T/C (rs6313), расположенная в первом экзоне гена. Показано, что 102C-аллель гена HTR2A характеризуется пониженным уровнем экспрессии рецептора по сравнению с аллелем 102T [46]. В ряде исследований, проведенных в разных популяциях, была показана связь между этим полиморфизмом и различными психическими расстройствами [41]. Причины преобладания мутантного аллеля у больных с различными психическими заболеваниями остаются неизученными. Хотя и существуют работы, показывающие как ассоциацию аллеля 102T с развитием тревожно-депрессивных расстройств [40], так и отсутствие подобной связи [52], тем не менее, связь гена 5-HTR2A с различными психическими расстройствами и маниакалия является общепризнанной. Однако один из последних мета-анализов существующих исследований (21 исследование, 3299 пациентов) вновь показал отсутствие связи T102C 5-HTR2A полиморфизма с развитием боль-

шой депрессии [64]. Вместе с тем другой мета-анализ подтверждает, что 5-HTR2A rs6313 T>C-полиморфизм может коррелировать с эффективностью антидепрессантов в лечении большой депрессии [31]. Кроме того, наличие полиморфизма T102C гена, кодирующего экспрессию 5-HT_{2A}-рецептора, достоверно обуславливает возникновение острого инфаркта миокарда у мужчин – TT генотип 5-HT_{2A} рецептора повышает риск острого инфаркта миокарда, что свидетельствует об общности генетических механизмов, лежащих в основе развития инфаркта миокарда и депрессии [63].

В уже упоминавшемся мета-анализе была найдена связь полиморфизма другого локуса – A-1438-G 5-HTR2A (аллеля A) с повышенным риском развития большого депрессивного расстройства [64]. Существуют два аллеля – A и G гена 5-HTR2A и, соответственно, генотипы AA, AG и GG. Интересным представляется тот факт, что аллель A2 гена 5-HTR2A также чаще выявляется у активных долгожителей. Известно, что многие гены, вовлеченные в патогенез психических заболеваний (маниакально-депрессивного психоза, шизофрении и депрессии), могут быть связаны с повышенной творческой активностью, что, вероятно, и способствует их сохранению на высоком (более 1–1,5%) уровне в популяции [7].

Роль этих генов в развитии головного мозга во время эволюции человека активно дискутируется [55]. Таким образом, можно предположить, что A2-аллель сопутствует активному долголетию не случайно. Исследования свидетельствуют, что генотип AA и A-аллель связаны со скоростью ответа на лечение антидепрессантами [34]. В одном из недавних исследований были изучены ассоциации 5-HTR2A –1438A/G и 5HTR2C Cys23Ser полиморфизмов и депрессии, ее тяжести у больных ИБС с учетом триггерных факторов, патогенетических характеристик ИБС и личностной тревожности. Исследование проводилось среди 169 мужчин в возрасте 31–84 (59,0±8,8) лет с диагностированной ИБС. Депрессия была более тяжелой (по шкале Гамильтона) при наличии обострения ИБС, болевого ангинозного синдрома, высокой личностной тревожности и при наличии аллеля полиморфизма – 1438A/G в генотипе. Риск среднетяжелой и тяжелой депрессии у носителей аллелей G был в 2,4 раза выше, чем у носителей AA-генотипа. Ассоциация между аллелем G и тяжестью симптомов депрессии была более выраженной при наличии симптомов ИБС. Риск среднетяжелой и тяжелой депрессии был почти в 4 раза выше у носителей этого аллеля при наличии этого фактора [21].

В ряде исследований было показано, что у больных ИБС, являющихся носителями определенных генетических вариантов серотониновой системы, коморбидная депрессия отличалась большей тяжестью, особенно если ИБС была значимым стрессовым фактором для больного. Варианты риска были представлены генотипами переносчика серотонина (полиморфизм 5-HTTLPR), содержащими один или два коротких аллеля, и генотипами, содержащими аллель G полиморфизма –1438A/G-рецептора серотонина типа 2A (5-HTR2A) [21].

Вместе с тем роль антидепрессантов, влияющих на концентрацию серотонина, у пациентов с ИБС неоднозначна. Так, по данным рандомизированных клинических

исследований, применение СИОЗС для лечения депрессии при ИБС и инфаркте миокарда безопасно, не влияет на частоту развития жестких конечных точек и, приводя к снижению уровня депрессии, улучшает постинфарктную адаптацию [26]. Ранее публиковались данные о том, что у пациентов, принимающих анорексанты или антидепрессанты, действующие на серотонинэргическую систему, повышается уровень серотонина в крови, что ведет к развитию у них легочной гипертензии [50], а ИБС у таких больных протекает тяжелее [14].

Интересна роль 2-го типа С-серотониновых рецепторов (5HT_{2C}), которые широко представлены в лимбических структурах мозга, гиппокампе, лобной коре, а также в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса, где они модифицируют реакцию нейронов на световые стимулы и принимают активное участие в регуляции ритмов сна [61]. Заинтересованность серотонинэргических процессов в хронобиологическом механизме развития депрессии косвенно подтверждают высокая концентрация серотонина и высокая плотность 5-HT_{2C}-рецепторов в СХЯ. Активность этих рецепторов снижена при депрессии [10]. Хорошо известно, что именно расстройства цикла сон–бодрствование занимают одно из ведущих мест при депрессивных расстройствах. Это связано не только с собственно нарушениями сна и его циклической архитектуры, но, прежде всего, с определенным сдвигом центральных механизмов, регулирующих целостные процессы психофизиологической ритмики в организме [35]. Тот факт, что инсомния является фактором риска манифестации депрессивного расстройства, а также обострения и развития повторных эпизодов депрессии, давно считается доказанным [20]. С другой стороны, в ходе специальных исследований было показано, что возникновение и течение некоторых кардиологических заболеваний (гипертонии, стенокардии, инфаркта миокарда) непосредственно связаны с нарушением сна, а развитие депрессии часто сочетается с нарушением суточных ритмов [9].

У больных аффективными расстройствами и их родственников были обнаружены специальные генные локусы, ответственные за недостаточность функции биологических часов и повышающие риск развития депрессии [64]. Известны гены, кодирующие ключевые элементы циркадианных часов у млекопитающих, которые включают period (per1, per2, per3), neuronal PAS domain protein-2 (NPAS2), circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK), cryptochrome (Cry1, Cry2) brain and muscle ARNT-like-1 (BMAL1) гены [61]. Белки, кодируемые этими генами, являются частью циркадианной саморегулирующейся нейрональной петли, включая белки-активаторы и супрессоры, активность которых также подчиняется суточному ритму и фактически задает ритм нейронам СХЯ [30]. В одном из исследований показано, что единичный нуклеотидный полиморфизм в генах PER2, NPAS2, mBMAL1 связан с повышенным риском развития сезонной депрессии. Кроме того, определенные аллельные комбинации нуклеотидов в этих генах дают дополнительный эффект, повышая риск развития сезонного аффективного расстройства в 4,43 раза в сравнении с другими генотипами и в 10,67 раза в сравнении с наиболее протективным ге-

нотипом [44]. Одна из гипотез предполагает, что причиной нарушения циркадных ритмов являются первичные нарушения биологических часов на молекулярном уровне, которые, в свою очередь, и способствуют развитию депрессии. С другой стороны, большинство циркадианных аномалий, наблюдаемых при депрессии, корректируются после наступления ремиссии. Следовательно, нельзя исключить вероятность того, что эти аномалии являются только следствием депрессии. Однако в любом случае имеет место наследственная предрасположенность, которая может выражаться в полиморфизме определенных генов.

Итак, наиболее вероятно, что депрессия не является однородным заболеванием и может быть вызвана различными причинами. Этим объясняются высокая коморбидность (до 50%) депрессии с тревожными расстройствами, различной соматической патологией, в частности ИБС, высокий плацебо-эффект (до 50%) и неоднородность эффектов современных антидепрессантов. Риск развития депрессии имеет серьезную генетическую основу и связан с полиморфизмом генов ключевых нейромедиаторов головного мозга, их рецепторов и метаболизирующих белков. По-видимому, формирование генетической предрасположенности к тревожно-депрессивным расстройствам – весьма сложный процесс, затрагивающий высшие функции ЦНС и включающий нарушения в большом количестве генов, каждый из которых привносит лишь небольшой вклад в развитие патологической тревожности и депрессии, что затрудняет поиск генов-кандидатов. Очевидно, что существуют гендерные, этнические и другие особенности, влияющие на этот процесс.

Один из практических аспектов изучения генетических полиморфизмов – их влияние на эффективность медикаментозного лечения, например, эффективность клопидогреля в лечении ОКС, что может являться весьма важным фактором, определяющим выживаемость пациентов [6], а в отношении депрессии – выявление определенных полиморфизмов генов в качестве предикторов ее развития и тяжести при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, что позволит учесть индивидуальные генетически детерминированные особенности больного при прогнозировании депрессии и своевременно принимать меры по профилактике и лечению. Так, известен способ прогнозирования депрессии у больных после операции коронарного шунтирования, предусматривающий определение у них высокоактивного варианта (аллеля) гена моноаминоксидазы типа А [44]. Согласно этому способу, у носителей высокоактивного аллеля риск депрессии возрастает в 2 раза. Зарегистрирован также способ прогноза депрессии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, предусматривающий определение у них короткого (S) аллеля гена-переносчика серотонина (полиморфизм 5-HTTLPR). Носительство этого аллеля увеличивает риск депрессии в 1,6 раза [41].

К недостаткам двух указанных выше способов относится низкая эффективность, по-видимому, связанная с тем, что прогноз оценивают на основании изучения только одного гена. Также не учитывается взаимодействие генетического варианта с внешними факторами, влияющими на развитие депрессии, например, стрессовым воз-

действием средового фактора, в качестве которого может выступать ИБС, или личностными особенностями больного, предрасполагающими к возникновению депрессии.

Более эффективным показал себя способ прогнозирования депрессии тяжелой степени у мужчин с ИБС, предусматривающий установление связи между ИБС и признаками депрессии с использованием клинического подхода и определения полиморфизма 5-HTTLPR-гена переносчика серотонина [43]. В данном случае депрессию тяжелой степени прогнозируют при носительстве аллеля S по полиморфизму 5-HTTLPR и установлении временной и структурной связи между ИБС и признаками депрессии. В количественном выражении риск депрессии тяжелой степени повышается в 7 раз. Увеличение эффективности способа достигается за счет учета взаимодействия генетического и средового факторов. Еще более эффективным способом прогнозирования развития тяжелой депрессии является выявление полиморфизмов нескольких генов: аллеля S полиморфизма 5-HTTLPR, аллеля G полиморфизма -1438A/G и генотипа ValVal полиморфизма Val66Met у пациентов с повышенным уровнем тревожности по Спилбергеру–Ханину [1].

Таким образом, выделение различных генотипов заболевания, поиск биологических маркеров депрессии представляются важной клинической задачей, решение которой обеспечит более эффективные дифференцированные методы профилактики и лечения депрессий. Вместе с тем следует признать, что существующие результаты полногеномных исследований на выборках, насчитывающих тысячи пациентов и здоровых людей, не показывают существенных генетических ассоциаций для большой депрессии, что может быть связано с неоднородностью этой патологии [51]. Очевидно, что для выявления наследственной основы депрессии необходима оценка вклада аллелей не только отдельных генов, но и комплекса генов, вовлеченных в формирование патологии через совместное изменение активности важных для ее проявления молекулярных путей.

Литература

1. Волель Б.А., Голимбет В.Е. Способ прогнозирования тяжести депрессивных расстройств у мужчин с ишемической болезнью сердца: патент на изобретение РФ № 2562557 от 10.09.2015; приоритет от 17.12.2013.
2. Голимбет В.Е., Украинцева С.В., Яшин А.И. Связь полиморфных вариантов гена переносчика серотонина с факторами, влияющими на физическое и психическое здоровье в процессе старения // Ж. неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2004. – № 5. – С. 46–49.
3. Лебедева Е.В., Гуткевич Е.В., Иванова С.А. и др. Феномен коморбидности депрессии и коронарной болезни в свете современных достижений генетики // Сибирский вестник психиатрии и наркол. – 2012. – Т. 75, № 6. – С. 41–47.
4. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // Ж. неврологии и психиатрии. – 2012. – Т. 11(2). – С. 29–36.
5. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2011. – № 2. – С. 59–66.

6. Репин А.Н., Сергиенко Т.Н., Муслимова Э.Ф. и др. Влияние полиморфизма G681A гена СYP2C19 на эффективность клопидогрела при эндovasкулярном лечении ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Рос. кард. журн. – 2015. – № 10. – С. 81–85.
7. Спивак И.М. Генетическая связь креативности и психических заболеваний // Учен. записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2011. – Т. XVIII, № 4. – С. 11–14.
8. Смуглевич А.Б. Депрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях // Психич. расстройств. в общей медицине. – 2013. – № 4. – С. 4–9.
9. Aumiller J. Depressive and sleepless: caution of myocardial infarct risk. Secondary risk factors // MMW Fortschr. Med. – 2009. – Vol. 14(20). – P. 18–19.
10. Aloyo V.J., Berg K.A., Spampinato U. et al. Current status of inverse agonist serotonin 2^o (2-HT2A) and 5-HT2C receptors // Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 121. – P. 160–173.
11. Adell A. LU-AA.21004 a multimodal serotonergic agent for the potential treatment of depression and anxiety // J. Drugs. – 2010. – Vol. 13. – P. 900–910.
12. Arnott S., Nutt D. Successful treatment of fluvoxamine-induced anorgasmia by cyproheptadine // British J. of Psychiatry. – 1994. – Vol. 164. – P. 838–839.
13. Blaya C., Salum G.A., Lima M.S. et al. Lack of association between the Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (5-HTTLPR) and Panic Disorder: a systematic review and meta-analysis // Behav. Brain Funct. – 2007. – Vol. 18(3). – P. 41–44.
14. Carney R.M., Freedland K.E., Shelton Y.I. et al. Depression and coronary heart disease: a review for cardiologists // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 20(3). – P. 196–200.
15. Cote F., Fligny C., Fromes Y. Recent advances in understanding serotonin regulation of cardiovascular function // Trends in Mol. Med. – 2004. – Vol. 10. – P. 232–238.
16. Coto E., Reguero J.R., Alvarez V. et al. 5-Hydroxytryptamine 5-HT2A receptor and 5-Hydroxytryptamine transporter polymorphism in acute myocardial infarction // Clin. Sci. (Lond). – 2003. – Vol. 104. – P. 241–245.
17. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // Science. – 2003. – Vol. 301. – P. 386–389.
18. De Jonge P., van den Brink R.H., Spijkerman T. et al. Only incident depressive episodes after myocardial infarction are associated with new cardiovascular events // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 2204–2208.
19. Deakin J.F.W., Graeff F. 5-HT and mechanisms of defence // J. Psychopharmacol. – 1991. – Vol. 5. – P. 305–316.
20. Ford D.J., Kamerow D.B. Epidemiological study of sleep disturbances and psychiatric disorders // Am. J. Med. Assoc. – 1989. – Vol. 5. – P. 1479–1484.
21. Golimbet V.E., Volel B.A., Dolzhikov A.V. et al. Association of 5-HTR2A and 5-HTR2C serotonin receptor gene polymorphisms with depression risk in patient with coronary heart disease // Bull. Exp. Biol. Med. – 2014. – Vol. 156(5). – P. 680–683.
22. Golimbet V.E., Lavrushina O.M., Kaleda V.G. et al. Supportive evidence for the association between the T102C 5-HTR2A gene polymorphism and schizophrenia: A large-scale case-control and family-based study // Eur. Psychiat. – 2007. – Vol. 22(3). – P. 167–170.
23. Grace S.L., Abbey S.E., Kapral M.K. et al. Effect of depression on five-year mortality after an acute coronary syndrome // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 96. – P. 1179–1185.
24. Harvey M., Shink E., Tremblay M. et al. Support for the involvement of TPH2 gene in affective disorders // Mol. Psychiatry. – 2004. – Vol. 9. – P. 980–981.
25. Heils A., Mobner R., Lesch K.P. The human serotonin transporter gene polymorphism—basic research and clinical implications // J. of Neur. Transmission. – 1997. – Vol. 104. – P. 1005–1014.
26. Joynt K.E., O'Connor C.M. Lessons from STADHART, ENRICH, and other trials // Psychosom. Med. – 2005. – Vol. 67 (Suppl. 1). – P. 63–66.
27. Karg K., Burmeister M., Shedden K. et al. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation // Arch. Gen. Psychiatry. – 2011. – Vol. 68(5). – P. 444–454.
28. Lee K.Y., Jeong S.H., Kim S.H. et al. Genetic Role of BDNF Val66Met and 5-HTTLPR Polymorphisms on Depressive Disorder // Psychiatry Investig. – 2014. – Vol. 11(2). – P. 192–199.
29. Laposky A.D., Shelton J., Dugovic C. et al. Altered sleep regulation in leptin deficient mouse // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. 894–903.
30. Lemonde S., Turecki G., Bakish D. et al. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide // J. Neurosci. – 2003. – Vol. 23. – P. 8788–8789.
31. Lin J.Y., Jiang M.Y., Kan Z.M. et al. Influence of 5-HTR2A genetic polymorphisms on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis // J. Affect. Disord. – 2014. – Vol. 168. – P. 430–438.
32. Lesch K.P., Greenberg B.D., Higley J.D. et al. Serotonin Transporter, Personality, and Behavior: Toward a Dissection of Gene-Gene and Gene-Environment Interaction. Molecular Genetics and the Human Personality. – Washington, DC : American Psychiatric Publishing, 2002. – P. 109–135.
33. Moffitt T.E., Brammer G.L., Caspi A. et al. Whole blood serotonin relates to violence in an epidemiological study // Biol. Psychiatry. – 1998. – Vol. 43(6). – P. 446–457.
34. Matsumoto Y., Fabbri C., Pellegrini S. et al. Serotonin transporter gene: a new polymorphism may affect response to antidepressant treatments in major depressive disorder // Mol. Diagn. Ther. – 2014. – Vol. 18(5). – P. 567–577.
35. Magnusson A., Partonen T. The diagnosis, symptomatology, and epidemiology of seasonal affective disorder // CNS Spectr. – 2005. – Vol. 10. – P. 625–634.
36. Müssner R., Walitza S., Geller F. et al. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2006. – Vol. 9. – P. 437–442.
37. Maron E., Toru I., Must A. et al. Association study of tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in panic disorder // Neurosci. Lett. – 2007. – Vol. 411(3). – P. 180–184.
38. Murphy D.L., Lerner A., Rudnick G. et al. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics // Mol. Interv. – 2004. – Vol. 4(2). – P. 109–123.
39. Maron E., Tasa G., Toru I. et al. Association between serotonin-related genetic polymorphisms and CCK-4-induced panic attacks with or without 5-hydroxytryptophan pretreatment in healthy volunteers // World J. Biol. Psychiatry. – 2004. – Vol. 5(3). – P. 149–154.
40. Maron E., Nikopentis T., Koks S. et al. Association study of 90 candidate gene polymorphisms in panic disorder // Psychiat. Genet. – 2005. – Vol. 15(1). – P. 17–24.
41. Otte C., McCaffery J., Ali S. et al. Association of a serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) with depression, perceived stress, and norepinephrine in patients with coronary disease: the Heart and Soul Study // Am. J. Psychiatry. – 2007. – Vol. 164. – P. 1379–1384.
42. Parker G.B., Hilton T.M., Walsh W.F. et al. Timing is everything: the onset of depression and acute coronary syndrome outcome // Biol. Psychiatry. – 2008. – Vol. 64(8). – P. 660–666.
43. Phillips-Bute B., Mathew J.P., Blumenthal J.A. et al. Perioperative genetics and safety outcomes investigative team. Relationship of genetic variability and depressive symptoms to adverse events after coronary artery bypass graft Surgery // Psychosom. Med. – 2008. – Vol. 70(9). – P. 953–959.

44. Partonen T., Reutlein J., Alpmann A. et al. Three circadian clock genes *Per2*, *Arntl*, and *Npas2* contribute to winter depression // *Ann. Med.* – 2005. – Vol. 39. – P. 229–238.
45. Pitchot W., Hansenne M., Pinto E. et al. 5-Hydroxytryptamine 1A receptors, major depression, and suicidal behavior // *Biol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 58. – P. 854–858.
46. Polesskaya O.O., Sokolov B.P. Differential expression of the “C” and “T” alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics // *J. Neurosci. Res.* – 2002. – Vol. 67. – P. 812–822.
47. Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Drabant E.M. et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetics susceptibility mechanism for depression // *Nat. Neurosci.* – 2005. – Vol. 8. – P. 828–834.
48. Perna G., Favaron E., Di Bella D. et al. Anti-panic efficacy of paroxetine and polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene // *Neuropsychopharmacology.* – 2005. – Vol. 30(12). – P. 2230–2235.
49. Puri V.K., Verma M., Saxena A.K. et al. Platelet serotonergic mechanisms in ischemic heart disease // *Thromb. Res.* – 1990. – Vol. 57. – P. 445–451.
50. Rothman R.B., Ayestas M.A., Dersch C.M. et al. Aminorex, fenfluramine, and chlorphentermine are serotonin transporter substrates. Implications for primary pulmonary hypertension // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100(8). – P. 869–875.
51. Ripke S., Wray N.R., Lewis C.M. et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium // *Mol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 18(4). – P. 497–511.
52. Rothe C., Gutknecht L., Freitag C. et al. Association of a functional 1019C>G 5-HT_{1A} receptor gene polymorphism with panic disorder with agoraphobia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 7. – P. 189–192.
53. Ramage A.G. Central cardiovascular regulation and 5-hydroxytryptamine receptors // *Brain Res. Bull.* – 2001. – Vol. 56. – P. 425–439.
54. Sullivan P.F., Neale M.C., Kendler K.S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 1552–1562.
55. Simeonova D.I., Chang K.D., Strong C. et al. Creativity in familial bipolar disorder // *J. Psychiatr. Res.* – 2005. – Vol. 39(6). – P. 623–631.
56. Strobel A., Gutknecht L., Rothe C. et al. Allelic variation in 5-HT_{1A} receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits // *J. Neural. Transmission.* – 2003. – Vol. 110. – P. 1445–1453.
57. Sheehan K., Lowe N., Kirley A. et al. Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene variants associated with ADHD // *Mol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 10. – P. 944–949.
58. Sabol S.Z., Hu S., Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter // *Hum. Genet.* – 1998. – Vol. 103(3). – P. 273–279.
59. Sygailo Y.V., Stober G., Grassle M. et al. Association analysis of the functional monoamine oxidase A gene promoter polymorphism in psychiatric disorders // *Am. Med. Genet.* – 2001. – Vol. 105(2). – P. 168–171.
60. Schulze T.G., Muller D.J., Krauss H. et al. Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder // *Am. J. Med. Genet.* – 2000. – Vol. 96. – P. 801–803.
61. Varcoe T.J., Kennaway D.J. Activation of 5-HT_{2C} receptors acutely induces *Per1* gene expression in the rat SCN in vitro // *Brain Res.* – 2008. – Vol. 1209. – P. 19–28.
62. Walther D.J., Peter J.U., Bashammakh S. et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform // *Science.* – 2003. – Vol. 299. – P. 76–79.
63. Yamada S., Akita H., Kanazawa K. et al. T102C polymorphism of the serotonin (5-HT) 2A receptor gene in patients with non-fatal acute myocardial infarction // *Atherosclerosis.* – 2000. – Vol. 150(1). – P. 143–148.
64. Zhao X., Sun L., Sun Y.H. et al. Association of HTR2A T102C and A-1438G polymorphisms with susceptibility to major depressive disorder: a meta-analysis // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2014. – Vol. 35(12). – P. 1857–1866.
65. Zhang X., Gainetdinov R.R., Beaulieu J.M. et al. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression // *Neuron.* – 2005. – Vol. 45. – P. 11–16.
66. Zhou Z., Roy A., Lipsky R. et al. Haplotype based linkage of tryptophan hydroxylase 2 to suicide attempt, major depression, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in 4 populations // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 62. – P. 1109–1118.

Поступила 08.04.2016

Сведения об авторах

Лебедева Наталья Борисовна, докт. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории реабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”, профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” Минздрава России.
Адреса: 650095, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.
E-mail: lebenb@mail.ru.

Ардашова Наталья Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории реабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.
Адрес: 650095, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
E-mail: ardashova_natali@mail.ru.

Барбараш Ольга Леонидовна, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” Минздрава России.
Адреса: 650095, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.
E-mail: olb61@mail.ru.